

A regulação do hormônio concentrador de melanina pelos esteróides ovarianos

Duarte, JCG e Bittencourt, JCB

Introdução: O hormônio concentrador de melanina [MCH] participa da regulação da função reprodutiva, uma vez que ele está relacionado com os hormônios sexuais e também com o comportamento maternal. O MCH é produzido centralmente, em diversos núcleos do hipotálamo, e hoje um conjunto de evidências aponta para a sua liberação na corrente sanguínea a partir da eminência mediana. Os esteróides ovarianos, estrógeno e progesterona, modulam a produção e liberação do MCH. A administração de estrógeno reduz a quantidade da proteína MCH bem como do seu receptor no hipotálamo de ratas. Por sua vez, a progesterona parece ter uma ação inibitória sobre a liberação de MCH, de forma que fêmeas na fase de metaestro, quando ocorre um aumento nos níveis circulantes desse hormônio, apresentam uma redução significativa nos valores séricos do MCH. Além da relação com hormônios esteróides ovarianos, já se conhece outra característica do MCH atuando na função reprodutiva: alguns estudos prévios colocam o MCH como um modulador do comportamento maternal. Isso porque o MCH apresenta dois novos sítios de expressão somente durante a fase de lactação: a área pré-óptica medial [MPOA], conhecidamente relacionada ao comportamento maternal, e a parte anterior do núcleo paraventricular do hipotálamo [PVHa]. Assim, neste estudo nós propomos uma metodologia com o objetivo de verificar se a retirada dos hormônios ovarianos, com ou sem reposição hormonal, é capaz de alterar o número de neurônios imunorreativos ao MCH (MCH-ir) nos núcleos produtores desse peptídeo relacionados com a função reprodutiva, isto é, a MPOA, o PVHa e área incerto-hipotalâmica [IHy]. Além disso, investigamos se esse efeito acontece antes do estabelecimento da puberdade. **Materiais e métodos:** Esse estudo foi aprovado na Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Ciências Biomédicas a Universidade de São Paulo sob o número 46/2017. Para tanto, utilizamos ratas virgens da linhagem Sprague – Dawley, com 60 a 90 dias de vida. Nos grupos de fêmeas lactantes, nós utilizamos animais nos dias 15 ou 19 após a data do parto. Após a realização da ovariectomia bilateral, foi realizada a reposição hormonal de apenas estrógeno, apenas progesterona, a combinação de ambos ou nenhuma reposição. O encéfalo foi então coletado e utilizado para contagem de neurônios MCHérgicos nos núcleos acima mencionados utilizando *software* Neurolucida®. O sangue também foi coletado e utilizado para mensuração da concentração sérica de MCH, além da verificação da concentração séria de estrógeno e progesterona, para a confirmação da eficácia do método utilizado. Utilizamos também ratas da mesma linhagem mencionada antes da fase de puberdade. Nestes animais nós realizamos a ovariectomia bilateral com 45 dias de vida e realizamos a coleta do encéfalo e do sangue com 90 dias de vida. **Resultados:** nós observamos uma diminuição de 27% no número de neurônios MCH-ir na IHy em fêmeas não lactantes ovariectomizadas com a reposição de estrógeno em comparação aos animais sem reposição hormonal. Entretanto, não observamos alteração no número

de neurônios MCH-ir na IHy e no núcleo PVH de fêmeas lactantes, porém na MPOA esse efeito foi observado, com um aumento de 30% após a retirada bilateral do ovário. A injeção de estrógeno seguida pela injeção da progesterona resulta em uma menor diminuição desses neurônios. A progesterona parece amenizar o efeito inibitório do estrógeno em 20%. A injeção de estrógeno seguida pela injeção de progesterona resulta em um aumento de 20% do MCH sérico. Por outro lado, não foi observada alteração no número de neurônios pela retirada do ovário antes da puberdade, embora tenhamos observado alteração da concentração sérica deste peptídeo. Conclusão: Esse estudo nos mostra que o estrógeno tem um papel inibidor da produção do MCH, uma vez que sua injeção reduz o número de neurônios e a retirada do ovário resulta em aumento. A progesterona parece ter um efeito inibidor sobre a ação do estrógeno, além de participar da liberação de MCH na corrente sanguínea. A modulação dos esteróides ovarianos parece se estabelecer após o início da puberdade, uma vez que a retirada desses hormônios no período pré-púbere não altera o número de neurônios MCH na IHy, apesar de influenciar na sua liberação sérica.