

Chamada de EP3, a célula nervosa atua para manter o corpo humano a 37°C. Mecanismo descoberto por cientistas do Japão funciona em outros mamíferos e poderá ajudar na criação de drogas para problemas como hipotermia e insolação

# O neurônio que ajusta a temperatura do corpo

» MARIA LAURA GIULIANI\*

O hipotálamo é a região do cérebro responsável pela manutenção da temperatura corporal nos humanos: em torno de 37°C. Ao menos 2°C de variação, para baixo ou para cima, é suficiente para desequilibrar os processos fisiológicos do organismo. Saber exatamente qual grupo de neurônios atua nesse “termostato natural” tem sido um desafio para cientistas. Pesquisadores liderados pela Universidade de Nagoya, no Japão, deram um passo importante nessa busca ao descobrir a influência dos neurônios EP3.

“Essa descoberta não só contribui para responder a questões fundamentais da fisiologia, do tipo: ‘Como nossa temperatura corporal é fixada em 37°C?’, como também abre caminho para o controle artificial da temperatura corporal em humanos com problemas de termorregulação”, ilustra Kazuhiro Nakamura, um dos autores do estudo, publicado, neste mês, na revista *Science Advances*.

Nos humanos e em boa parte dos outros mamíferos, o centro de regulação da temperatura do cérebro fica na área pré-óptica, uma parte do hipotálamo que controla funções vitais do corpo. Os cientistas investigaram, de forma inédita, a atividade dos EP3s nessa porção do cérebro. “Eles descobriram uma área nova no hipotálamo que contribui para o controle de temperatura no corpo em várias situações, como febre e em casos de frio extremo”, afirma Carlos Uribe, neurologista do Hospital Brasília e do DF Star e doutor em ciências da saúde pela Universidade de Brasília (UnB).

A equipe analisou como essas células nervosas agiam em resposta a variações de temperatura em experimentos com ratos, cuja medida padrão é de 28°C.

Durante duas horas, as cobaias foram expostas a temperatura baixa (4°C), confortável (24°C) e alta (36°C). Os resultados mostraram que a exposição a 36°C ativou os neurônios EP3. Nas outras condições, não.

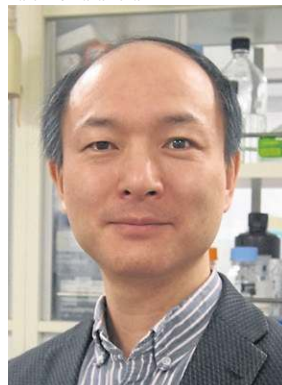
Na análise do tecido cerebral dos roedores, o grupo observou as fibras nervosas dos EP3 a fim de identificar para onde os sinais desses neurônios eram transmitidos. O hipotálamo dorsomedial, responsável por ativar o sistema nervoso simpático, foi o principal endereço. Também chamada de sistema nervoso autônomo, essa parte do cérebro controla as funções automáticas do corpo, como respiração, batimento cardíaco, pressão arterial, digestão e temperatura corporal.

A análise também evidenciou que o mediador que os neurônios EP3 usam para transmitir sinais ao hipotálamo dorsomedial é o ácido gama-aminobutírico (Gaba), considerado o principal neurotransmissor inibitório do corpo. “Geralmente, quando essa substância é liberada, é um sinal para diminuir o nível de atividade de uma célula”, elucida Uribe. “Por exemplo, em um ambiente quente, os sinais são aumentados para suprimir as saídas simpáticas, resultando em fluxos sanguíneos aumentados na pele para facilitar a saída do calor do corpo e evitar hipertermia”, ilustra, em nota, Nakamura.

## Intervenção

Outra forma encontrada pela equipe para estudar a atividade dos neurônios EP3 foi quimiogenética, realizada em outro grupo de ratos. Nakamura conta ao *Correio* que o processo usa receptores, chamados Dreads,

Kazuhiro Nakamura



**Se desenvolvermos drogas que tenham como alvo esses receptores ou canais, isso permitirá ativar ou inibir seletivamente os neurônios EP3 para controlar artificialmente a temperatura corporal e o metabolismo\***

**Kazuhiro Nakamura,** pesquisador da Universidade de Nagoya e um dos autores do artigo

SAEED KHAN



Células nervosas que trabalham como termostato natural agem no hipotálamo: redução da febre é uma das funções

## Para saber mais

### Cérebro saudável é mais quente

Apesar de 37°C ser considerada a temperatura natural do corpo, estudos mostram que, em algumas regiões, essa referência pode não ser a ideal. É o caso do cérebro. Em um artigo divulgado, em junho, na revista *Brain*, pesquisadores do Laboratório de Biologia Molecular do Conselho de Pesquisa Médica (MRC), em Cambridge, Reino Unido, mostraram que cérebros humanos saudáveis são mais quentes do

que se pensava, excedendo 40°C. A equipe produziu o primeiro mapa 4D da temperatura saudável do órgão humano submetendo 40 voluntários, com idade entre 20 a 40 anos, a exames de espectroscopia de ressonância magnética (MRS). Eles concluíram que as temperaturas variam de acordo com a região do cérebro, idade, sexo e hora do dia. As mais altas foram detectadas em mulheres, durante o dia.

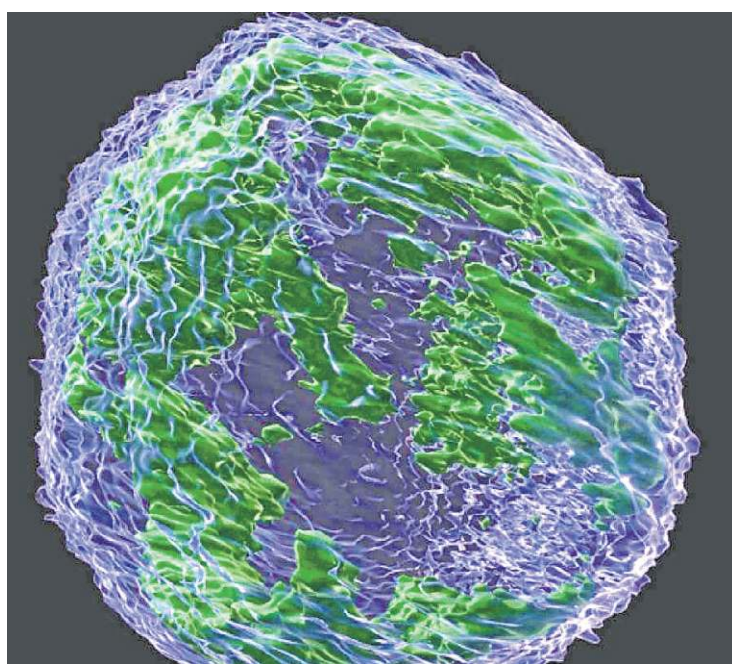
Os dados, avalia o grupo, também poderão ajudar futuras abordagens médicas. “Descobrimos que a temperatura do cérebro cai à noite, antes de dormir, e sobe durante o dia. Há boas razões para acreditar que essa variação diária está associada à saúde do cérebro a longo prazo, algo que esperamos investigar a seguir”, indica, em nota, John O’Neill, líder do grupo no MRC Laboratory for Molecular Biology.

que determina a temperatura do corpo para o valor específico de 37°C, chegar a descobertas que possam ajudar no desenvolvimento de soluções farmacológicas capazes de ajustar artificialmente a temperatura corporal. “Se desenvolvermos drogas que tenham como alvo esses receptores ou canais, isso permitirá ativar ou inibir seletivamente os neurônios EP3 para controlar artificialmente a temperatura corporal e o metabolismo”, projeta Nakamura.

A expectativa é de que essa nova frente de intervenção ajude a tratar insolação, hipotermia e, até mesmo, a obesidade. Segundo Uribe, para compensar a queda de temperatura, a produção de calor dentro do corpo aumenta, buscando, dessa forma, manter o equilíbrio. “Pode até ser que isso seja útil no emagrecimento, com a queima de calorías”, cogita o neurologista.

\*Estagiária sob a supervisão de Carmen Souza

## ONCOLOGIA



Proteína APOBEC3G (verde) dentro do núcleo (azul) de célula doente

## Enzima protege contra vírus, mas ajuda cânceres

Uma enzima que defende as células humanas contra vírus pode ajudar a evolução do câncer para uma malignidade maior, causando inúmeras mutações, de acordo com um estudo de pesquisadores da Weill Cornell Medicine, nos Estados Unidos. A descoberta sugere que esse pode ser um alvo potencial para futuros tratamentos oncológicos.

No estudo, publicado na revista *Cancer Research*, os cientistas usaram um modelo pré-clínico de câncer de bexiga para investigar o papel da enzima APOBEC3G no desenvolvimento da doença. Os pesquisadores descobriram que ela

aumentou significativamente o número de mutações nas células tumorais, promovendo a diversidade genética dos cânceres no órgão e acelerando a mortalidade.

AAPOBEC3 é capaz de modificar o RNA ou o DNA, alterando quimicamente um nucleotídeo citosina (letra “C” no código genético). O papel normal dessa enzima é combater retrovírus, como o HIV. Ela tenta impedir a replicação viral por meio da mutação das citosinas no genoma viral. Porém, no caso do câncer de bexiga, em vez de eliminar um micro-organismo invasor, a APOBEC3 favorece o crescimento e a agressividade tumoral.

### Ampla evidência

Na pesquisa, os cientistas utilizaram camundongos nos quais foram implantadas células de câncer de bexiga. Identificando a assinatura mutacional específica da APOBEC3G e mapeando-a nos genomas do tumor, a equipe encontrou ampla evidência de que a enzima causou uma maior carga mutacional e diversidade genômica nos tumores, provavelmente representando a maior malignidade e mortalidade nos camundongos com a enzima que, naturalmente, só está presente em seres humanos.

Por fim, os pesquisadores procuraram a assinatura mutacional da APOBEC3G em um banco de dados de DNA de tumor humano amplamente utilizado, o Cancer Genome Atlas, e descobriram que essas mutações parecem ser comuns em cânceres de bexiga e estão ligadas a piores prognósticos. “Nossas descobertas sugerem que o APOBEC3G é um grande contribuinte para a evolução do câncer de bexiga e deve ser considerado como um alvo para futuras estratégias de tratamento”, disse o autor sênior do estudo, Bishoy M. Faltas.