

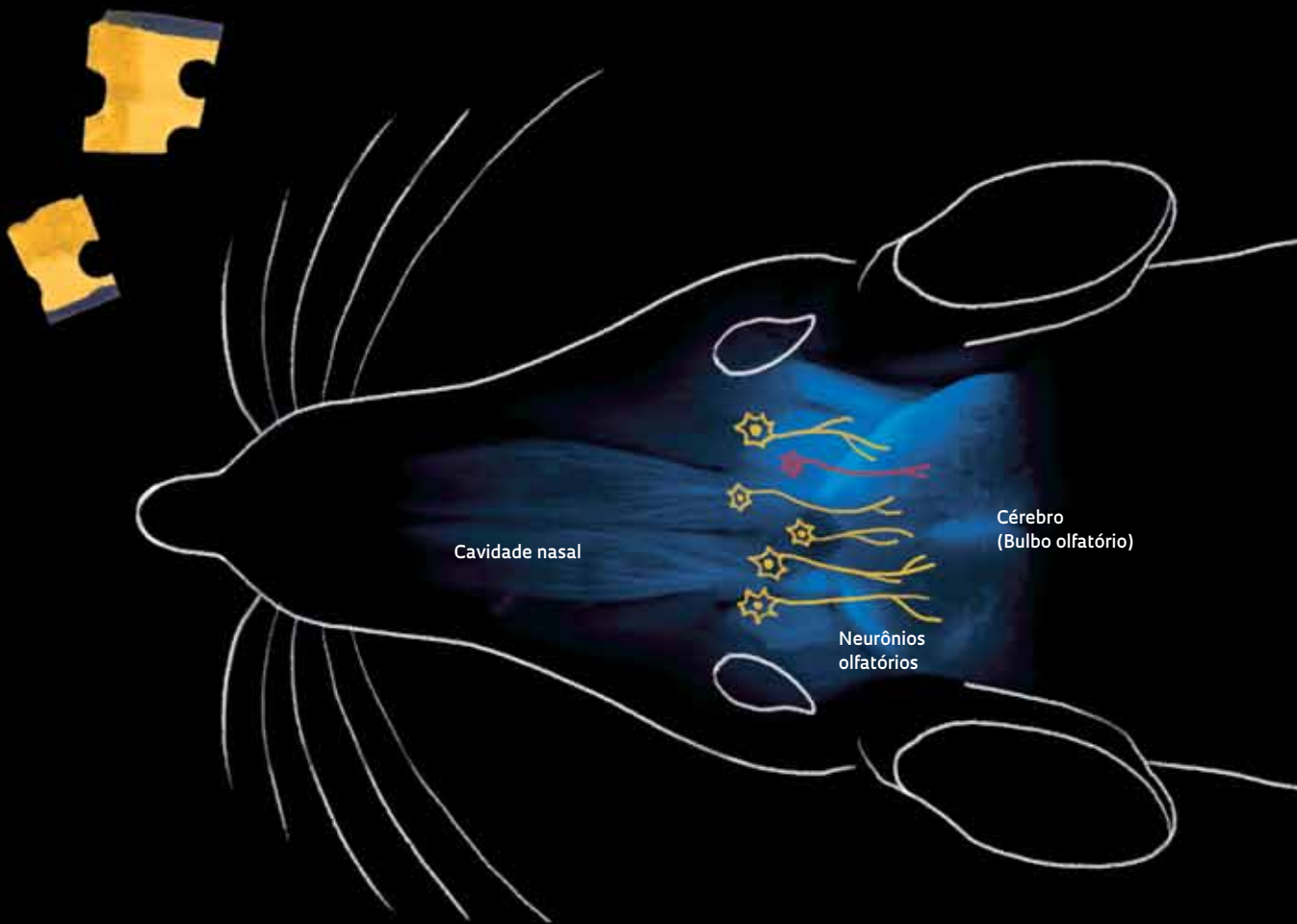
Variações do olfato

Influências genéticas e ambientais determinam a construção do órgão sensorial no fundo do nariz

Maria Guimarães

Se você passar um tempo prolongado exposto a um determinado cheiro, é possível que se torne mais eficaz em detectá-lo. Pode não parecer surpreendente, e até mesmo evocar ecos em outros sentidos – como, por exemplo, aqueles sons discretos que só o morador da casa consegue ouvir e identificar. Mas no caso do olfato parece haver um mecanismo bem mais marcante, se o que foi observado em camundongos valer também para outros animais – o humano inclusive. “A construção celular e molecular do epitélio olfatório depende de instruções genéticas e também se altera conforme a experiência de vida”, afirma o biólogo Fabio Papes, professor da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Ele e colegas do Reino Unido e dos Estados Unidos detalharam o forte componente genético responsável por moldar o sistema olfatório, conforme descreve artigo publicado no dia 25 de abril na revista *eLife*. Detectaram também que o órgão sensorial é modificado pelo ambiente. E isso é novidade.

A importância da genética na complexidade do olfato é inegável: mais de 5% dos genes presentes no DNA humano são dedicados a produzir uma diversidade de receptores moleculares que caracterizam os neurônios olfatórios (ver Pesquisa FAPESP nº 155). Isso significa que o órgão detector de odorantes localizado no fundo da cavidade nasal é composto por cerca de 400 tipos de células, cada um deles especializado em reconhecer uma molécula. “A visão conta apenas com três tipos de células”, compara Papes. É um investimento de



Neurônios que detectam cheiros mais comuns se tornam mais abundantes no epitélio olfatório

peso, sobretudo considerando-se que os seres humanos não têm o faro como seu sentido principal. No camundongo, modelo usado pelo professor da Unicamp e seus colegas, cerca de mil genes codificam receptores de odorantes. “É uma das maiores famílias multigênicas que existem”, afirma. Cheiros complexos acionam uma diversidade de receptores químicos, ativando combinações de células no nariz. Essa estratégia de detecção é o que permite identificar um número astronômico de cheiros (*ver imagem acima*).

Para destrinchar a contribuição dos genes e do ambiente na formação desse sentido responsável por avaliar a qualidade dos alimentos, potenciais parceiros sexuais, competidores e predadores nos arredores, os pesquisadores lançaram mão de duas linhagens diferentes de camundongos. A particularidade era que todos os representantes de cada uma das linhagens eram geneticamente idênticos, de maneira que para efeitos do experimento funcionava quase como se o estudo fosse feito em dois indivíduos diferentes, cada um com várias réplicas, ou clones.

Em um dos experimentos, os pesquisadores condicionaram esses camundongos no mesmo ambiente, para em seguida comparar o órgão olfatório entre as duas linhagens. O grupo do Instituto Sanger, na Inglaterra, liderado pelo geneticista Darren Logan (coordenador do estudo), sequenciou o RNA de todo o epitélio olfatório, conseguindo a caracterização mais completa até agora da atividade genética no órgão como um todo. “É o maior centro de sequenciamento do mundo”, conta

O material genético dita as regras para a origem das células receptoras de odorantes

Papes, justificando o feito inédito. Com isso, foi possível demonstrar que a estrutura física dessa central de detecção dos odorantes é diferente entre as linhagens de camundongos mesmo em condições ambientais padronizadas, indicando que as células receptoras presentes em cada linhagem são consequência de diferenças genéticas.

Mesmo assim, o epitélio nasal é tudo, menos fixo. “É um dos poucos lugares no organismo onde há neurogênese constante durante a vida inteira”, explica o professor da Unicamp. Essa particularidade está ligada, em parte, à fragilidade do tecido. Os neurônios ali estão expostos ao ar externo, ao contrário das células muito bem protegidas no cérebro. A cada vez que substâncias tóxicas – como a fumaça de uma avenida de trânsito pesado – entram pelo nariz, os neurônios são atacados e possivelmente levados à morte. Por isso há uma variação no longo prazo: cada célula dura alguns meses, em média, antes de ser substituída.

Acontece que essa substituição não é aleatória nem predeterminada, conforme indicaram os experimentos feitos na Unicamp e no Sanger. Os pesquisadores transferiram embriões das duas linhagens de camundongos para fêmeas de aluguel, de maneira a criar um ambiente gestacional controlado e homogêneo, e depois devolveram as ninhadas às mães de cada uma das linhagens, mas com um detalhe: cada uma delas continha um filhote adotivo do outro tipo. O desenho experimental partiu do princípio de que mães geneticamente distintas apresentam uma série de particularidades em como influenciam a experiência sensorial dos filhotes, como o cheiro do leite, por exemplo. Depois de adultos, esses camundongos foram analisados conforme o grupo a que pertenciam: animais de cada uma das linhagens criados em ambientes contendo mães semelhantes, e aqueles criados por mães de linhagem diferente (ver infográfico abaixo).

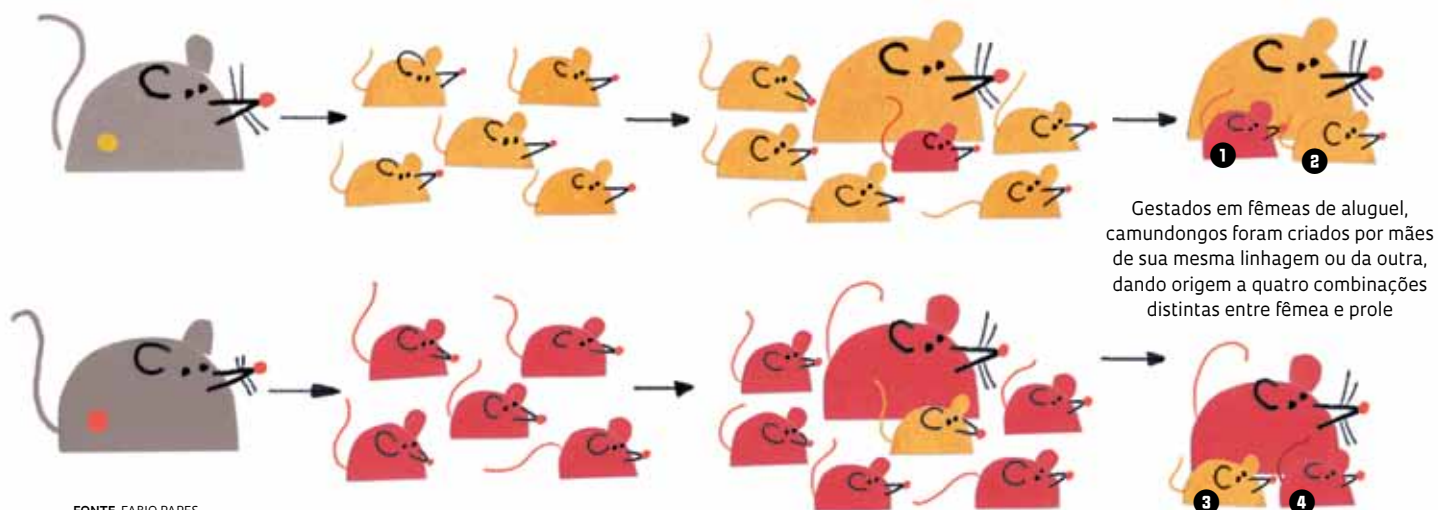
A manipulação permitiu detectar diferenças sutis no perfil de expressão gênica do epitélio olfatório em camundongos vivendo em situações distintas, uma indicação de que o ambiente também contribui para a construção do órgão. “Isso não tinha sido previsto”, conta Papes. Detectar essa variação representou um desafio técnico importante, porque cada tipo de molécula odorante afeta poucas células no nariz. Isso explica o fato de uma análise tão detalhada em larga escala só ter sido realizada agora, quando os recursos para análises genéticas se tornaram mais sofisticados.

FARO MUTÁVEL

Os experimentos também averiguaram mais a fundo as mudanças que acontecem ao longo da vida, ao expor camundongos adultos a quatro moléculas odorantes cujas células detectoras são conhecidas – como cheiro de banana ou de cravo. O aroma estava na água disponível para os animais, que sentiam o cheiro a cada vez que bebiam. Apesar de não ser contínua, já que não estavam expostos o tempo todo, foi uma exposição prolongada, no decorrer de seis meses. O sequenciamento posterior mostrou uma maior atividade de certos genes, interpretada como um aumento no número de células portadoras dos receptores específicos para os quatro odorantes. Bastaram seis semanas sem água aromatizada para que os níveis de expressão dos genes voltassem ao normal.

Natureza e criação

Experimento com camundongos mostra que genes e ambiente contribuem para a formação do olfato



FONTE FABIO PAPES

“Essa foi a primeira vez que se quantificou de maneira abrangente que o número de neurônios olfatórios que expressam cada um dos mil tipos de receptores olfatórios varia entre diferentes linhagens de camundongos”, avalia a bioquímica Bettina Malnic, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP), uma das maiores especialistas em neurobiologia do olfato no Brasil. Ela não participou do estudo, mas tem interesse especial na genética por trás dos neurônios olfatórios e em como a expressão desses genes é regulada (ver Pesquisa FAPESP nº 220), como mostra revisão recente na revista *Molecular Pharmacology*.

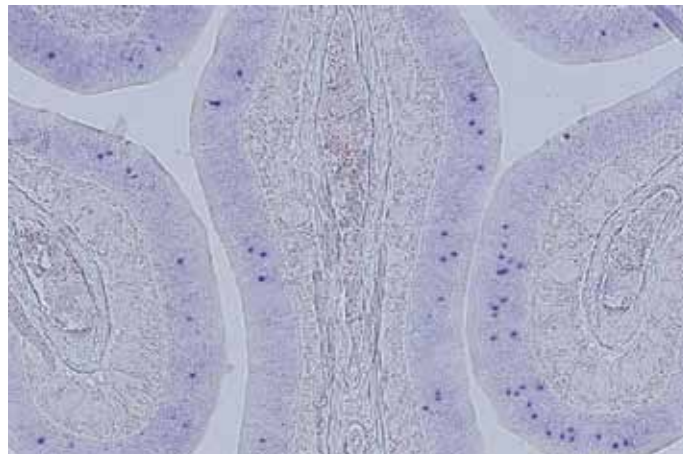
VIDA E MORTE

Em um estudo cujos resultados estão submetidos para publicação, o grupo de Bettina usou camundongos geneticamente alterados, que não conseguiam transmitir ao cérebro os sinais relativos aos odorantes, e detectou que nessa situação os neurônios do epitélio olfatório morrem. “A incapacidade de responder aos odorantes afeta a sobrevivência das células”, explica, embora ela ainda não tenha encontrado a via bioquímica que determina essa morte celular. Novas células são constantemente produzidas, mas a alta mortalidade faz com que o epitélio olfatório desses camundongos modificados seja composto por um número reduzido de neurônios. “O aumento que esses pesquisadores observaram na expressão gênica de camundongos criados em ambientes onde se adicionou um odorante específico é compatível com a ideia de que houve um aumento na sobrevivência dos neurônios ativados pelo odorante”, sugere.

Enquanto fazia sua pesquisa, foi uma grata surpresa para Bettina encontrar o artigo de Papes e colaboradores, antes de sua publicação oficial, no repositório eletrônico de *preprints* bioRxiv (ver Pesquisa FAPESP nº 254). “O acesso a resultados do estudo mesmo antes de sua publicação definitiva contribuiu para o melhor delineamento de experimentos que já estavam sendo realizados no meu laboratório”, conta.

As perguntas que surgem a partir das novas respostas garantem trabalho de sobra para os dois grupos nos próximos tempos. Além de aprofundar o estudo dos possíveis mecanismos para o aumen-

O epitélio olfatório de camundongos permite o contato direto entre o ar e os neurônios (os núcleos são os pontos escuros)



Diferenças na expressão gênica em situações distintas indicam que o ambiente também contribui

to na frequência dos receptores mais usados, como longevidade das células e regulação da atividade gênica, também falta avaliar como essa variação ao longo da vida e entre indivíduos pode alterar a percepção do ambiente. Papes sugere que uma plasticidade semelhante pode existir nos outros sentidos, que ainda não foram estudados sob essa ótica.

Os resultados sugerem um mecanismo adaptativo, somando-se ao que se sabia sobre a memória sensorial (quando um cheiro evoca uma lembrança específica) e a habituação (quando a exposição a um estímulo desliga os neurônios envolvidos com sua interpretação no cérebro). “Descobrimos uma nova estratégia adotada pelo organismo, onde fatores ambientais modificam como o órgão olfatório é construído, adaptando o indivíduo para viver naquele ambiente”, afirma Papes.

Ele também enxerga um impacto potencial na medicina personalizada. “Se os sentidos são distintos para cada pessoa, não somente porque suas fisiologias são diferentes, mas também porque a própria construção celular de seus órgãos dos sentidos não é igual, então devemos encarar cada ser humano como único do ponto de vista sensorial”, afirma. Por essa ótica, ele defende que fármacos podem ser desenvolvidos para tratar distúrbios sensoriais ou modular os comportamentos causados por eles em grupos específicos de pessoas.

Nas últimas duas décadas, ele conta, uma série de estudos vem investigando até que ponto a olfação influencia o comportamento humano, como a relação entre atração sexual e odores corporais. Os achados de agora sugerem que as novas abordagens genéticas podem contribuir para essa compreensão. Um dos projetos em andamento no Instituto Sanger envolve um experimento de ampla escala na população inglesa para sequenciar o RNA do órgão olfatório, mapear geneticamente seu epitélio e correlacionar os genes com diferentes tipos de enfermidades e distúrbios sensoriais nos voluntários. Papes espera poder participar, incluindo amostras brasileiras na população sequenciada. “A diversidade social e a variabilidade genética no Brasil torna nossa população especialmente interessante para esse tipo de estudo.” ■

Artigos científicos

IBARRA-SORIA, X. *et al.* Variation in olfactory neuron repertoires is genetically controlled and environmentally modulated. *eLife*. v. 6, e21476. 25 abr. 2017.

NAGAI, M. H. *et al.* Monogenic and monoallelic expression of odorant receptors. *Molecular Pharmacology*. v. 90, n. 5, p. 633-9. nov. 2016