

# Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão

FLÁVIA CARVALHO ALCANTARA GOMES,  
VANESSA PEREIRA TORTELLI e LUAN DINIZ

## Introdução

O SISTEMA Nervoso Central (SNC) apresenta a maior diversidade celular dos sistemas orgânicos do corpo humano, além de estar associado a atividades extremamente complexas que envolvem a relação do indivíduo com o meio ambiente, a vida afetiva e a atividade intelectual. Para efeito de comparação, enquanto órgãos tão vitais como coração e fígado possuem 3-5 tipos celulares diferentes, o encéfalo possui mais de uma centena. Aliado à sua complexidade morfológica e funcional, o SNC é sede de diversas doenças incapacitantes, como as doenças neurodegenerativas de Alzheimer e Parkinson; tumores e desordens neurológicas como esquizofrenia, autismo, dentre outras. Essas enfermidades, além de afetarem diretamente a qualidade de vida desses indivíduos, implicam altos custos financeiros para a saúde pública e perdas econômicas para o país. Entender o funcionamento do sistema nervoso é fundamental para a elaboração de estratégias e de políticas públicas e eficazes de medicina regenerativa, terapêutica e preventiva.

Muito se conquistou, especialmente nas duas últimas décadas, sobre o conhecimento do cérebro. Se por um lado esses avanços são extraordinários e suas consequências abrangem desde o desenvolvimento do tecido nervoso propriamente dito ao seu funcionamento normal e patológico, é decepcionante reconhecer que eles são fruto não de perguntas científicas originais, jamais pensadas ou feitas por nossos antecedentes neurocientistas, mas fruto do avanço tecnológico do século XXI (pelo menos no que se refere às células gliais...). Esse progresso permitiu o desenvolvimento de ferramentas metodológicas potentes, de forma que o cientista hoje não apenas visualiza uma célula em seu contexto tecidual estático, mas é capaz de observar e alterar sua biologia, seja por técnicas microscópicas de alta resolução, seja analisando os genes e proteínas expressos pelo tecido mediante técnicas de transcriptoma ou proteoma ou ainda manipulando as células geneticamente pelas técnicas de geração de animais mutantes, RNA de interferência ou ainda pela recente *optogenética*.

Não exageraria em dizer que a Neurociência contemporânea responde hoje a questões propostas sobre as células gliais há mais de um século pelo *pai*

da neurociência, o neuroanatomista espanhol Santiago Ramon y Cajal. Analisando o hipocampo humano adulto, Cajal observou “*Astrocitos gemelos*” sugerindo que astrócitos pudessem proliferar, dando origem a outros tipos celulares. Hoje, sabemos que as células gliais (glial radial, astrócitos, endotélio) têm função essencial como progenitores neurais, tanto ao longo do desenvolvimento quanto no indivíduo adulto. Em virtude de suas relações com o sistema vascular, Cajal sugeriu que os astrócitos intermediavam a transferência de substâncias nutritivas para os neurônios (“*pela movimentação de seus pés vasculares os astrócitos modulam a dilatação e contração das arteríolas...*”); sabemos hoje que os astrócitos têm papel essencial na manutenção do tônus vascular, através da síntese e secreção de uma série de moléculas vasoativas. Mais ainda, o contato dos astrócitos com os soma e terminações axonais fez que Cajal sugerisse que as células gliais tinham uma íntima relação com as sinapses. Como veremos neste estudo, os astrócitos têm papel essencial na modulação do ambiente sináptico.

Os meados do século XIX foram marcados por uma grande revolução conceitual na ciência. Em 1839, surge a Teoria Celular proposta pelo botânico Matthias Jakob Schleiden e o fisiologista Theodor Schwann, alemães, que estabelecia a célula como a unidade morfofisiológica de todos os seres vivos. Utilizando uma técnica histológica de impregnação pela prata, o neurocitologista espanhol Santiago Ramón y Cajal descreveu o que denominou de primeiro elemento do SNC – o neurônio, elaborando em 1889 a Doutrina Neuronal, que, baseada na Teoria Celular de Schleiden e Schwann, determinava ser o neurônio a unidade funcional do sistema nervoso. Embora, como veremos a seguir, Ramon y Cajal tenha contribuído enormemente para a neurociência contemporânea, a Teoria Neuronal representou por décadas um obstáculo ao entendimento do papel das outras células neurais.

Há 150 anos, em 3 de abril de 1858, aos 37 anos de idade, o patologista alemão Rudolf Virchow (1821-1902) anunciava numa conferência no Instituto de Patologia da Universidade de Berlim uma nova descoberta sobre o tecido cerebral. Analisando tecidos humanos *post mortem* em 1846, Virchow notou a presença de uma substância conectiva de natureza “acelular” no cérebro e medula, na qual estavam embebidos os elementos do sistema nervoso. A essa substância, Virchow deu o nome de *Nervenkitt* (cimento de nervo), mais tarde traduzida como neuroglia. Nessa época, Virchow atribuiu à glia uma única função, de suporte, “cola”, das células neuronais. Certamente, o patologista não imaginava que mais tarde essas células assumiriam um papel tão relevante quanto seus parceiros, neurônios, no funcionamento do sistema nervoso.

O primeiro tipo glial foi descrito em 1851 por Heinrich Müller, na retina de diferentes espécies (peixes, anfíbios, aves e humanos): as células radiais, conhecidas hoje como as células de Müller. Também em meados do século XIX, Otto Deiters desenhou ilustrações de um tipo de célula que se assemelha à nossa

noção moderna de um astrócito, tipo glial mais abundante e que será o foco deste estudo. Contribuições adicionais no campo da identidade das células glias resultaram dos esforços de diversos histologistas, em particular Camillo Golgi, Santiago Ramón y Cajal e Pío Del Río Hortega (Somjen, 1988). Utilizando uma variedade de técnicas de coloração tecidual e microscopia, descreveram uma ampla diversidade de células glias no cérebro dos vertebrados. Por suas descobertas, o neuroanatomista espanhol Santiago Ramon y Cajal e o patologista italiano Camillo Golgi compartilharam o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1906.

A neuroglia pode ser classificada no SNC em dois grandes grupos distintos morfológica e funcionalmente, de acordo com sua origem embriológica: a *microglia*, de origem mesodermal, e a *macroglia*, de origem ectodermal (Ransom; Kettenmann, 1990). A *microglia*, descrita inicialmente por Pío Del Río Hortega em 1932, tem como principal função a defesa imune do SNC, sendo, em geral, recrutada após infecções, lesões ou doenças degenerativas do SN. Quando ativada no sítio da lesão, a microglia sofre mudanças morfológicas, tornando-se capaz de proliferar intensamente e realizar fagocitose. A ativação dessas células tem importantes consequências fisiopatológicas em doenças infecciosas e neurodegenerativas. A *macroglia* compreende 1) *oligodendroglia*, responsável pela mielinização dos axônios e composta pelos oligodendrócitos; 2) *ependimoglia* que compreende os endimócitos, células que revestem os ventrículos encefálicos e o canal central da medula; as células epiteliais pigmentares da retina; e as células do plexo corioideo, presentes no interior dos ventrículos e que produzem o líquido cefalorraquidiano, líquido; 3) *astroglia* que inclui astrócitos, principal fonte de fatores de crescimento para os neurônios e presentes em diversas regiões do SNC; além de alguns tipos especializados de astroglia como, *glia de Bergmann*, no cerebelo; *glia de Müller*, na retina; *tanícitos* no hipotálamo e os *pituitócitos*, na neuro-hipófise e células de *glia radial* (Ransom; Kettenmann, 2005). Estas últimas, responsáveis por guiar a migração neuronal durante o desenvolvimento das estruturas em camadas do SN como córtex cerebral, cerebelo e medula espinhal, atualmente têm sido foco de grandes estudos, uma vez que, além de gerarem astrócitos, são consideradas as principais células-tronco do córtex cerebral, gerando, também, neurônios. Recentemente, uma nova população de células macroliais tem sido estudada, os *polidendrócitos* ou *sinantócitos*, inicialmente descritas como precursoras de oligodendrócitos e caracterizadas, dentre outras, pela expressão do antígeno de superfície celular, o proteoglicano de condroitin-sulfato NG2 (por isso, também chamadas células NG2 positivas). No adulto, essas células mantêm a capacidade proliferativa e participam da modulação das sinapses. Embora essas células ainda sejam objeto de muita controvérsia, pelo menos em algumas regiões do SNC, acredita-se que também possam gerar astrócitos e neurônios durante o desenvolvimento. Recentemente, foi demonstrado que as células NG2 residentes no SNC adulto expressam canais voltagem-dependentes. Embora em níveis insuficientes para

a geração de potencial de ação, essas células podem receber *inputs* sinápticos inibitórios e excitatórios (Trotter et al., 2010), desafiando o conceito de que os neurônios sejam as únicas unidades funcionais e de transporte da informação neural, proposta pela Teoria Neuronal do século XIX.

### **Astrócitos: muito além do clássico conceito de cola de nervo (*nerve glue*)**

O termo astrócito foi originalmente introduzido pelo médico anatomista húngaro Michael von Lenhossek, em 1893, para descrever células em forma de estrela observadas em amostras histológicas do cérebro e medula espinhal humanas. Ao contrário da visão acelular de Virchow acerca da neuroglia, von Lenhossek percebeu que a neuroglia, na verdade, era uma mistura de diferentes elementos celulares individuais.

Os astrócitos (Figura 1) são as células gliais mais abundantes no SNC, e constituem aproximadamente metade das células do cérebro humano. Correspondem a um grupo de células heterogêneas, com diferentes subtipos, que apresentam diferenças quanto a morfologia, desenvolvimento, metabolismo e fisiologia. Dentre os mais importantes subtipos podemos citar: astrócitos protoplasmáticos, presentes na substância cinzenta; astrócitos fibrosos, presentes na substância branca; astrócitos velados, presentes no cerebelo; astrócitos perivasculares e marginais; astrócitos interlaminares, e os astrócitos de projeção varicosa, estes últimos caracterizados mais recentemente, apenas em homínídeos.

Entre as características gerais dos astrócitos maduros destaca-se a presença de prolongamentos com filamentos intermediários (fibrilas gliais), cujo componente principal é a proteína ácida fibrilar glial (GFAP); a proteína ligadora de cálcio, S-100 beta e a enzima conversora de glutamato em glutamina, glutamina sintetase. Mais recentemente, um novo marcador antigênico para a célula astrocitária foi identificado, a enzima metabólica, aldeído desidrogenase I (Aldh1L1), cujo padrão de especificidade mostrou-se maior do que o clássico marcador, GFAP (Cahoy et al., 2008).

Os *astrócitos* desempenham uma série de funções essenciais para a homeostase do SNC (Figura 1), incluindo manutenção dos níveis iônicos do meio extracelular, alterados com a descarga de potenciais de ação dos neurônios; captação e liberação de diversos neurotransmissores, tendo um papel crítico no metabolismo do neurotransmissores, glutamato e GABA; participação na formação da barreira hematoencefálica; secreção de fatores tróficos essenciais para a sobrevivência e diferenciação dos neurônios, direcionamento de axônios e formação e funcionamento das sinapses (para revisão Volterra; Meldolesi (2005); Stipursky et al. (2010; 2011; 2012)), este último discutiremos a seguir. Também estão envolvidos na regulação do fluxo sanguíneo cerebral e do acoplamento neurovascular, bem como no auxílio na defesa imune, por meio da síntese e secreção de diversas citocinas inflamatórias. Além disso, essas células têm grande impacto no controle energético cerebral, em razão do fornecimento de energia e metabólitos (Rouach et al., 2008).

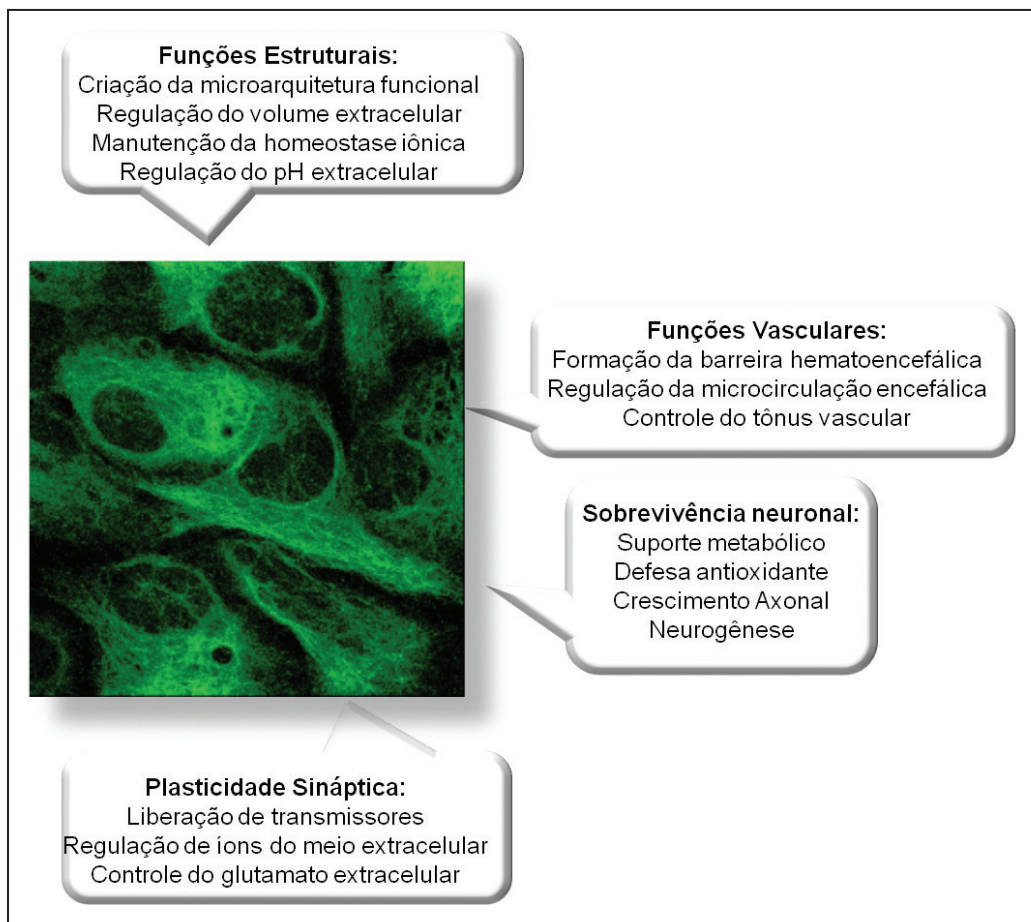


Figura 1 – Principais funções dos astrócitos.

Evidências recentes demonstram que astrócitos de algumas regiões do SNC, como hipocampo, também podem contribuir para a gênese celular no SN adulto atuando tanto como célula-tronco como gerando *nichos neurogênicos* permissivos à sobrevivência de progenitores neuronais e gliais (Stipursky et al., 2010).

O número cada vez maior de funções astrocitárias, associado ao alto grau de heterogeneidade entre eles, às novas técnicas de mapeamento genético e perfil de expressão gênica, coloca em evidência a “crise de identidade” do astrócito e desafia os neurocientistas: *afinal, o que é um astrócito?* Ouso dizer que essa pergunta está longe de ser respondida. Esse fato é agravado pela demonstração da participação dos astrócitos como componentes-chave no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e desordens neurológicas. Essas evidências, associadas ao reconhecido aumento da complexidade da astroglia ao longo da escala evolutiva, sugerem que essa classe de células tenha desempenhado papel fundamental na organização do SNC dos vertebrados, incluindo o dos humanos.

## **A pesquisa em glia no Brasil e no mundo: um pouco de história**

As neurociências surgiram na segunda metade do século XX da confluência dos domínios de fisiologia, anatomia e bioquímica do sistema nervoso, associados à psicologia experimental, à neurologia e à psiquiatria, e que, mais recentemente, agregou a engenharia, a robótica e a imageologia não invasiva. As neurociências rapidamente tornaram-se uma das áreas mais relevantes do conhecimento humano, frequentemente relatadas como a última fronteira do conhecimento (o cérebro), apresentando enorme impacto na produção científica internacional, com grande destaque nos periódicos internacionais de divulgação e na mídia. A década do cérebro (1990-2000) foi um marco na consolidação das neurociências, com grande visibilidade para as sociedades e institutos devotados ao estudo dessa ciência, tanto em âmbito regional como nacional (SBNeC, Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento, Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia) e internacional, destacando a IBRO (International Brain Research Organization), ISN (International Society of Neurochemistry) e a SFN (American Society for Neuroscience), esta última hoje com mais de 40 mil afiliados.

Durante as três últimas décadas, a neurociência foi cenário de uma mudança de paradigma caracterizada pelo surgimento de evidências de que as células gliais são componentes celulares ativos no funcionamento e nas patologias do SNC (Barres, 2008). Apesar disso, ainda muito pouco se conhece sobre essas células, tanto na sociedade científica quanto na comunidade leiga.

Nos últimos anos, tanto no Brasil quanto no mundo, os grupos de pesquisa interessados em estudar as células gliais apresentaram um considerável aumento. Para isso, o Brasil contou com o pioneirismo de grandes estudiosos da glia, como os professores Vivaldo Moura Neto e Leny Alves Cavalcante, ambos da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Apesar do aumento da comunidade glial, os grupos da América do Sul que estudam o tema ainda estão desarticulados e aquém do seu potencial colaborativo se comparados com aqueles da Europa e dos Estados Unidos. Foi nesse cenário, e fruto da percepção da necessidade de criação de um fórum específico para a discussão sobre esse tema que, há aproximadamente dois anos, nasceu o Instituto Sulamericano da Glia (iGLIA). Esse Instituto tem como objetivo a integração de grupos de pesquisa com interesse na célula glial, de Brasil, Argentina, Chile e Uruguai, promovendo o desenvolvimento e a cooperação de atividades multidisciplinares que discutam avanços do conhecimento sobre a participação das células gliais tanto no desenvolvimento quanto nas patologias cerebrais, além de contribuir para a formação de recursos humanos nessa área.

A rede é formada, atualmente, por quatro países, totalizando aproximadamente oitenta pesquisadores subdivididos em trinta grupos de pesquisas e 25 diferentes instituições: Brasil (vinte grupos distribuídos por todas as regiões do país), Argentina (cinco grupos), Chile (dois grupos) e Uruguai (três grupos).

A rede desenvolve projetos de fronteira, incluindo 1) investigação do po-

tencial neurogênico e gliogênico de células-tronco neurais (diferentes tipos de células gliais) durante o desenvolvimento e na fase adulta; em processos degenerativos e regenerativos; 2) Investigação da contribuição das funções e disfunções gliais no estabelecimento e progressão de doenças do SNC e SN periférico.

O propósito da Rede Glial é integrar esses grupos promovendo eventos científicos que potencialize interações, alavancando, fortalecendo e consolidando a pós-graduação com ênfase no papel da célula glial, refletindo no aumento da qualidade das publicações e formação de recursos humanos, ii) integrar pesquisadores sul-americanos com projetos de interesse para a comunidade glial brasileira, além de estimular a colaboração científica intrarregional, como forma de contribuir para a diminuição das assimetrias nacionais e, eventualmente, mudar de modo substancial a participação do continente no cenário mundial.

### **A glia e a transmissão da informação neural: papel dos astrócitos no funcionamento das sinapses**

A transmissão sináptica constitui a base para a maior parte dos eventos de transferência de informação no SNC. A acuidade e a complexidade desses processos durante o desenvolvimento humano formam o substrato para atividades superiores como aprendizado, memória, percepção e cognição. Déficits no estabelecimento e funções das sinapses podem acarretar uma série de desordens neurológicas incluindo autismo, epilepsia, esquizofrenia e, mais recentemente, tem sido associado a doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Além disso, grande parte do insucesso da Medicina Regenerativa e Terapia Celular em processos neurodegenerativos ou pós-traumáticos no encéfalo advém da ineficiência na integração e formação de sinapses de novos neurônios na circuitaria neural preformada. Durante a última década, participar das sinapses e da transferência de informação neural deixou de ser privilégio dos neurônios. Evidências crescentes vêm corroborando para o papel dos astrócitos em diversas etapas da formação, eliminação, estabilização e eficácia das sinapses (Gomes et al., 2001; Stipursky et al., 2010; 2011; 2012). No entanto, apenas recentemente o mecanismo preciso pelo qual esses processos ocorrem vem sendo desvendado.

Compreender os mecanismos de formação dos circuitos neuronais e o estabelecimento de sinapses funcionais é essencial para o sucesso de abordagens terapêuticas capazes de restaurar o sistema nervoso humano.

As sinapses representam o elemento central funcional do sistema nervoso; elas são classicamente descritas como uma região de encontro entre um neurônio pré-sináptico com um neurônio pós-sináptico, no qual o neurônio pré-sináptico produz mensageiros químicos, denominados neurotransmissores, que ficam armazenados em vesículas sinápticas. Na sinapse química, o neurônio pré-sináptico libera o neurotransmissor que se liga ao seu receptor presente na membrana do terminal pós-sináptico. Esse evento desencadeia uma resposta elétrica, levando à excitação ou inibição do neurônio pós-sináptico (Figura 2) (Pyka et al., 2011).

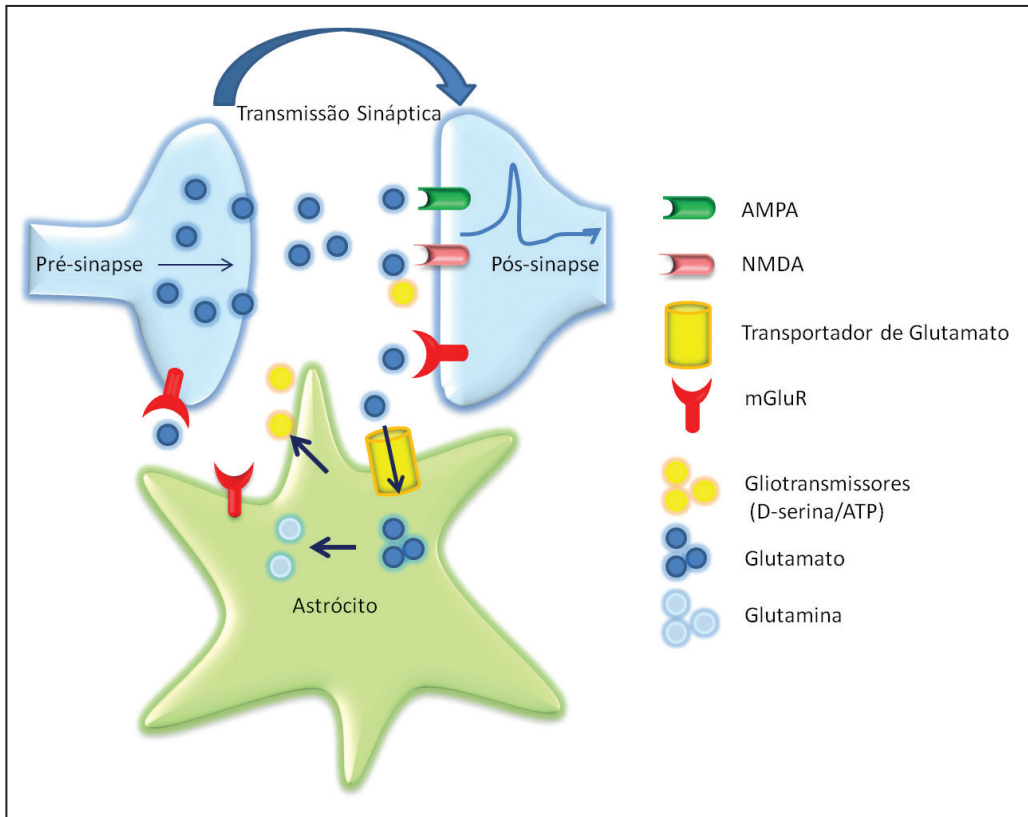


Figura 2 – Estrutura da sinapse tripartite: composta pelos neurônios pré e pós-sinápticos (em azul) e a célula astrocitária (em verde). Pré-sinapse: Antes do lançamento na fenda sináptica, o neurotransmissor glutamato é empacotado em vesículas que controlam a concentração de glutamato liberado na fenda sináptica. Através de impulsos, ocorre a fusão das vesículas sinápticas na membrana plasmática e a consequente liberação do glutamato para a fenda sináptica. O receptor metabotrópico tipo II mGluR também está presente pré-sinápticamente, e pode limitar diretamente a liberação sináptica de glutamato. Astrócito: pode liberar diretamente o glutamato, regulando a atividade pré- e pós-sináptica. Após a liberação de glutamato, este é rapidamente distribuído na fenda sináptica, ativando receptores na região pré-sináptica. O excesso de glutamato na fenda sináptica é removido pelos transportadores astrocitários. Pós-sinapse: receptores do tipo AMPA, quando ativados pelo glutamato, permitem influxo de sódio e a consequente despolarização da membrana neuronal, desempenhando um papel importante na aprendizagem e na memória por meio de regulação do metabolismo do cálcio, plasticidade, e estresse oxidativo. Já os receptores do tipo NMDA (N-metil D-Aspartato), também são ativados pelo glutamato, juntamente com seu co-agonista, a D-serina.

O efeito sobre a célula pós-sináptica é dependente das propriedades do binômio neurotransmissor-receptor podendo levar a respostas excitatórias ou inibitórias. Alguns neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, apresen-



ta como efeito biológico uma excitação da célula pós-sináptica, isto é, aumenta a probabilidade desse neurônio de disparar um potencial de ação. Outros neurotransmissores, tais como o GABA (ácido gama-aminobutírico), têm efeitos inibitórios (embora o GABA, possa funcionar como um neurotransmissor excitatório durante as primeiras semanas do desenvolvimento (Porcher et al., 2011), isto é, aumentam a chance de hiperpolarização da célula pós-sináptica.

Durante muitos anos, o conceito clássico de sinapse química baseou-se na *sinapse bipartite*, cujos componentes centrais eram os neurônios, pré- e pós-sinápticos. Esse cenário começou a ser alterado a partir do final da década de 1990, com o surgimento de estudos que desafiavam esse conceito e emergiam com um novo de que a função cerebral é decorrente de uma atividade coordenada de uma rede composta pelos neurônios e células gliais (Figura 2) (Araque; Perea, 2004; Perea et al., 2009).

A partir da década de 1990, os neurocientistas Alfonso Araque, Vladimir Parpura e Philip Haydon introduzem o termo *sinapse tripartite*, vocábulo que se refere a um conceito estrutural e fisiológico baseado na presença de uma comunicação bidirecional entre os astrócitos e neurônios no ambiente sináptico. A íntima relação física entre processos astrogliais e neurônios nos terminais sinápticos inicialmente observada e descrita (embora não interpretada) por Santiago Ramon y Cajal, utilizando coloração histológica pela prata e mais tarde confirmada pela técnica de microscopia eletrônica de transmissão (Araque et al., 1999; Halassa et al., 2009; Perea et al., 2009) foi adicionado o conceito de que glia e sinapse trocam informações, moléculas, fatores tróficos, neurotransmissores etc. Mais do que o contato físico, a sinapse tripartite impõe que a relação entre neurônios e células gliais é funcional. A observação de que astrócitos expressam uma série de receptores de neurotransmissores na sua membrana, assim como a identificação da síntese e secreção dos chamados gliomoduladores pelos astrócitos, mostraram que essas células são responsivas às atividades neuronais, bem como podem modulá-las. Mais recentemente, o grupo de Beth Stevens, da Universidade de Harvard, adicionou um novo conceito à sinapse química, o de *sinapse quad-partite*, que prevê não só a participação dos neurônios pré e pós-sinápticos e dos astrócitos, mas a presença da microglia, recentemente descrita como importante no processo de eliminação e estabilização das sinapses (Schafer et al., 2013).

A primeira evidência experimental que comprovou o papel de fatores solúveis (moléculas secretadas pelos astrócitos no meio extracelular com ação na célula neuronal) astrocitários como reguladores das sinapses foi descrita pelo grupo de Ben Barres da Universidade de Stanford (Pfrieger; Barres, 1997; Barker et al., 2008). Nesse estudo, utilizando um modelo de cultura de neurônios de retina, os autores demonstraram que neurônios cultivados na ausência de astrócitos apresentavam baixa atividade eletrofisiológica. Em contrapartida, os neurônios apresentavam níveis elevados de atividade sináptica, quando cultivados na presença de uma camada de astrócitos ou na presença dos fatores solúveis liberados por eles.

Atualmente, a propriedade sinaptogênica dos astrócitos foi confirmada para diferentes modelos experimentais e diversas regiões do SNC e SNP. Diversas moléculas derivadas de astrócitos promotoras de sinaptogênese foram identificadas, incluindo as moléculas de matriz extracelular, trombospondina, hevina e o sulfato de condroitin; o colesterol e as citocinas, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ 1, esta última, recentemente, identificada por nosso grupo, como falaremos a seguir.

A primeira molécula sinaptogênica derivada de astrócito descrita foi o lipídio, constituinte de membrana, colesterol. Os neurônios do SNC sintetizam colesterol em níveis suficientes para sua sobrevivência; no entanto, para a formação de um grande número de sinapses maduras é necessária uma ampla quantidade dessa substância, sendo a disponibilidade de colesterol um limitante para a maturação sináptica. Em 2001, o grupo de Frank Pfrieger caracterizou o colesterol ligado à apolipoproteína-E como o primeiro fator solúvel secretado por astrócitos regulador da sinaptogênese. Deficits na homeostase do colesterol ou lipoproteínas estão associados a defeitos sinápticos e comportamentais em roedores.

Os astrócitos constituem a principal fonte de moléculas de matriz extracelular para os neurônios. Diversas moléculas de matriz extracelular sintetizadas por astrócitos apresentam efeito sinaptogênico como a trombospondina (TSP), hevina e glipican. Recentemente, foi demonstrado que astrócitos humanos oriundos de pacientes com síndrome de Down apresentam uma redução drástica na produção de TSP, tal fato acarreta um quadro de déficit no número de sinapses e no grau de maturação delas, sugerindo um papel dos astrócitos na etiologia dessa doença.

Recentemente, nosso grupo demonstrou que a citocina TGF- $\beta$ 1 (fator de crescimento transformante beta 1) secretada por astrócitos do córtex cerebral de camundongos e humanos induz a formação de sinapses.

Em mamíferos, a família TGF- $\beta$  é composta por três membros (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3) que sinalizam através de três classes de receptores do tipo serina treonina cinases: o receptor do tipo I (T $\beta$ R-I), o receptor do tipo II (T $\beta$ R-II) e o receptor do tipo III (T $\beta$ R-III) que foram classificados de acordo com o peso molecular de cada membro (53, 70-100, 200-400 kDa, respectivamente). Os receptores do tipo I e II são responsáveis pela transdução do sinal, enquanto o receptor do tipo III auxilia na ligação do fator aos outros receptores. A sinalização canônica de TGF- $\beta$ 1 envolve a ligação do fator ao dímero de T $\beta$ R-II, que recruta o dímero de T $\beta$ R-I, originando um complexo hetero-tetramérico com o ligante. Então, T $\beta$ R-II fosforila resíduos de serina de T $\beta$ R-I, tal fato, promove a ativação de T $\beta$ R-I que dá início a uma cascata de fosforilação dos fatores de transcrição da família Smads (R-Smads, receptores-regulados por Smads, Smad2 e Smad3). A fosforilação de Smad2-3 é seguida por sua associação com Smad 4 (a comum Smad – Co-Smad), formação de complexos heteroméricos no citoplasma e sua translocação nuclear, culminando com o controle da expressão dos genes alvos de TGF- $\beta$ 1 (Moustakas, Souchelnytskyi et al., 2001; Derynck & Zhang, 2003).

Diversas evidências apontam uma correlação entre a via de sinalização de TGF- $\beta$  e a função sináptica em diferentes modelos experimentais. A atividade sináptica neuronal regula a expressão e liberação de TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3, enquanto a despolarização induzida por íons de K<sup>+</sup> ocasiona a translocação nuclear de Smad 2 e regulação dos genes alvos de TGF- $\beta$ , indicando que a atividade sináptica regula a ativação da via de TGF- $\beta$  (Lacmann et al., 2007).

As primeiras evidências experimentais do papel de TGF- $\beta$ 1 na sinapse vieram com estudos de formação sináptica e memória no invertebrado, a lesma do mar, *Aplisia* (Chin et al., 1999; 2006). A importância dos membros de TGF- $\beta$  na formação e função sináptica em vertebrados foi corroborada, recentemente, com a geração de animais mutantes para membros desta via de sinalização. A deleção de TGF- $\beta$ 2 ou de Smad 4 (transdutora nuclear comum para os membros da família TGF- $\beta$ ) em camundongos está associada a disfunções sinápticas e cognitivas graves (Heupel et al., 2008).

Recentemente, têm crescido as evidências de que as células gliais podem controlar a formação e função sináptica através da síntese e secreção de TGF- $\beta$ 1, tanto no SNC quanto periférico (SNP). A secreção de TGF- $\beta$ 1 pelas células de *Schwann*, glia responsável pela mielinização do SNP, tem papel crucial na indução de *clusters* de receptores de acetilcolina na junção neuromuscular (Feng; Ko, 2008). Corroborando o papel de TGF- $\beta$ 1 como mediador dos efeitos sinaptogênicos da glia, camundongos transgênicos com superexpressão de TGF- $\beta$ 1 nos astrócitos apresentam aumento da responsividade ao neurotransmissor glutamato em neurônios do hipocampo (Bae et al., 2011).

A mais recente evidência experimental do papel de TGF- $\beta$ 1 na formação de sinapses excitatórias no SNC foi descrita por nosso grupo (Diniz et al., 2012). Utilizando um largo espectro de abordagens experimentais, que inclui abordagens morfológica, eletrofisiológica, molecular e farmacológica, descrevemos que astrócitos de córtex cerebral de camundongos e humanos regulam a formação de sinapses excitatórias através da secreção de TGF- $\beta$ 1 (Figura 3). Utilizando uma cultura purificada de células do sistema nervoso, astrócitos e neurônios, mostramos que a secreção de TGF- $\beta$ 1 pelos astrócitos induz a síntese e secreção de uma segunda molécula, o neuromodulador D-serina (Figura 3). A D-Serina é um d-aminoácido, descrito como o principal coagonista do receptor glutamatérgico N-metil D-Aspartato (NMDA) no córtex cerebral (Fossat et al., 2011). Essa molécula tem forte envolvimento na formação da potenciação de longa duração (LTP), plasticidade sináptica e memória (Yang et al., 2003; Henneberger et al., 2010). Recentemente, foi demonstrado que a administração sistêmica de D-Serina, em camundongos, resulta em melhora na memória de reconhecimento, trabalho e aprendizado (Bado et al., 2011). Em contrapartida, animais que apresentam a deleção da enzima Serina Racemase (responsável pela produção de D-Serina), tem diminuição do número de prolongamentos, no tamanho e na densidade de espinhas dendríticas neuronais, resultando em déficits cognitivos e sinápticos (Devito et al., 2011).

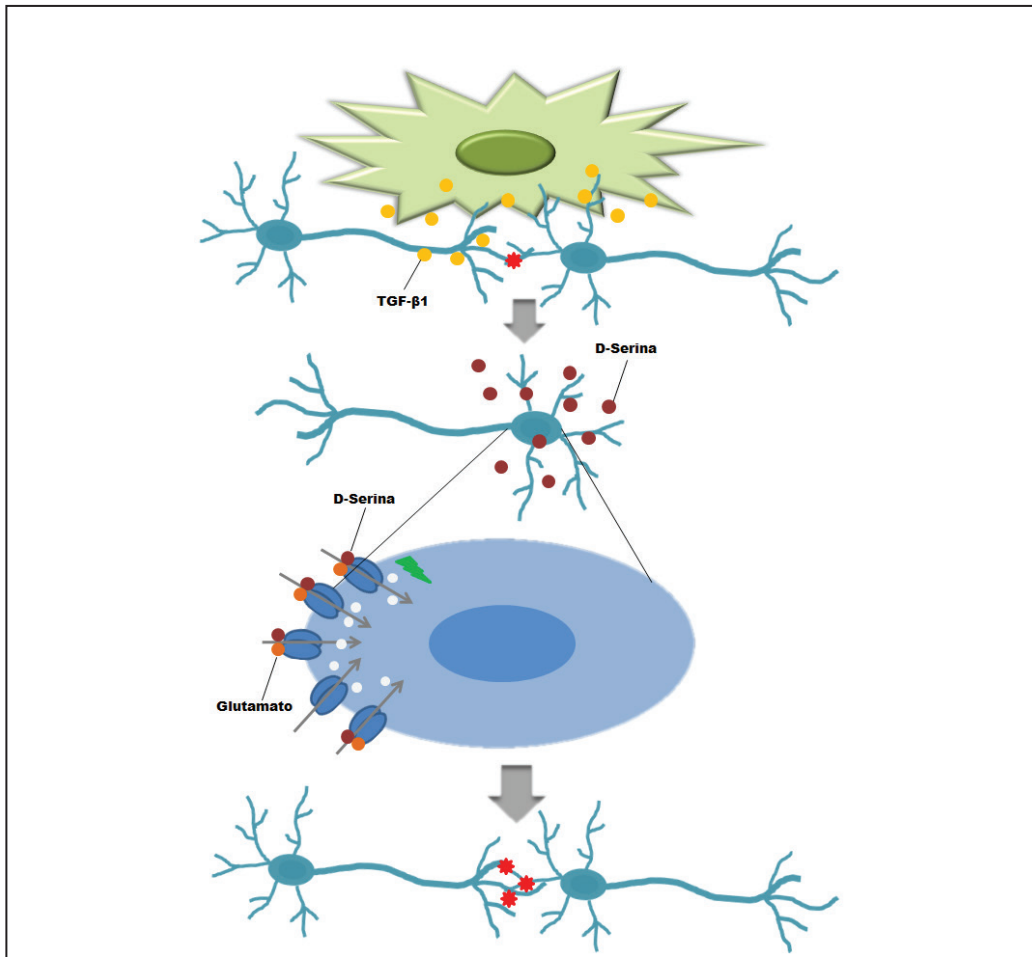


Figura 3 – Astrócitos induzem a formação de sinapse através da produção de TGF-β1. Os astrócitos constituem importantes fontes da proteína TGF-β1. Essa citocina é lançada no meio extracelular e liga-se aos receptores presentes na membrana da célula neuronal. De uma maneira ainda desconhecida, esse evento desencadeia um aumento nos níveis do aminoácido, D-Serina, no espaço extracelular. A D-Serina, em associação com o glutamato, ativa uma classe de receptores glutamatérgicos chamados de receptores do tipo NMDA (N-metil D-Aspartato). A ativação desse receptor provoca um aumento do número de sinapses glutamatérgicas (ou excitatórias) em neurônios do córtex cerebral.

Observamos que a diminuição dos níveis da enzima Serina Racemase através de manipulação gênica (RNA de interferência) inibe a ação de TGF-β1, demonstrando que D-serina é um mediador de TGF-β1 na formação das sinapses de neurônios do córtex cerebral de camundongos. Para investigar o papel da glia humana na formação de sinapses, isolamos astrócitos de material de cérebro humano a ser descartado após cirurgia terapêutica para epilepsia. Observamos que astrócitos humanos também induzem a formação de sinapses através da

via de sinalização de TGF- $\beta$ 1 embora com eficiência maior do que os murinos (Figura 4). Este trabalho abre perspectivas para se entender não só o papel das células gliais na formação das sinapses, mas a caracterização de um mecanismo conservado evolutivamente do potencial sinaptogênico da via de sinalização de TGF- $\beta$ . Mais ainda, o fato de termos caracterizado o potencial sinaptogênico de astrócitos humanos nos desafia a questionar quais as implicações de defeitos na biologia dos astrócitos para a formação e funcionamento das sinapses. *Existe relação entre disfunções astrocitárias e quadros de doenças do sistema nervoso associadas com déficit sináptico e cognitivo?*

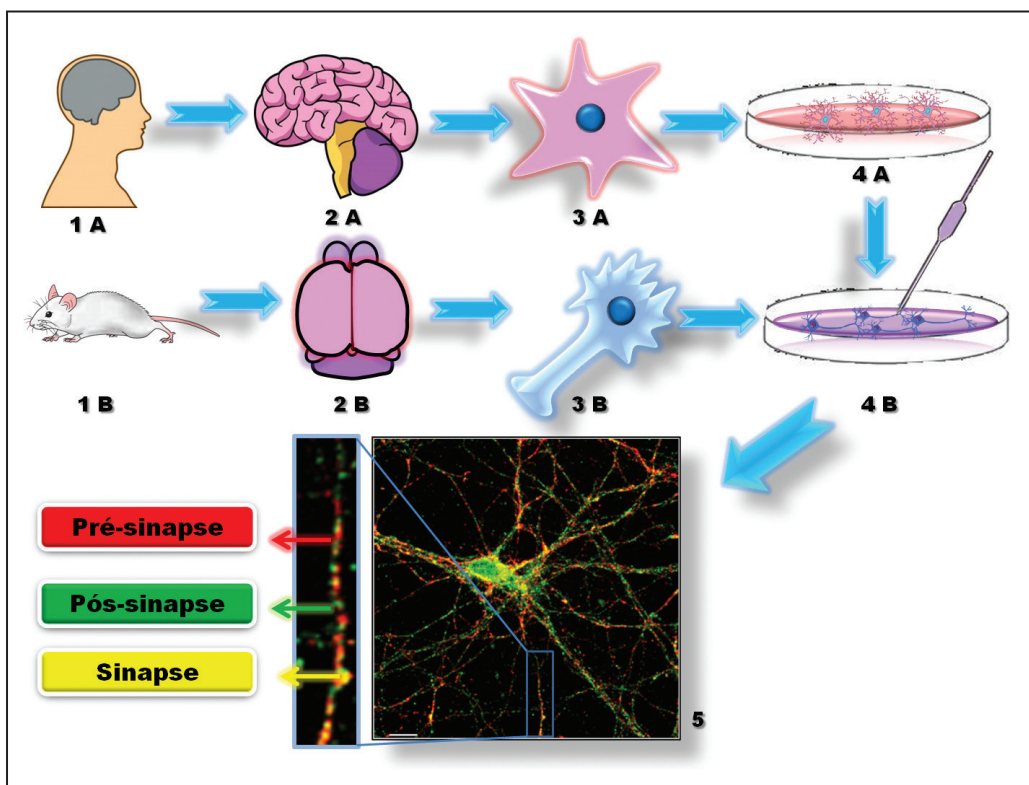


Figura 4 – Isolamento e cultura de astrócitos humanos e murinos. Astrócitos humanos foram isolados do lobo temporal de pacientes submetidos a procedimento cirúrgico para tratamento da epilepsia (tecido descartado da cirurgia) (1A, 2A) e mantidos em cultura (3A, 4A). Posteriormente, o meio de cultura contendo os fatores solúveis liberados pelos astrócitos foi recolhido (4A) e adicionado a uma cultura de neurônios do córtex cerebral de camundongos (1-4B). Posteriormente, o número de sinapses formadas entre esses neurônios foi verificado utilizando marcadores específicos (5).

### O lado bom e o lado mau dos astrócitos:

#### as células gliais como novos protagonistas das patologias neurais

Alterações astrocitárias são comuns a diversas patologias neurais e lesões cerebrais caracterizadas por alterações morfológicas, fisiológicas e moleculares

nos astrócitos, conhecidas como reatividade astrocitária (Quadro 1). Na reatividade astrocitária, a célula tem um ganho de funções anormais e perde a capacidade de exercer suas funções de suporte do tecido neural. Esse processo é constituído por um grupo de alterações graduais, como mudanças na morfologia, na expressão de um grande número de proteínas e na captação e liberação de diversos fatores. Esse processo é ambíguo e muitas vezes pode causar um efeito contraditório, já que em alguns casos exerce um efeito neuroprotetor e, em outros, um resultado negativo, culminando na perda sináptica e até na morte neuronal.

Quadro 1 – Efeitos das alterações astrocitárias em diferentes patologias. Os astrócitos desempenham uma série de funções no sistema nervoso. Deficiências nessas funções são prejudiciais ao tecido nervoso e estão associadas a uma série de patologias neurais. Se esses efeitos são causa ou consequência das disfunções nos neurônios é uma questão que ainda permanece sob investigação. Ânion Superóxido ( $O_2^-$ ), enzima Superóxido Dismutase (SOD1), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), transportadores de glutamato (EAAT2/GLT1), canal retificador de potássio (Kir4.1), Peptídeo  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ )

| Patologia                                  | Função                        | Alteração Astrocitária             | Efeito Patológico             |
|--|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| ELA  | ↓ Radicais livres ( $O_2^-$ ) | ↓ Expressão de SOD1                | Estresse oxidativo            |
| ELA<br>Alzheimer<br>Epilepsia<br>Parkinson | Captação de glutamato         | ↓ Expressão de EAAT2/GLT1          | Excitotoxicidade do glutamato |
| Epilepsia                                  | Remoção de íons $K^+$         | ↓ Kir4.1                           | ↑ $K^+$ extracelular          |
| Alzheimer                                  | Remoção de partículas tóxicas | ↓ captação de $A\beta$             | Formação de placas amilóides  |
| Parkinson                                  |                               | ↓ captação de $\alpha$ -sinucleína | Formação de corpos de Lewy    |

Dentre as alterações astrocitárias com efeito benéfico, podemos observar a formação de cicatrizes gliais, constituída principalmente por astrócitos reativos, resultando na reorganização da arquitetura do tecido para isolamento físico da área da injúria (Dong & Benveniste, 2001; Seifert et al., 2006; De Keyser et al., 2008), como a que ocorre no isolamento de placas amiloides e internalização de peptídeos de  $A\beta$  observados na doença de Alzheimer (Dong; Benveniste, 2001); reconstrução da barreira hematoencefálica (Attwell et al., 2010); além da liberação de vários fatores neuroprotetores como citocinas anti-inflamatórias, neurotrofinas e fatores de crescimento (Moisse; Strong, 2006).

Astrócitos reativos têm uma redução na sua capacidade de sequestrar espécies reativas de oxigênio (EROs), devido à diminuição na liberação de enzimas antioxidantes. Como os astrócitos são as principais células de defesa antioxidante no tecido nervoso, os níveis de radicais livres e outros tipos de espécies reativas de oxigênio aumentam significativamente em diversas patologias com reatividade astrocitária. Associado a isso, quando reativos, os próprios astrócitos são mais vulneráveis a desbalanços metabólicos e mitocondriais, o que os torna também produtores de estresse oxidativo. Além disso, a capacidade de regular os níveis neurotransmissores na fenda sináptica, importante função astrocitária está prejudicada em diversas patologias. Esse processo é caracterizado pela elevação da concentração de glutamato extracelular e estimulação excessiva de receptores de glutamato, conhecido como excitotoxicidade do glutamato e responsável por perda sináptica e morte neuronal (Rao et al., 2003).

Há décadas, esse quadro de disfunção astrocitária é conhecido como uma consequência da morte ou déficit neuronal; no entanto, nos últimos anos, têm crescido as evidências de que disfunções astrocitárias possam ser causas primárias da patogênese de diversas doenças neurodegenerativas, tais como a Doença de Parkinson (DP), Doença de Alzheimer (DA), tumor, acidente vascular cerebral, a neurotoxicidade associada ao HIV e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

*Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)*: é uma doença neurodegenerativa progressiva descrita pela primeira vez no Brasil em 1909, caracterizada pela morte de neurônios motores da medula espinhal, e que até hoje não apresenta cura. Em condições fisiológicas, os neurônios motores inervam os músculos esqueléticos e são cercados por microglia e astrócitos. Na medula espinhal, eles recebem entradas sinápticas glutamatérgicas pelas fibras descendentes. O glutamato liberado pelos terminais pré-sinápticos estimula seus receptores na membrana plasmática dos neurônios pós-sinápticos e astrócitos (Forsberg et al., 2011). A ação do neurotransmissor é finalmente terminada pela intervenção do transportador de glutamato EAAT2/GLT1 astrocitário, que capta o glutamato do ambiente sináptico. Na ELA, os axônios danificados dos neurônios motores nas junções neuromusculares tornam as células gliais progressivamente reativas, reduzindo sua capacidade de transportar glutamato. Como consequência, há uma diminuição da captação desse neurotransmissor do ambiente extracelular, causando um progressivo aumento de sua concentração e excitotoxicidade (Vargas; Johnson, 2010).

Recentemente, foi descrita nessa patologia a presença de “astrócitos aberrantes” (AbA), que apresentam maior proliferação próximo a neurônios motores. Esses astrócitos aberrantes possuem marcadores diferentes dos astrócitos normais e apresentam uma mutação na expressão da enzima Cu/Zn Superóxido Dismutase (SOD1), causando uma deficiência na liberação dessa, que é a principal responsável em converter o ânion superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio, diminuindo significativamente os níveis deste agressivo radical livre

(Vargas; Johnson, 2010). Além desse aumento de estresse oxidativo, recentes estudos *in vitro* apontam várias alterações funcionais nas mitocôndrias destes astrócitos aberrantes, causando deficiência no consumo de oxigênio e controle respiratório da célula, aumentando significativamente a produção de espécies reativas de oxigênio e prostaglandina D2 pelos astrócitos, gerando um ambiente tóxico aos neurônios motores (Díaz-Amarilla et al., 2011).

*Epilepsia*: é um transtorno neurológico que atinge aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo, 40 milhões delas em países em desenvolvimento. Na epilepsia, astrócitos reativos ocorrem tanto em animais modelo para a doença como em pacientes com displasia cortical focal, esclerose mesial temporal, esclerose tuberosa, encefalopatia de Rasmussen, entre outras síndromes que causam epilepsia. Nesses casos, os astrócitos apresentam não só redução da expressão de transportadores de glutamato, o que causa excitotoxicidade, mas redução da expressão dos canais de potássio retificadores de influxo (canais Kir4.1) (Bordey; Sontheimer, 1998; Bedner; Steinhäuser, 2013) responsáveis pela remoção de íons  $K^+$  que ficam acumulados durante intensa atividade sináptica. Isso causa um desbalanço osmótico e aumento local de íons  $K^+$ , ocasionando crises epiléticas e enfatizando a importância do estudo desta célula como possível alvo farmacológico em casos de epilepsia (Devinsky et al., 2013).

*Doença de Parkinson (DP)*: essa patologia foi descrita por James Parkinson, em 1817, como, “paralisia agitante“, e é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100 mil habitantes, aumentando com a idade (Tanner et al., 1999). Clinicamente, essa patologia é descrita como uma desordem neurodegenerativa crônica e progressiva, caracterizada por tremores, bradicinesia, rigidez, lentidão de movimentos e perda de equilíbrio. As principais características neuropatológicas são degeneração e morte dos neurônios pigmentados dopaminérgicos da porção compacta da substância negra e diminuição dos neurônios dopaminérgicos no estriatum. Com a progressão da doença, é possível observar inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas (corpos de Lewy) que são utilizadas como marcadores da doença. Os corpos de Lewy são agregados proteicos compostos principalmente por  $\alpha$ -sinucleína, proteína de aproximadamente 14 KDa presente nos neurônios de todo o sistema nervoso central (Irizarry et al., 1998), e é encontrada na maioria dos compartimentos celulares, porém em maior quantidade nos terminais pré-sinápticos (Spillantini et al., 1994).

A função fisiológica da  $\alpha$ -sinucleína ainda não foi totalmente elucidada, mas evidências apontam papel na liberação vesicular de alguns neurotransmissores, incluindo a dopamina (Fortin et al., 2010). Em condições patológicas, a  $\alpha$ -sinucleína pode formar agregados oligoméricos solúveis ou fibrilares e insolúveis, que apresentam níveis variados de neurotoxicidade. Os astrócitos tem a



capacidade de captar essas formas de  $\alpha$ -sinucleína e degradá-las via lisossomos, função prejudicada na DP (Lee et al., 2010).

*Doença de Alzheimer* (DA): é a forma mais comum de demência nos idosos, representando 50%-80% do total de casos (Abbott, 2011). Em 2010, o total de pessoas no mundo com demência alcançava 35,6 milhões (aproximadamente 0,5% da população mundial), e esse número deve alcançar 67,5 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050, devido ao aumento de expectativa de vida das populações, especialmente nos países em desenvolvimento (Abbott, 2011).

A DA foi primeiramente descrita em 1906, pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, que em seu primeiro relato observou, dentre outros déficits cognitivos, alterações comportamentais, delírios e perda de memória. As lesões neuropatológicas características da DA foram identificadas apenas aproximadamente 80 anos depois da descrição da doença e ficaram conhecidas como emaranhados neurofibrilares, e placas senis ou amiloides.

Apesar dos avanços diagnósticos na DA, após mais de cem anos desde a primeira descrição da doença, ainda não estão totalmente elucidados os mecanismos envolvidos em sua patogênese. Durante muitos anos, as placas amiloides foram consideradas o achado fisiopatológico decisivo para a caracterização e desenvolvimento da DA. No entanto, vários estudos nas últimas décadas demonstraram que essas placas, formadas por grandes agregados extracelulares de peptídeos  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), são fracamente relacionadas com o declínio cognitivo (McLean et al., 1999; Näslund et al., 2000).

O peptídeo  $A\beta$  é gerado a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (APP); proteína transmembrana abundante no sistema nervoso central, onde exerce várias funções de regulação celular, e está envolvida na plasticidade sináptica e sinaptogênese (Gralle; Ferreira, 2007). Dada a presença de uma região hidrofóbica em sua sequência, esses monômeros do peptídeo  $A\beta$  tendem a agregar, formando estruturas maiores (como dímeros, trímeros, tetrâmeros e agregados de maior peso molecular) conhecidos como oligômeros de  $A\beta$  ( $A\beta$ Os). A partir da década de 1990, cresceram as evidências de que essas formas oligoméricas são as principais responsáveis pela neurotoxicidade observada no cérebro de pacientes com DA (Gong et al., 2003; Ferreira et al., 2007). Formas oligoméricas pequenas e solúveis de  $A\beta$ , conhecidas também como ADDL (do inglês  *$A\beta$ -Derived Diffusible Ligands*), também promovem danos aos neurônios; além disso, a toxicidade desses oligômeros de  $A\beta$  resulta em severa disfunção da plasticidade sináptica, incluindo a diminuição da potenciação de longa duração (LTP) e facilitando a depressão de longa duração (LTD) (Lambert et al., 1998; Gong et al., 2003).

Acreditava-se que a presença de astrócitos reativos na DA era restrita à região da placa amiloide, porém são crescentes os estudos que demonstram que astrócitos reativos ocorrem em locais distantes da placa amiloide (Simpson et

al., 2010), ou até mesmo na ausência de deposição de A $\beta$  (White et al., 2005). Em paralelo com esses dados, estudos com animais transgênicos modelos para DA demonstram que a ativação glial precede à deposição de placas amiloides, provavelmente em resposta a oligômeros ou protofibrilas (White et al., 2005; Heneka et al., 2005).

A complexidade da relação entre astrócitos reativos e DA também é enfatizada pelo aumento na concentração de proteínas específicas de astrócitos, como S100 $\beta$  (Petzold et al., 2003), GFAP (Fukuyama et al., 2001) e ACT ( $\alpha$ 1-antiquimiotripsina) (Nielsen et al., 2007) no fluido cerebrospinal de pacientes com DA. Os níveis e atividade dos transportadores de glutamato astrocitários também são afetados significativamente na DA, potencializando o fenômeno conhecido como excitotoxicidade glutamatérgica (Koh et al., 1990; Mattson et al., 1992; Harkany et al., 2000; Louzada et al., 2001; Tominaga-Yoshino et al., 2001). Esse processo excitotóxico é autopropagável, pois os neurônios que morrem liberam mais glutamato para o meio extracelular, ativando mais receptores e promovendo um ciclo de injúria neuronal. Nessa perspectiva entender a biologia astrocitária na neurodegeneração do SNC constitui um importante desafio para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas nessas desordens.

Os astrócitos também são personagens de destaque em algumas doenças neurodegenerativas raras, como a doença de Alexander. Essa patologia foi descrita, em 1949, por dois patologistas, o neozelandês William Stuart Alexander e a australiana Dorothy Rusell, no Hospital de Londres. Analisando o caso de um menino de 15 meses de idade acometido por uma doença neurológica associada a hidrocefalia, os médicos observaram que o cérebro da criança continha mielina anormal e astrócitos exibindo “alterações degenerativas e proliferativas” (Mignot et al., 2004). Atualmente, sabe-se que essa encefalopatia é causada por mais de vinte mutações no gene que codifica GFAP, ocasionando astrócitos distróficos com agregados de filamentos intermediários associados a alterações progressivas na bainha de mielina, macrocefalia progressiva, retardo no desenvolvimento psicomotor, atraso mental, ataxia e ataques epilépticos.

### **Perspectivas: o que esperar do conhecimento sobre as células gliais na próxima década?**

O conhecimento sobre as células da glia sofreu uma revolução nos últimos anos quando praticamente todos os dogmas sobre o que se conhecia acerca dessas células foram quebrados, um a um, criando novos paradigmas para o funcionamento do sistema nervoso, tais como a descoberta de que células gliais são excitáveis e se comunicam química e eletricamente com outras células ou, ainda, são células-tronco, podendo gerar diferentes tipos celulares. Esses novos paradigmas somente a partir de 2010 começam a ser testados configurando-se, sem dúvida, um dos temas mais efervescentes na neurociência atual.

Certamente, demos um grande passo da glia passiva descrita por Virchow quase um século atrás, para os astrócitos atuais. No entanto, apesar disso, muitas

questões permanecem sobre a biologia glial. Se a disfunção glial é o déficit primário ou uma consequência do dano neuronal é um fato ainda a ser investigado. Essa questão torna-se ainda mais complexa diante do cenário atual de que as células gliais são heterogêneas, tanto no que se refere à expressão de diferentes fatores de crescimento, receptores de neurotransmissores, marcadores moleculares, quanto no que se refere ao potencial sinaptogênico e como progenitores neurais. A identificação de moléculas derivadas de glia, moduladoras da função sináptica, pode não só abrir um novo caminho para compreender o mecanismo envolvido nas doenças neurológicas associadas à disfunção sináptica, mas ajudar a conceber novas abordagens terapêuticas para danos cerebrais. De fato, a geração de abordagens de terapias celulares para reposição de células gliais (e não neuronais) em tecidos lesados, assim como o desenvolvimento de fármacos tendo como alvo as células gliais poderá abrir novas perspectivas para a restauração do cérebro humano.

O número relativo de astrócitos expresso como uma proporção do número neuronal parece aumentar com a filogenia e complexidade do cérebro (Nedergaard et al., 2003). Tem sido proposto que a evolução cortical do cérebro humano seja acompanhado por aumento da complexidade da forma e da função dos astrócitos, o que reflete uma expansão do seu papel funcional na modulação sináptica e circuitos corticais. Isso é exemplificado pela observação de que cada domínio de um astrócito roedor único abrange cerca de 90 mil sinapses, ao passo que no córtex humano cada astrócito modula a função de cerca de dois milhões de sinapses. Embora não se possa atribuir completamente a capacidade intelectual dos seres humanos à complexidade de astrócitos, a perda de domínios astrocíticos (rede neuronal “alimentada” por um único astrócito) tem sido associada a distúrbios da função neuronal, encontrados em várias desordens neurológicas tais como epilepsia e esquizofrenia. Podemos especular que a combinação fina entre diferentes modos de transferência de informação na circuitaria neuronal (potencial de ação) e glial (ondas de cálcio) seja determinante para a função do cérebro na produção de pensamentos, memórias e emoções, o que, em essência, define a nossa natureza humana.

\* \* \*

Eu me preparava para terminar o texto aqui, quando um repórter me contatou pedindo para que eu desse uma entrevista acerca de um novo estudo sobre glia que acabara de ser publicado na conceituada revista *Cell Stem Cell*. Título da reportagem: “Glia humana torna camundongos mais inteligentes”. O grupo da pesquisadora Maiken Nedergaard, da Universidade de Rochester, Estados Unidos, acabara de demonstrar que o transplante de células gliais humanas em camundongos estimula a plasticidade sináptica e o aprendizado nesses animais (Han et al., 2013). Os autores isolaram progenitores gliais de fetos humanos (obtidos por aborto espontâneo) e os enxertaram no cérebro de camundongos. Essas células deram origem a astrócitos funcionais que se comunicavam através

de ondas de cálcio mas com características fisiológicas e morfológicas diferentes dos astrócitos dos camundongos. Camundongos transplantados com astrócitos humanos tiveram incremento da plasticidade sináptica e facilitação do seu aprendizado, ao contrário daqueles transplantados com astrócitos de roedores. Dessa forma, reescrevo o que seria o último parágrafo do meu texto, na expectativa de que a pesquisa sobre as células gliais ainda nos reserve muitas outras surpresas...

A combinação entre diferentes modos de transferência de informação na circuitaria neuronal e, especialmente, glial é determinante para a função do cérebro humano na produção de pensamentos, memórias e emoções, o que, em essência, definem a nossa natureza humana.

### Referências

- ABBOTT, A. Dementia: a problem for our age. *Nature*, v.475, n.7355, p.S2-4, 2011.
- ARAQUE, A.; PEREA, G. Glial modulation of synaptic transmission in culture. *Glia*, v.47, n.3, p.241-8, 2004.
- ARAQUE, A. et al. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.*, v.22, n.5, p.208-15, 1999.
- ATTWELL, D. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, v.468, p.232-43, 2010.
- BADO, P. et al. Effects of low-dose D-serine on recognition and working memory in mice. *Psychopharmacol.*, v.218, n.3, p.461-70, 2011.
- BAE, J. J. et al. Increased transforming growth factor- $\beta$ 1 modulates glutamate receptor expression in the hippocampus. *Int. J Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.*, v.3, n.1, p.9-20, 2011.
- BARKER, A. J. et al. Developmental control of synaptic receptivity. *J Neurosci.*, v.13, n.28, 33, p.8150-60, 2008.
- BARRES, B. A. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron* 6; 60(3):430-440: 10.1016. Review. 2008.
- BEDNER, P.; STEINHÄUSER, C. Altered Kir and gap junction channels in temporal lobe epilepsy. *Neurochem. Int.*, v.S0197-0186, n.13, 000144, 2013.
- BORDEY, A.; SONTHEIMER, H. Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci. *Epilepsy Res.*, v.32, n.1-2, p.286-303, 1998.
- CAHOY, J. D. et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *J. Neurosci.*, v.28, n,1, p.264-78, 2008.
- DE KEYSER, J. et al. Dysfunctional astrocytes as key players in the pathogenesis of central nervous system disorders. *J Neurol. Sci.*, v.267, n.1-2, p.3-16, 2008.
- DERYNCK, R.; ZHANG, Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 9;425(6958):577-584, 2003.

- DEVINSKY, O. et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci.*, pii: S0166-2236(12)00205-6, 2013.
- DEVITO, L. M. et al. Serine racemase deletion disrupts memory for order and alters cortical dendritic morphology. *Genes Brain Behav.*, v.10, n.2, p.210-22, 2011.
- DÍAZ-AMARILLA, P. et al. Phenotypically aberrant astrocytes that promote motoneuron damage in a model of inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v.1, 108, n.44, p.18126-131, 2011.
- DINIZ, L. P. et al. Astrocyte-induced synaptogenesis is mediated by transforming growth factor  $\beta$  signaling through modulation of D-serine levels in cerebral cortex neurons. *J Biol. Chem.*, v.30, 287, n.49, p.41432-45, 2012.
- DONG, Y.; BENVENISTE, E. N. Immune function of astrocytes. *Glia*, v.36, n.2, p.180-90, 2001.
- FENG, Z.; KO, C.P. Schwann cells promote synaptogenesis at the neuromuscular junction via transforming growth factor-beta1. *J Neurosci.* v.24; 28, n.39, p.9599-9609, 2008.
- FERREIRA, S. T. et al. Soluble protein oligomers as emerging toxins in Alzheimer's and other amyloid diseases. *IUBMB Life*, v.59, n.4-5, p.332-45, 2007 Review.
- FORSBERG, K. et al. Glial nuclear aggregates of superoxide dismutase-1 are regularly present in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.*, v.121, n.5, p.623-34, 2011.
- FORTIN, G. D. et al. Basal somatodendritic dopamine release requires snare proteins. *J Neurochem.*, v.96, n.6, p.1740-9, 2006.
- FOSSAT, P., et al. Glial D-serine gates NMDA receptors at excitatory synapses in prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* v.22, n.3, p.595-606, 2012.
- FUKUYAMA, R. et al. The cerebrospinal fluid level of glial fibrillary acidic protein is increased in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients and correlates with severity of dementia. *Eur. Neurol.*, v.46, n.1, p.35-8, 2001.
- GOMES, F. C. et al. Cross-talk between neurons and glia: highlights on soluble factors. *Braz. J Med. Biol. Res.*, v.34, n.5, p.611-20, 2001 Review.
- GONG, Y. et al. Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.100, p.10417-422, 2003.
- GRALLE, M.; FERREIRA, S. T. Structure and functions of the human amyloid precursor protein: the whole is more than the sum of its parts. *Prog. Neurobiol.*, v.82, p.111-32, 2007.
- HALASSA, M. M. et al. Tripartite synapses: roles for astrocytic purines in the control of synaptic physiology and behavior. *Neuropharmacol.*, v.57, n.4, p.343-6, 2009.
- HAN, X. et al. Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice. *Cell Stem Cell*, v.12, n.3, p.342-53, 2013.
- HARKANY, T. et al. Beta-amyloid neurotoxicity is mediated by a glutamate-triggered excitotoxic cascade in rat nucleus basalis. *Eur. J Neurosci.*, v.12, n.8, p.2735-45, 2000.
- HENEKA, M. T. et al. Focal glial activation coincides with increased BACE1 activation and precedes amyloid plaque deposition in APP[V717I] transgenic mice. *J Neuroinflammation*, v.7, p.2-22, 2005.

- HENNEBERGER, C. et al. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*, v.14, 463, n.7278, p.232-62, 2010.
- HEUPEL, K., et al. Loss of transforming growth factor-beta 2 leads to impairment of central synapse function. *Neural Dev.* 14;3:25, 2008.
- IRIZARRY, M. C. et al. Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease contain alpha-synuclein immunoreactivity. *J Neuropathol. Exp. Neurol.*, v.57, n.4, p.334-7, 1998.
- KETTENMANN, H.; RANSOM, B. Neuroglia. New York; Oxford: Oxford University Press, 2005.
- KOH, J. Y. et al. Beta-amyloid protein increases the vulnerability of cultured cortical neurons to excitotoxic damage. *Brain Res.*, v.19, 533, n.2, p.315-20, 1990.
- LACMANN, A. et al. Activity-dependent release of transforming growth factor-beta in a neuronal network *in vitro*. *Neurosci.* v.12; 150, n.3, p.647-657, 2007.
- LAMBERT, M. P. et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A $\beta$ 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.95, n.11, p.6448-53, 1998.
- LEE, H. J. et al. Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies. *J Biol. Chem.*, v.19, 285, n.12, p.9262-72, 2010.
- LOUZADA, P. R. et al. Dual role of glutamatergic neurotransmission on amyloid beta(1-42) aggregation and neurotoxicity in embryonic avian retina. *Neurosci. Lett.*, v.301, n.1, p.59-63, 2001.
- MATTSON, M. P. et al. Beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci.*, v.12, n.2, p.376-89, 1992.
- McLEAN, C. A. et al. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, v.46, n.6, p.860-6, 1999.
- MIGNOT, C. et al. Alexander disease: putative mechanisms of an astrocytic encephalopathy. *Cell. Mol. Life Sci.*, v.61, n.3, p.369-85, 2004.
- MOISSE, K.; STRONG, M. J. Innate immunity in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta*, v.1762, n.11-12, p.1083-93, 2006.
- MOUSTAKAS, A., et al. Smad regulation in TGF-beta signal transduction. *J Cell Sci.* 114(Pt 24):4359-4369, 2001.
- NÄSLUND, J. et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*, v.283, n.12, p.1571-7, 2000.
- NEDERGAARD, M. et al. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci.*, v.26, n.10, p.523-30, 2003 Review.
- NIELSEN, N. P. et al. Associations between AQT processing speed and neuropsychological tests in neuropsychiatric patients. *Am. J Alzheimers Dis. Other Dement.*, v.22, n.3, p.202-10, 2007.
- PEREA, G. et al. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends in neurosci.*, v.32, n.8, p.421-31, 2009.
- PETZOLD, A. et al. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern. *Brain Res. Bull.*, v.15, 61, n.3, p.281-5, 2003.

- PFRIEGER, F. W.; BARRES, B. A. Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. *Science*, v.277, n.5332, p.1684-7, 1997.
- PORCHER, C. et al. Positive feedback regulation between gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor signaling and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release in developing neurons. *J Biol. Chem.*, v.286, n.24, p.21667-77, 2011.
- PYKA, M. et al. Astrocytes are crucial for survival and maturation of embryonic hippocampal neurons in a neuron-glia cell-insert coculture assay. *Synapse*, v.65, n.1, p.41-53, 2011.
- RANSOM, B. R.; KETTENMANN, H. Electrical coupling, without dye coupling, between mammalian astrocytes and oligodendrocytes in cell culture. *Glia*, v.3, n.4, p.258-66, 1990.
- RAO, T. S. et al. Glutamate-dependent glutamine, aspartate and serine release from rat cortical glial cell cultures. *Brain Res.*, v.18, 978, n.1-2, p.213-22, 2003.
- ROUACH, N. et al. Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science*, v.5, 322, n.5907, p.1551-5, 2008.
- SCHAFFER, D. P. et al. The “quad-partite” synapse: Microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS. *Glia*, v.61, n.1, p.24-36, 2013.
- SEIFERT G, et al. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat. Rev. Neurosci.*, v.7, p.3, p.194-206, 2006.
- SIMPSON, J. E. et al. Population variation in oxidative stress and astrocyte DNA damage in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, v.6, n.1, p.25-40, 2010.
- SPILLANTINI, M. G. et al. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson’s disease and dementia with lewy bodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.26, 95, n.11, p.6469-73, 1998.
- SOMJEN, G. G. Nervenkitz: notes on the history of the concept of neuroglia. *Glia*, v.1, n.1, p.2-9, 1988.
- STIPURSKY, J. et al. Neuron-astroglial interactions in cell fate commitment in the central nervous system. In: ULRICH, A.H. (Org.). Stem Cells: from tools for studying mechanism of neuronal differentiation towards therapy. *Springer*, v.1, p.145-164, 2010.
- \_\_\_\_\_. Neuron glia signaling: implications for astrocyte differentiation and synapse formation. *Life Sci.*, v.89, p.524-531, 2011.
- \_\_\_\_\_. Neuron-astroglial interactions in cell-fate commitment and maturation in the central nervous system. *Neurochem Res.*, v.37, n.11, p.2402-18, 2012.
- TANNER, C. M. et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch. Neurol.*, v.66, n.9, p.1106-13, 2009.
- TOMINAGA-YOSHINO, K. et al. Neurotoxic and neuroprotective effects of glutamate are enhanced by introduction of amyloid precursor protein cDNA. *Brain Res.*, v.918, n.1-2, p.121-30, 2001.
- TROTTER, J., et al. NG2 cells: Properties, progeny and origin. *Brain Res Rev.* 63(1-2): 72-822010, 2010.
- VARGAS, M. R.; JOHNSON, J. A. Astroglialosis in amyotrophic sclerosis: lateral role and therapeutic potential of astrocytes. *Neurotherapeutics*, v.7, n.4, p.471-81, 2010.

- VOLTERRA, A.; MELDOLESI, J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat. Rev. Neurosci.*, v.6, n.8, p.626-40, 2005.
- WHITE, J. A. et al. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta 1-42 on astrocyte-mediated inflammation. *Neurobiol. Dis.*, v.18, n.3, p.459-65, 2005.
- YANG, Y. et al. Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v.9, 100, n.25, p.15194-9, 2003.
- YOKOYAMA, H. et al. Role of glial cells in neurotoxin induced animal models of Parkinson's disease. *Neurol. Sci.*, v.32, n.1, p.1-7, 2011.

*RESUMO* – Descritas há mais de 150 anos, as células gliais, constituintes do tecido nervoso juntamente com os neurônios, foram consideradas até pouco tempo células de suporte do cérebro, passivas e à margem do seu funcionamento. Especialmente na última década, as neurociências foram palco de uma mudança de paradigma relacionada à função e ao papel dessas células na fisiologia e patologia neurais. Neste artigo, discutimos como os avanços acerca do conhecimento sobre os astrócitos, o mais abundante tipo glial, contribuíram para o entendimento do funcionamento cerebral. Apresentamos evidências da relação entre disfunções gliais e doenças neurodegenerativas e desordens neurológicas, discutindo o potencial papel dessas células na elaboração de abordagens terapêuticas para o sistema nervoso adulto.

*PALAVRAS-CHAVE:* Células gliais, Astrócitos, Interação neurônio-glia, Doenças neurodegenerativas, Sinapses.

*ABSTRACT* – Described over 150 years ago, glial cells, nerve tissue constituents together with neurons, were until recently considered supporting cells of the brain. Especially in the last decade, the Neurosciences have witnessed a paradigm shift related to the function and role of these cells in neural physiology and pathology. In this chapter, we discuss how advances in the knowledge about astrocytes, the most abundant glial cell type, contributed to the understanding of brain functioning. We will present evidence of the relationship between glial dysfunction and neurodegenerative diseases and neurological disorders, discussing the potential role of these cells in the development of therapeutic approaches for the adult nervous system.

*KEYWORDS:* Glial cells, Astrocytes, Neuron-glia interaction, Neurodegenerative diseases, Synapses.

*Flávia Carvalho Alcantara Gomes* é professora titular do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro e chefe do Laboratório de Neurobiologia Celular do ICB/UFRJ. Desde 2011, é coordenadora do Instituto da Glia (iGLIA), rede temática sulamerica para o estudo das células gliais e patologias associadas. @ – fgomes@icb.ufrj.br

*Vanessa Pereira Tortelli* é doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). @ – vtortelli@yahoo.com.br

*Luan Diniz* é mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). @ – luan@icb.ufrj.br

Recebido em 8.3.2013 e aceito em 18.3.2013.