

Desacoplamento de neurônios pode interromper morte celular

26/09/2012 - Além das conhecidas sinapses químicas - que permitem a interação entre as células nervosas, envolvendo neurotransmissores e receptores -, os neurônios também se comunicam com sinapses elétricas. Nesse tipo de sinapse, correntes de íons passam diretamente de uma célula a outra por meio de canais conhecidos como "junções comunicantes", produzindo um acoplamento entre os neurônios.

Siga o [CIÊNCIAemPAUTA](#) no Twitter. Curta nossa página [CIÊNCIAemPAUTA](#) no Facebook!

Uma pesquisa realizada por pesquisadores brasileiros mostrou que desacoplar os neurônios pode ser uma estratégia simples e eficaz para a neuroproteção - isto é, interromper processos de morte celular relacionados a doenças neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer e epilepsia.

O estudo, publicado na revista PLoS One, foi liderado pelo professor Alexandre Kihara, coordenador da pós-graduação em Neurociência e Cognição da Universidade Federal do ABC (UFABC). O trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) por meio do Programa Jovens Pesquisadores em Centros Emergentes.

Além de Kihara, participaram da pesquisa seus orientandos de doutorado Vera Paschon e Guilherme Higa - ambos bolsistas da Fapesp -, além dos professores Luiz Roberto Britto, do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP), e Rodrigo Resende, do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Segundo Kihara, embora sejam historicamente menos estudadas que as sinapses químicas, sabe-se hoje que as sinapses elétricas são fundamentais em diversas funções fisiológicas e cognitivas, como desenvolvimento, aprendizado, memória e percepção. Estudos recentes têm mostrado, também, que a participação das junções comunicantes no acoplamento entre os neurônios está relacionada com o espalhamento da apoptose, ou morte celular.

“Na apoptose, que é um processo comum a todas as doenças neurodegenerativas, o neurônio altera sua programação interna para ‘se suicidar’. Ocorre que, se um neurônio em apoptose estiver acoplado com um neurônio sadio - como mostra nosso estudo -, esse acoplamento permite a passagem de determinadas moléculas que aumentam a probabilidade de o neurônio sadio entrar em apoptose também”, disse Kihara à Agência Fapesp.

Segundo Kihara, no entanto, os cientistas ainda estão investigando quais são as moléculas envolvidas no espalhamento da apoptose por meio do acoplamento entre os neurônios. Além de tradicionais segundos mensageiros - como IP3, um importante sinalizador de cálcio -, o grupo da UFABC levanta a hipótese de que os microRNAs (miRNAs) podem estar envolvidos no processo.

“Os miRNAs regulam negativamente a tradução e representam uma camada adicional de controle entre o RNAm e as proteínas. A proposta de que miRNAs possam trafegar por junções comunicantes é considerada muito ousada. No entanto, ninguém conseguiu levantar argumentos concretos contra a hipótese, enquanto nós já temos alguns indícios a favor”, disse Kihara.

Para que ocorra um trânsito de moléculas entre as células, não basta que elas estejam acopladas. É preciso também que existam gradientes - isto é, que um dos neurônios acoplados tenha uma concentração de moléculas maior que o outro. Sendo assim, os pesquisadores usaram a estratégia de gerar gradientes a partir de lesões feitas com agulhas finíssimas nas retinas de galos.

A lesão era focada o suficiente para produzir a morte celular em um ponto específico do tecido, sem afetar o entorno, gerando um gradiente. Esse acoplamento foi manipulado farmacologicamente com diversas drogas. Quando os fármacos desacoplavam os neurônios, os pesquisadores observaram uma redução do espalhamento da morte celular.

“A estratégia foi produzir uma lesão aguda e localizada, com o intuito de gerar gradientes de concentração no tecido, para em seguida desacoplar bioquimicamente os neurônios. Para isso, uma dupla abordagem foi realizada, combinando lesões de retina in vivo e explantes de retina, modelo in vitro, mais adequado que as tradicionais culturas de células”, explicou Kihara.

Aplicação potencial

A estratégia de neuroproteção utilizando diferentes moléculas que desacoplam neurônios foi também

capaz de regular negativamente genes pró-apoptóticos, como as caspases. “A estratégia se mostrou tão eficiente que foi reproduzida in vivo, resultando em diminuição da área afetada e da morte neuronal”, disse Kihara.

“Mostramos também que os neurônios que estão em apoptose mantêm a expressão de conexinas - que são proteínas responsáveis por formar os canais de junções comunicantes, permitindo a ocorrência do acoplamento. Isso é importante, porque assim pudemos eliminar a hipótese de que um neurônio em processo de apoptose pudesse deixar de expressar as proteínas que formam o canal de acoplamento”, disse.

Segundo Kihara, a partir de agora os estudos irão investigar a hipótese de que os miRNAs transitem pelos canais de junções comunicantes e participam do processo de espalhamento da apoptose entre células acopladas.

A equipe que trabalhará com essa hipótese terá a participação de Erica de Sousa, aluna de graduação da UFABC e autora de um capítulo sobre miRNAs no livro Sinalização de Cálcio: Bioquímica e Fisiologia Celulares, que será lançado no início de outubro, no 1º Simpósio Brasileiro de Sinalização de Cálcio: Bioquímica e Fisiologia Celulares, na UFMG.

De acordo com Kihara, os estudos continuarão também a explorar as possibilidades de utilizar o desacoplamento de neurônios como estratégia de neuroproteção, com potencial aplicação no tratamento de doenças neurodegenerativas.

“Continuaremos investigando como e quando fazer isso de forma mais eficiente dependendo da doença. Mas acreditamos que uma nova porta foi aberta para estudos em neurodegeneração”, disse.

O artigo *Blocking of Connexin-Mediated Communication Promotes Neuroprotection during Acute Degeneration Induced by Mechanical Trauma*, de Vera Paschon e outros, pode ser lido na PLoS One em:

www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0045449

Fonte: Agência Fapesp

