

---

## Eliminação de neurónios fora do cérebro acelera obesidade

Nova técnica genética desenvolvida permite descoberta

Uma equipa de investigação liderada por [Ana Domingos](#), do [Instituto Gulbenkian de Ciência](#) (IGC), desenvolveu uma nova técnica genética que permite a eliminação de neurónios específicos do sistema nervoso periférico sem afetar o cérebro. Utilizando esta técnica em ratos, os investigadores conseguiram estudar a função dos neurónios que inervam o tecido adiposo, tendo observado que a sua eliminação resulta no rápido aumento de peso nos animais. Publicado no dia 3 de abril na revista *Nature Communications\**, esta técnica abre novas vias para o estudo de muitas doenças relacionadas com o sistema nervoso periférico, e com quaisquer células fora do cérebro.

Interessada em estudar os mecanismos neurobiológicos subjacentes à obesidade, Ana Domingos e o seu grupo tinham descoberto recentemente um conjunto de neurónios que inervam o tecido adiposo, e demonstraram que a ativação direta desses neurónios queima gordura. A equipa queria agora ver se os ratos ficavam mais gordos na ausência desses mesmos neurónios periféricos. Os investigadores estavam à procura de maneiras de eliminar especificamente os neurónios de interesse sem afetar neurónios semelhantes que também existem no cérebro.

Para isso, o grupo de Ana Domingos colaborou com o químico Gonçalo Bernardes do Instituto de Medicina Molecular (IMM) e da Universidade de Cambridge para desenvolver uma técnica inovadora. A equipa de investigação modificou uma técnica muito usada em engenharia genética para eliminar células, que se baseia no uso da toxina diftérica. Esta toxina só mata as células que contêm o seu receptor, algo que os ratos normalmente não têm, a menos que seja introduzido artificialmente em células específicas que os cientistas queiram estudar. A equipa introduziu geneticamente o receptor da toxina nos neurónios que inervam o tecido adiposo dos ratos, tornando esses neurónios suscetíveis à ação letal da toxina. No entanto, este procedimento introduz também o receptor da toxina diftérica noutros neurónios do cérebro, neurónios esses que os investigadores não queriam que fossem eliminados. "O problema é que a toxina diftérica pode atravessar a barreira hemato-encefálica. Portanto, não poderíamos usar esta técnica para eliminar neurónios periféricos sem afetar os neurónios semelhantes que também existem no cérebro", explica Ana Domingos.

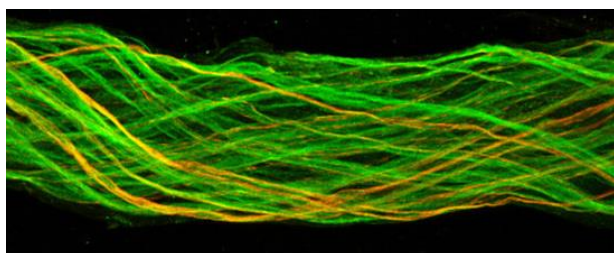
Para contornar este problema, a equipa decidiu modificar quimicamente a toxina diftérica, aumentando seu tamanho e, desta forma, limitar a sua entrada no cérebro. "Moléculas grandes tendem a não entrar no cérebro, por isso tornámos a toxina maior", explica Ana Domingos.

Inês Mahú, estudante de doutoramento no laboratório de Ana Domingos e autora deste estudo, descreve os resultados: "Conseguimos eliminar os neurónios do tecido adiposo dos ratos, sem afetar o cérebro. Ao comparar estes ratos com ratos normais, observámos um comportamento alimentar semelhante. No entanto, os ratos que não tinham os neurónios periféricos tornaram-se muito gordos muito rapidamente." "Nunca vimos os animais a engordar tão rapidamente", acrescenta Mafalda Pereira, primeira autora deste estudo que era aluna de mestrado do IGC, estando atualmente a fazer um doutoramento no *Max Planck Institute for Metabolism Research*, em Colónia, Alemanha.

"Esta nova técnica permitiu-nos testar a importância dos neurónios que inervam o tecido adiposo para manter o peso normal do corpo. Mas o mais importante é que esta ferramenta molecular contorna os possíveis efeitos colaterais associados ao cérebro, que poderiam ocorrer pelas limitações da técnica anterior. Podemos agora eliminar especificamente células periféricas fora do cérebro e estudar a sua função, não só para a obesidade, mas para várias outras doenças", destaca Ana Domingos.

Este trabalho foi realizado no Instituto Gulbenkian de Ciência em colaboração com investigadores do Instituto de Medicina Molecular (Portugal), Universidade de Santiago de Compostela (Espanha) e a *Rockefeller University* (USA), *Yale University* (USA), e a *University of Cambridge* (Reino Unido). Este trabalho foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal), a Organização Europeia de Biologia Molecular (European Molecular Biology Organization, EMBO), e pelo programa quadro da União Europeia - FP7.

\* Pereira, M.M.A, Mahú, I., Seixas, E., Martínéz-Sánchez, N., Kubasova, N., Pirzgalska, R.M., Cohen, P., Dietrich, M.O., López, M., Bernardes, G.J.L., Domingos, A.I. (2017) A brain-sparing diphtheria toxin for chemical genetic ablation of peripheral cell lineages. *Nature Communications*. DOI: 10.1038/NCOMMS14967



Legenda: Feixe de nervos extraídos do tecido adiposo de ratos. Marcados a laranja estão os neurónios responsáveis pela manutenção do peso normal. Créditos: Roksana Pirzgalska, IGC.

---

#### Contactos:

Ana Mena  
Comunicação de Ciência  
Instituto Gulbenkian de Ciência  
Tel. 21 440 79 59 / 21 446 46 42  
[anamena@igc.gulbenkian.pt](mailto:anamena@igc.gulbenkian.pt)

Ana Domingos  
Laboratório de Obesidade  
Instituto Gulbenkian de Ciência  
Tel. 21 446 45 17  
[dominan@igc.gulbenkian.pt](mailto:dominan@igc.gulbenkian.pt)