

ENDOCRINOLOGIA

EQUILÍBRIO DELICADO



Grupos brasileiros identificam mais peças do circuito cerebral que regula a fome e a saciedade, além de potenciais novos alvos para o tratamento da obesidade

Ricardo Zorzetto

Alguns especialistas consideram a fome e a saciedade como extremos de um estado fisiológico que controla a busca da energia essencial para manter o organismo vivo e funcionando em equilíbrio. Como os pratos de uma balança, o desejo de comer e a sensação de satisfação oscilam ao longo do dia, regulados por uma série de substâncias produzidas pelo sistema digestivo e pelo tecido adiposo que informam ao sistema nervoso central a disponibilidade de energia ou a necessidade de procurar alimento. No cérebro, quem rege os momentos de fome e saciedade é uma estrutura profunda e polivalente: o hipotálamo. Menor do que uma amêndoa e com o formato aproximado de um cone, o hipotálamo funciona como uma espécie de zeladoria

central do corpo. Além de comandar o desejo de comer, ele regula direta ou indiretamente a temperatura, a sede, a fadiga, o sono, a criação de vínculos com outras pessoas e a libido.

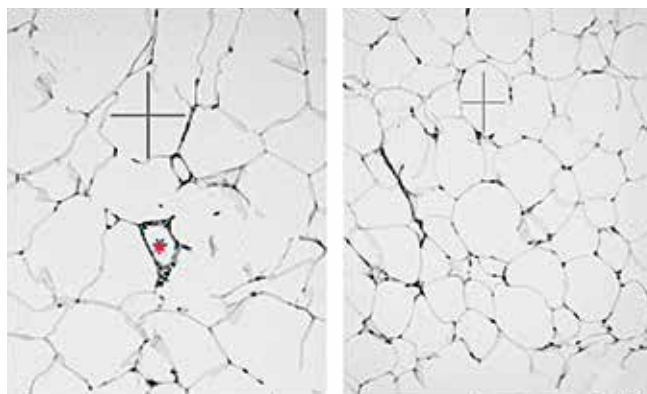
Trabalhos publicados neste ano por dois grupos brasileiros estão ajudando a identificar algumas peças do tabuleiro bioquímico do hipotálamo que influenciam as sensações de fome e saciedade, mas cuja ação havia passado despercebida da ciência. Uma delas, inclusive, parece ser um potencial alvo para a ação de medicamentos destinados a controlar o ganho exagerado de peso, problema que assumiu dimensões planetárias nas últimas décadas. Hoje o sobrepeso e a obesidade atingem pouco mais da metade da população mundial, razão pela qual essa epidemia foi apelidada de globesidade.

Em experimentos com camundongos realizados na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), a equipe do imunologista Lício Velloso verificou que aumentar a expressão de um único gene, ativo no cérebro apenas em um pequeno

número de células do hipotálamo, pode ser suficiente para reduzir o ganho de peso por estimular a saciedade e o gasto energético, além de amenizar sinais de ansiedade e depressão, frequentes em uma parcela importante das pessoas com sobrepeso e obesidade. Na Universidade de São Paulo (USP), o fisiologista José Donato Junior e seus colaboradores constataram, também em experimentos com roedores, que um hormônio chamado grelina, produzido no sistema digestivo e tradicionalmente associado ao despertar da fome, não atua sozinho. Ele precisa da ação simultânea de outro composto – o hormônio do crescimento, por décadas relacionado apenas a fenômenos que aumentam o consumo de energia – para disparar no hipotálamo o impulso da busca de alimento.

Esses trabalhos, somados a outros conduzidos no Brasil e no exterior, ajudam a compreender quão intrincada é a relação entre as peças do mecanismo que controla a saciedade e a fome e quão difícil é alterar o seu funcionamento sem causar prejuízos importantes. “Os mecanismos que controlam o equilíbrio energético são redundantes e complexos”, afirma o bioquímico Marcio Torsoni, da Unicamp, que não participou dos dois estudos. “Por essa razão, qualquer interferência hormonal para o tratamento da obesidade só pode ser realizada após a perfeita compreensão de como cada hormônio afeta a sinalização celular e suas repercussões sobre outros eventos metabólicos e comportamentais”, completa.

Uma característica peculiar torna o gene estudado pelo grupo de Velloso um bom alvo para a ação de medicamentos contra o ganho de peso. De nome complicado, atribuído em razão das características estruturais da proteína que codifica e da função que ela exerce, o gene *nescent helix-loop-helix 2* (NHLH2) normalmente



é expresso em um grupo muito restrito de células do hipotálamo: os neurônios produtores de pró-opiomelanocortina, conhecidos pela sigla POMC. Quando estão repletas de gordura, as células do tecido adiposo distribuídas pelo corpo liberam na corrente sanguínea o hormônio leptina, que, ao atingir o cérebro, sinaliza que é hora de parar de comer. No hipotálamo, a leptina ativa os neurônios POMC e, estes, por sua vez, liberam um neurotransmissor que ativa outros neurônios e induzem à saciedade.

Imagem de microscopia das células do tecido adiposo, que são menores e em menor quantidade nos animais com o gene NHLH2 mais ativo (*à dir.*) do que nos do grupo de controle

Há mais de duas décadas se sabe que o NHLH2 tem alguma conexão com o ganho de peso em animais e seres humanos. Em 1997, em um estudo para descobrir a função desse gene, a biomédica Deborah Good, durante um estágio de pós-doutorado no Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, desativou as duas cópias do gene em embriões de camundongos e observou o que acontecia. Sem o NHLH2, os roedores não desenvolviam bem os órgãos sexuais, perdiam a libido e se tornavam obesos quando adultos. Anos mais tarde, ela constatou também que esses animais também eram menos ativos do que o normal.

“Esses e outros estudos que reduziram a expressão do gene ou o desativaram mostravam uma piora no quadro de obesidade”, conta Velloso, coordenador do Centro de Pesquisa em Obesidade e Comorbidades (OCRC), um dos centros de

O AUMENTO DA EXPRESSÃO DO GENE NHLH2 REDUZIU O GANHO DE PESO E AUMENTOU O GASTO ENERGÉTICO

pesquisa, inovação e difusão (Cepid) financiados pela FAPESP. “Estava claro que ele era importante para a regulação do peso, mas ainda não se havia tentado verificar o que ocorre quando se aumenta sua atividade”, explica o imunologista.

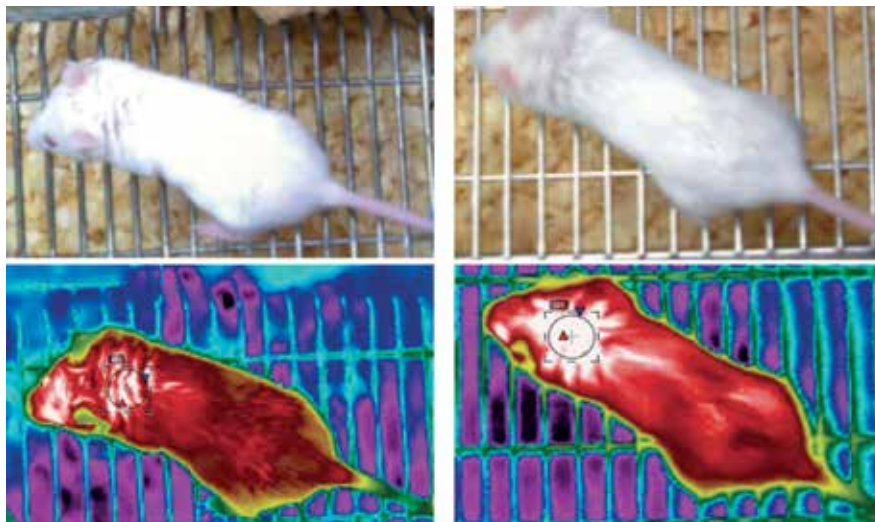
Durante o doutorado feito sob a orientação de Velloso no Laboratório de Sinalização Celular da Unicamp, o biólogo Rodrigo Carraro usou um vírus geneticamente modificado para aumentar em 40% a expressão do gene nos neurônios POMC. De maneira simplificada, a maior expressão desse gene causou um efeito preventivo e outro curativo. Em animais que tinham peso saudável no início dos testes e foram alimentados com uma dieta rica em gorduras (hiperlipídica), indutora de obesidade, a elevação da atividade do NHLH2 evitou que se tornassem obesos por aumentar a saciedade. Os roedores que produziam maior quantidade da proteína codificada pelo gene comiam menos do que aqueles com atividade normal do NHLH2 e engordaram cerca de 40% menos, indicam os resultados publicados no final de outubro no *Journal of Neuroscience*.

Nos camundongos que já começaram o experimento obesos, o efeito foi ainda maior. Igualmente alimentados com dieta hiperlipídica, eles ganharam 80% menos peso do que os do grupo de controle. Também gastaram 15% mais energia por serem fisicamente mais ativos e produzirem

mais calor no tecido adiposo marrom. Eles caminhavam mais nas gaiolas e suportavam mais tempo de exercício na esteira ou em um cilindro girando. Sua temperatura corporal também ficou em média 1,3 grau Celsius (°C) mais elevada do que a dos animais com atividade normal do gene – a temperatura média do primeiro grupo foi 34,3 °C, ante os 33 °C do segundo grupo. Nas baterias de experimentos comportamentais, os camundongos que sintetizavam mais da proteína codificada pelo NHLH2 apresentaram menos sinais de depressão e de ansiedade.

“Ainda não se havia atribuído a esse gene funções tão importantes como o controle da fome e a redução da depressão e da ansiedade”, afirma Velloso. Caso se identifiquem compostos capazes de aumentar a expressão do NHLH2 no hipotálamo, quem poderia se beneficiar mais de um futuro tratamento seriam os obesos ansiosos, supõem os pesquisadores. É que essas pessoas são mais sensíveis a pequenas alterações no ambiente ou na rotina, o que as leva a procurar comida mesmo sem fome.

“O hipotálamo controla uma infinidade de processos fisiológicos nos níveis periférico e central e está interconectado com áreas cerebrais envolvidas, entre outras coisas, no comportamento. A ligação entre obesidade e ansiedade ou depressão é bem conhecida em humanos e está associada ao ato de comer em excesso. Esse trabalho fornece uma nova base molecular, até então desconhecida, para essa associação”, comenta o fisiologista Miguel Antonio López, da Universidade de San-



Camundongos com o gene NHLH2 mais expresso (à dir.) apresentavam temperatura corporal (medida na região da nuca) cerca de 1,3 °C mais elevada do que os animais do grupo de controle

tiago de Compostela, na Espanha, estudioso do papel dos neurônios do hipotálamo na percepção dos níveis de energia do corpo.

A equipe da Unicamp planeja agora iniciar uma triagem de compostos já sintetizados a fim de encontrar alguns que tenham afinidade pelo gene e elevem sua expressão, aumentando a saciedade. Se uma dessas moléculas funcionar em seres humanos, ela pode resultar em um tratamento medicamentoso com efeitos adversos limitados, uma vez que o NHLH2 é expresso em um número muito restrito de neurônios. “Esse gene é um bom alvo porque está no neurônio certo”, diz Velloso.

A equipe da USP, por sua vez, ainda não teve a mesma sorte de encontrar um alvo tão específico, embora seu trabalho esteja ajudando a rever como funciona a ativação da fome. Desde que foi descoberta em 1999, a grelina é considerada a principal responsável por despertar no organismo a urgência de comer – razão por que já foi chamada de “hormônio da fome”.

Produzida no estômago e nos intestinos, ela age em outro pequeno grupo de células do hipotálamo: os neurônios AgRP/NPY, assim chamados por causa de dois neuropeptídeos que produzem. Seu efeito é tão potente que, administrada na corrente sanguínea, faz pessoas ou animais buscarem comida mesmo após uma farta refeição.

O mecanismo de ação da grelina começou a se mostrar mais complicado depois que se ve-

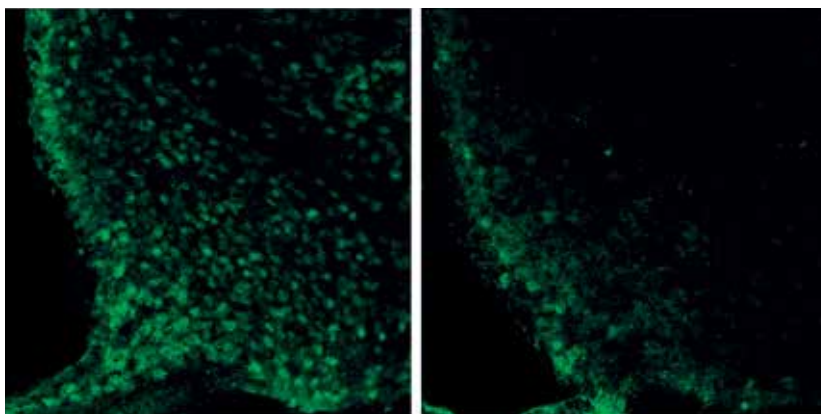
rificou há poucos anos que ela também age na hipófise, uma glândula vizinha ao hipotálamo, estimulando a produção do hormônio do crescimento (GH, na sigla em inglês). Nos órgãos e tecidos periféricos, esse composto estimula a proliferação celular e o gasto de energia, levando ao crescimento nas fases iniciais da vida e ao reparo de tecidos nos adultos. Em 2019, porém, o grupo da USP constatou que durante o jejum esse hormônio também desperta os neurônios AgRP/NPY e provoca fome, ao mesmo tempo que sinaliza para o corpo que é preciso economizar energia (ver Pesquisa FAPESP nº 277).

“Por algum tempo, imaginou-se que o efeito da grelina e o do GH ocorressem em paralelo e de modo independente”, conta Donato. O trabalho de sua equipe indica agora que a ação isolada da grelina sobre os neurônios AgRP/NPY é insuficiente para causar fome. Ela depende da atuação simultânea do GH no hipotálamo – possivelmente em outro grupo de neurônios.

Essa dependência começou a se tornar evidente nos experimentos feitos pelo fisiologista Frederick Wasinski entre 2016 e 2020, durante um estágio de pós-doutorado supervisionado por Donato. No Laboratório de Neuroanatomia Funcional da USP, Wasinski gerou dois tipos de camundongos geneticamente alterados, cada um deles com um grau diferente de insensibilidade à ação do GH. Os animais do primeiro grupo não apresentavam na superfície dos neurônios do cérebro todo a molécula (receptor) à qual esse hormônio se liga. No segundo grupo, esses receptores estavam ausentes apenas nos neurônios AgRP/NPY. Em ambos os casos, os roedores continuavam capazes de produzir normalmente o hormônio do crescimento e consumiam proporcionalmente a mesma quantidade de ração que os animais do grupo de controle, com os receptores intactos e ativos.

A AÇÃO DA GRELINA, O CHAMADO HORMÔNIO DA FOME, É INSUFICIENTE PARA DESPERTAR O APETITE

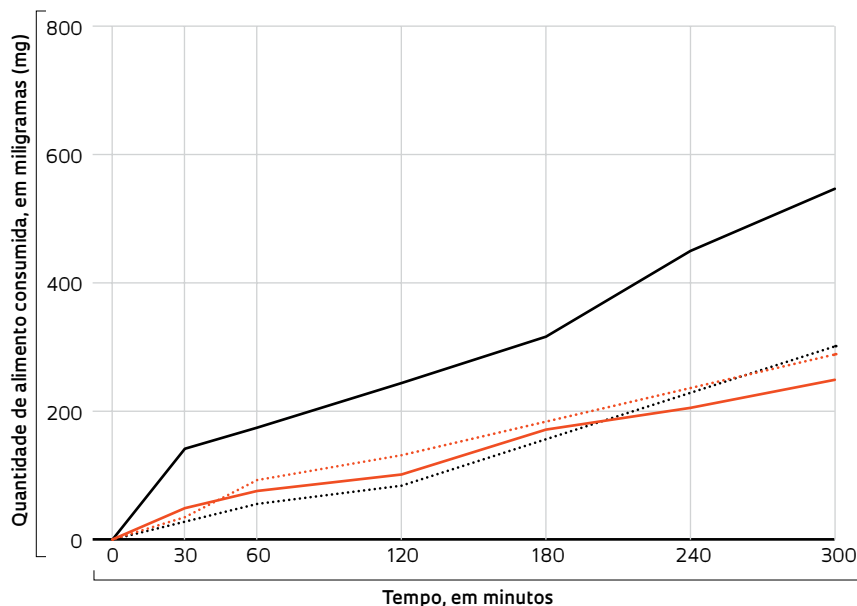
Na imagem de microscopia, neurônios do hipotálamo (círculos verdes) de camundongos com receptor do hormônio do crescimento (GH) intacto (à esq.) e desativado (à dir.)



EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ALIMENTO

Só os camundongos com o receptor preservado do hormônio do crescimento comeram mais após receber injeção de grelina, indicando que a estimulação do apetite depende da ação simultânea de ambos

- Animais com o receptor do GH intacto tratados com soro fisiológico
- Animais com o receptor do GH intacto tratados com grelina
- Animais com o receptor do GH desativado tratados com soro fisiológico
- Animais com o receptor do GH desativado tratados com grelina



FONTE WASINSKI, F. ET AL. ENDOCRINOLOGY. 2021

As diferenças começaram a surgir em dois testes de restrição alimentar, situação em que ocorre o aumento natural na produção de grelina e de GH. No primeiro experimento, os animais passavam 24 horas sem acesso a alimento, antes de poder comer livremente. Já no segundo, eram liberados para se nutrir à vontade depois de cinco dias sob restrição alimentar (recebiam 60% das calorias de que precisavam). Nas duas condições, os animais sem o receptor do GH no cérebro comeram mais após o período de privação de alimento, mas, ainda assim, em um nível bem inferior aos do grupo de controle. Era um sinal de que, sem a ação do hormônio do crescimento, a grelina não despertava a fome como antes.

Em outra bateria de testes, Wasinski estimulou a fome artificialmente (injetou uma dose de grelina na corrente sanguínea) e verificou que os camundongos sem o receptor de GH apenas nos neurônios AgRP passaram a comer tanto quanto os do grupo de controle, que mantinham a sinalização desse hormônio inalterada no cérebro. Os animais sem o receptor no cérebro todo ingeriram menos alimento que os dos outros dois grupos, segundo dados publicados em maio na revista *Endocrinology*. Dias mais tarde, o grupo do endocrinologista Jeffrey Zigman, da Universidade do Texas Southwestern Medical Center, nos Estados Unidos, apresentou uma conclusão semelhante em um artigo na *Molecular Metabolism* no qual descreve testes feitos com roedores que não produziam o hormônio do crescimento por não terem o receptor da grelina na glândula hipófise.

De acordo com os pesquisadores da USP, esse resultado sugere que a estimulação do apetite promovida pela grelina depende da ação concomitante do hormônio do crescimento em outros grupos de neurônios do hipotálamo, e não apenas nos AgRP/NPY. Atualmente a equipe de Donato realiza outros testes para tentar identificar quais são esses neurônios.

“Do ponto de vista fisiológico, a atuação sinérgica dos dois hormônios faz muito sentido, uma vez que o efeito do hormônio do crescimento depende do aporte de nutrientes energéticos, facilitado pela ação da grelina de estimular a fome”, comenta Torsoni, da Unicamp. “Conhecer como a interação de ambos modula a atividade das diferentes populações de neurônios do hipotálamo é fundamental para identificar quais delas poderiam ser manipuladas por compostos candidatos a tratar a obesidade”, conclui.

Na opinião de Eduardo Ropelle, fisiologista da Unicamp que não participou dessa pesquisa, o achado do grupo da USP pode abrir novas possibilidades terapêuticas para o tratamento da obesidade, uma vez que compostos que impedem a ação da grelina estão sendo exaustivamente testados em modelos experimentais, com resultados modestos e muitas vezes inconclusivos. “A combinação de compostos capazes de inibir seletivamente tanto a atividade da grelina como a do GH poderia apresentar resultados mais promissores, embora não se possa desconsiderar o risco de efeitos adversos”, afirma Ropelle. ■

Os projetos e os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.