

NA RAIZ DO INFANTICÍDIO ANIMAL

Odor de filhotes ativa em camundongos adultos células de órgão nasal associado a comportamentos instintivos

Quem trabalha com roedores em laboratório sabe que colocar no mesmo ambiente animais de ninhadas diferentes costuma não dar certo. Em geral os machos adultos se agridem mutuamente e eliminam os filhotes mais novos, mesmo quando todos, adultos e recém-nascidos, são filhos dos mesmos pais. O comportamento, chamado de infanticídio, é frequente entre ratos e camundongos e, segundo estudo publicado em 2014 na revista *Science*, é compartilhado com pouco mais de uma centena de espécies de mamíferos – de predadores como ursos e leões a primatas como chimpanzés, babuínos e gorilas. Experimentos feitos pelo biólogo Fabio Papes e sua equipe no Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (IB-Unicamp) começam a desvendar parte do mistério que cerca esse comportamento e a identificar os mecanismos moleculares que, em certas situações, levam os camundongos a cometerem infanticídio.

Papes e seu grupo estão seguros de que o sinal que leva os machos a matarem os

filhotes mais novos chega pelo ar. Nas primeiras semanas de vida, o corpo dos filhotes libera moléculas de odor ainda desconhecidas que ativam um grupo particular de células no nariz dos animais mais velhos. Essas células, identificadas pelo grupo da Unicamp e descritas em fevereiro na revista *BMC Biology*, transformam a informação química em sinais elétricos que mobilizam as áreas cerebrais associadas à agressividade.

As células especializadas em perceber o cheiro dos filhotes são neurônios, assim como as demais células sensoriais que permitem aos mamíferos identificar os aromas do ambiente. Mas algumas diferenças as tornam únicas no sistema olfativo. A primeira e mais importante é que elas só existem nos camundongos adultos e estão mais ativas nos machos virgens, que nunca tiveram filhotes, do que nas fêmeas (que já pariram ou não) e nos machos que já se reproduziram. “Esse é o primeiro caso documentado de células do sistema olfativo com esse padrão de ativação”, conta Papes. “Essa diferença ajudou a definir as hipó-

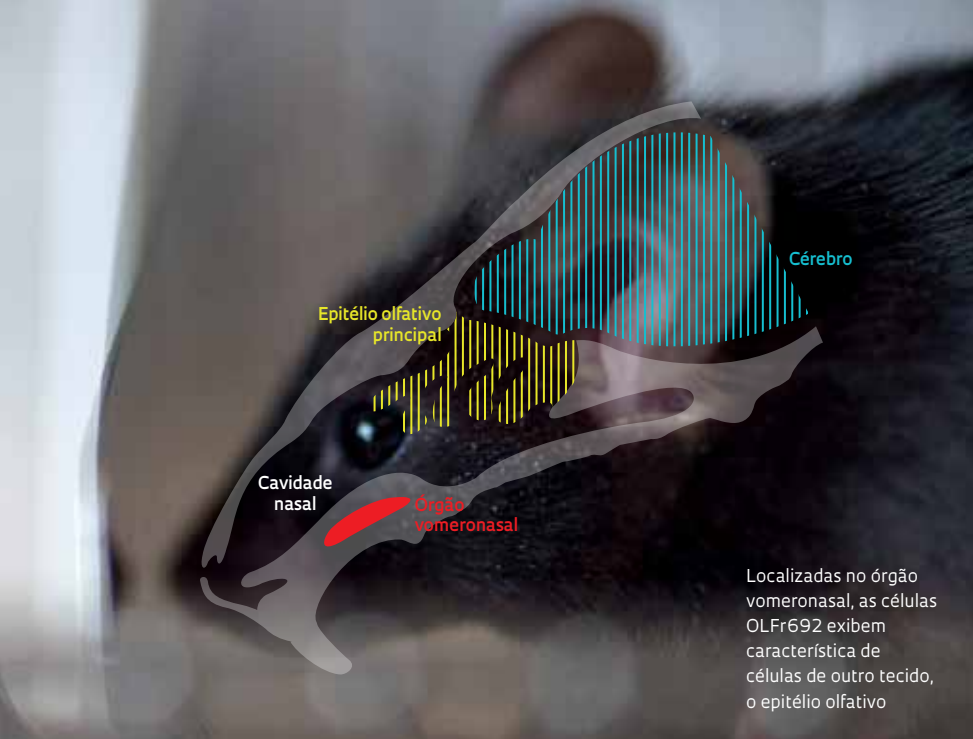
teses sobre a função que elas poderiam desempenhar.”

As células que detectam o odor dos filhotes expressam em sua superfície a proteína OLFr692, sigla de membro 692 da família de receptores olfativos. Essa proteína transpassa a membrana celular do neurônio e capta compostos químicos emanados pelos filhotes. Os receptores olfativos integram uma extensa família de 1.300 proteínas especializadas na identificação de moléculas orgânicas pequenas e voláteis, os odorantes. Com exceção do OLFr692, esses receptores em geral estão presentes nas células sensoriais do maior órgão olfativo do nariz, o epitélio olfativo principal. Nos camundongos, esse epitélio é formado por 1.300 tipos de células sensitivas que, como um tapete, forram a porção mais profunda da cavidade nasal e permitem o reconhecimento do ambiente e a criação de uma memória aromática dele.

Um aspecto peculiar das células descritas na *BMC Biology* é que elas possuem proteínas da família dos receptores olfativos, mas não estão no epi-

Combinação singular

Células que detectam o cheiro de filhotes só existem nos animais adultos e são mais ativas nos machos virgens



télio olfativo principal. Em vez disso, o biólogo Thiago Nakahara, aluno de doutorado orientado por Papes, encontrou-as somente no órgão vomeronasal, outro tecido olfativo no nariz, com feições moleculares distintas. Nos camundongos, esse órgão é formado por duas estruturas cilíndricas com 2 milímetros de comprimento, uma de cada lado do nariz. Até então, os pesquisadores imaginavam que suas células apresentavam apenas proteínas de superfície da família dos receptores vomeronasais (VRs), especializados na detecção de feromônios, moléculas orgânicas que deflagram comportamentos instintivos de defesa, acasalamento, agressividade e alarme.

“Técnicas mais sensíveis começam a mostrar que células expressando as proteínas OLFr podem estar também em tecidos distantes do nariz”, conta a bioquímica Bettina Malnic, pesquisadora da Universidade de São Paulo que ajudou a decifrar como as moléculas de odor interagem com as células do epitélio olfativo e disparam as informações que serão interpretadas pelo cérebro. Como

exemplo, Bettina lembra que no final de 2015 pesquisadores dos Estados Unidos identificaram células com o receptor OLFr78 em uma estrutura sensível da artéria carótida, onde elas monitoram os níveis de oxigenação do sangue.

MEDIADORES DA AGRESSIVIDADE

Em Campinas, identificada a população de células OLFr692 no órgão vomeronasal, veio o passo mais desafiador: descobrir qual função essas células desempenham no sistema olfativo dos roedores. A pista inicial de que camundongos nas primeiras semanas de vida não apresentavam essas células levou os pesquisadores a imaginar que estariam envolvidas na sinalização de comportamentos característicos dos animais adultos.

O grupo de Papes iniciou, então, testes com camundongos de diferentes idades para analisar o padrão de ativação das células OLFr692. Em alguns experimentos, machos foram colocados para conviver com fêmeas, a fim de verificar se essas células mediavam a atração sexual. Em outros, machos interagiram por um período

com outros machos na mesma gaiola. O objetivo era averiguar se as células OLFr692 estariam ativas e participariam da indução do comportamento agressivo comum no contato entre machos. Alguns animais foram expostos ainda a odores de predadores (gatos, ratos, cobras e aranhas), para avaliar se as células estariam envolvidas em reações instintivas de defesa e medo (ver Pesquisa FAPESP nº 172). Em nenhum caso, porém, houve ativação das células OLFr692.

A última hipótese foi de que essas células poderiam modular alguma interação entre adultos e filhotes. Assim como outros roedores, os camundongos adultos machos e fêmeas exibem cuidado parental: limpam os filhotes, lambendo-os, e os trazem de volta ao ninho quando tentam escapar – as mães também os alimentam. Nakahara mediu a ativação das células OLFr692 em animais adultos e verificou que, nos machos virgens, elas participavam da detecção de odor dos recém-nascidos. Quando interagem com os filhotes, esses machos, ao invés de os proteger, matam-nos. “É um comportamento comum em camundongos”, diz Papes. “Quem cuida de biotério sabe que não deve colocar um macho estranho com os filhotes.”

Os pesquisadores buscam agora comprovar que as células OLFr692 são necessárias para gerar esse comportamento. Para isso, repetirão os testes com camundongos geneticamente alterados para não produzir a OLFr692. “Nosso palpite é que o comportamento infanticida deve desaparecer”, conta Papes. “Estudar como um circuito neuronal como o ativado pelas células OLFr692 gera comportamentos específicos”, diz Bettina, “pode contribuir para compreender como o cérebro é organizado e revelar como alterações em circuitos neurais levam a desordens neurológicas e comportamentais em seres humanos”. ■ Ricardo Zorzetto

Projeto

Molecular biology of the olfactory system in mammals: study on the detection of odors and their neural representation in the brain (nº 2009/00473-0); Modalidade Programa Jovens Pesquisadores em Centros Emergentes; Pesquisador responsável Fabio Papes (IB-Unicamp); Investimento R\$ 780.405,02.

Artigo científico

NAKAHARA, T. S. *et al.* Detection of pup odors by non-canonical adult vomeronasal neurons expressing an odorant receptor gene is influenced by sex and parenting status. *BMC Biology*. v. 14. 15 fev. 2016.