

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

ASTRÓCITOS: DO PROTAGONISMO AOS DÉFICITS

ASTROCYTES: FROM PROTAGONISM TO DEFICITS

ASTROCITOS: DEL PROTAGONISMO A LOS DÉFICIT

Fabiano de Abreu Rodrigues[1]

e210195
https://doi.org/10.53612/recisatec.v2i10.195

PUBLICADO : 10/2022

RESUMO
O presente artigo busca através da metodologia de revisão bibliográfica reunir, analisar e sintetizar as informações mais recentes sobre as diversas funções desempenhadas pelas células gliais, focando nos astrócitos como primordiais para o bom funcionamento do sistema neural. Verificou-se que os astrócitos possuem as funções de isolar, sustentar e nutrir neurônios, são parte integrante e essencial para o controle homeostático passivo das condições e função sináptica; são importantes reguladores multifuncionais do acoplamento neurometabólico, controlam o fluxo sanguíneo do sistema nervoso central pela liberação e produção de moléculas vasoativas, sendo também mediadores primários no local do fluxo sanguíneo em relação a várias atividades neuronais do sistema nervoso central, realizam a destoxificação, fagocitose, possuem funções imunes e desempenho essencial na formação e manutenção da barreira sangue-cérebro (BSC) e assim, consequentemente, das modulações necessárias em respostas imuno-inflamatórias. As recentes descobertas apontam que a deficiência e o mau-funcionamento de astrócitos estão diretamente relacionados às doenças de Alzheimer, e algumas formas de epilepsia, estando correlacionadas também a problemas de memória e aprendizagem.

PALAVRAS-CHAVE: Astrócitos. Sistema nervoso central. Células gliais. Encéfalo.

ABSTRACT
The present article seeks through the literature review methodology to gather, analyze and synthesize the most recent information about the various functions performed by glial cells, focusing on the astrocytes as primordial for the proper functioning of the neural system. It was verified that throughout time there has been a centrality in the study of neurons, but that the most recent discoveries point to the need for a theoretical and scientific deepening in the astrocytes, which beyond the simple function of covering, perform several other fundamental activities. Among these activities two fronts stand out, the first being nutritional and structural support to the neurons. The second activity that stands out is the active participation in the composition of the blood-brain barrier. Recent findings indicate that the deficiency and malfunctioning of astrocytes are directly related to Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and some forms of epilepsy, and are also correlated to memory and learning problems.

KEYWORDS*: Astrocytes. Central nervous system. Glial cells. Encephalon.*

RESUMEN
El presente artículo pretende, a través de la metodología de revisión bibliográfica, recopilar, analizar y sintetizar la información más reciente sobre las diversas funciones que desempeñan las células gliales, centrándose en los astrocitos como primordiales para el correcto funcionamiento del sistema neural. Se descubrió que los astrocitos tienen las funciones de aislar, sostener y nutrir a las neuronas, son integrales y esenciales para el control homeostático pasivo de las condiciones y la función sináptica; son importantes reguladores multifuncionales del acoplamiento neurometabólico, controlan el flujo sanguíneo del sistema nervioso central mediante la liberación y la producción de moléculas vasoactivas, siendo también mediadores primarios en el lugar del flujo sanguíneo en relación con diversas actividades neuronales del sistema nervioso central, realizan la desintoxicación,

[1] Logos University international



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

la fagocitosis, tienen funciones inmunitarias y una actuación esencial en la formación y el mantenimiento de la barrera hematoencefálica (BSC) y, por tanto, de las modulaciones necesarias en las respuestas inmunoinflamatorias. Hallazgos recientes señalan que la deficiencia y el mal funcionamiento de los astrocitos están directamente relacionados con las enfermedades de Alzheimer y algunas formas de epilepsia, estando también correlacionados con problemas de memoria y aprendizaje.

PALABRAS CLAVE: *Astrocitos. Sistema nervioso central. Células gliales. Encéfalo.*

1. Introdução

O presente artigo busca realizar uma revisão bibliográfica dos principais documentos científicos que compõem o quadro mais atual de estudos referente às células gliais, mais especificamente os astrócitos. Assim, objetiva-se reunir as principais informações referentes aos astrócitos de forma a aglutinar os conhecimentos e produções científicas para melhor avaliação dos futuros pesquisadores. Desta forma, pretende-se informar sobre os estudos e as avaliações sobre os astrócitos e suas possíveis atividades e funções, indicando de forma sintetizada as últimas produções científicas para auxiliar as futuras pesquisas no campo.

Ainda, serão abordadas as principais doenças que se relacionam diretamente aos astrócitos e suas atividades, suas diversas finalidades fundamentais desempenhadas no Sistema Nervoso Central (SNC) e as consequências de seu desregulamento. Para isso, expõe-se uma pesquisa realizada com ratos em cultura com estágios de desenvolvimento diferenciados, sendo os primeiros compostos por adultos (entre 90 dias de vida) e uma outra parcela composta por ratos envelhecidos (na faixa dos 180 dias de vida). Dentre as principais doenças correlatas aos *déficits* e o mau funcionamento dos astrócitos estão as doenças de Alzheimer e também alguns tipos de crises epilépticas.

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405



Ilustração 1 Astrócitos – Crédito: Dr._Microbe/iStrock

2. Desenvolvimento

As descrições originais da base celular do sistema nervoso apontavam os neurônios como células que formam os elementos principais no envolvimento de processos de transferência de informações no cérebro. Provavelmente tal entendimento foi imperante ao longo das últimas décadas, pois os neurônios estendem-se para diversos órgãos sensoriais, musculares e até glândulas. Ainda, em conformidade com o que se considerou até então, a eletricidade era reconhecida pela comunidade científica como peça chave no funcionamento do sistema nervoso e, portanto, os neurônios, por serem células eletricamente excitantes, seriam também as principais responsáveis pela passagem de informações, este pensamento sustentou ideias que hegemonizaram o campo até recentemente, quando novas descobertas trouxeram dados interessantes para uma nova compreensão. Como abordado por Goergen e Cruz (2012):

> As células gliais, dentre as quais os astrócitos são os mais abundantes, historicamente, foram entendidas como células que servem para isolar, sustentar e nutrir os neurônios, mas suas funções estão sendo cada vez mais esclarecidas, apesar de ainda existirem paradigmas a serem quebrados sobre suas funções (GEORGEN; CRUZ, 2012).

De outra maneira, a função das células gliais, os astrócitos particularmente, foram examinados como apenas estruturantes, pois, de acordo com Araque e Navarrete (2010)



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

provavelmente por não possuírem longos processos de conexão entre os órgãos sensoriais e os efetores, como descrito anteriormente.

Até então, acreditava-se que os astrócitos eram apenas células passivas responsáveis por oferecer "suporte trófico, estrutural e metabólico para os neurônios, sem participar ativamente do processamento da informação pelo sistema nervoso (ZONTA *et al*., 2003; METEA; NEWMAN, 2006b; GORDON *et al*., 2007b).

No primeiro momento do desenvolvimento de pesquisas sobre o cérebro e as células que compõem o Sistema Nervoso Central, os astrócitos foram entendidos como meros auxiliares das células neuronais, servindo apenas como uma espécie de revestimento dos neurônios (KETTENMANN; VERKHRATSKY 2008).

Apesar desta primeira impressão, sustentada por décadas pela comunidade científica, com o avanço dos estudos e instrumentos foi possível verificar que os astrócitos são células que apresentam um alto grau de versatilidade e desempenham uma variedade de atividades complexas e essenciais ao bom funcionamento do Sistema Nervoso Central (NEDERGAARD *et al*. 2003; MARAGAKIS; ROTHSTEIN 2006; WANG; BORDEY 2008).

Assim, as últimas evidências propiciadas por Araque e Navarrete (2010) colocaram uma nova perspectiva na situação conceitual dos astrócitos como desempenho de um papel passivo, apenas fornecendo condições adequadas para o funcionamento neural.

A negligência dos astrócitos como fundamentais para o funcionamento neural se deu principalmente pela não excitação elétrica destas células, colocando-as em um primeiro momento nesta situação periférica em questão de atividade neuronal. Porém, pesquisas feitas por Perea e Araque (2005), Cornell-Bell *et al*., (1990) e Charles *et al*., (1991) com a utilização de corantes fluorescentes com sensibilidade ao Ca2+, foi possível monitorar em nível intracelular os íons das células e demonstrar que os astrócitos apresentam uma sensibilidade com base nas variações de Ca2+ no citosol, ao invés de mudanças elétricas. Assim, com o avanço dos estudos foi possível verificar que desempenham um papel ativo enquanto processadores de informação cerebral (ARAQUE; NAVARRETE, 2010).

Desta maneira, os estudos realizados ultimamente foram capazes de estabelecer a sinalização da existência bidirecional dos neurônios e astrócitos apontados pela excitabilidade celular que se baseia no cálcio demonstrado pelos astrócitos, desencadeando a atividade neuronal e sináptica. Tudo isso pela ativação de receptores dos neurotransmissores manifestados pelos astrócitos (PEREA; ARAQUE, 2005).

O glutamato, o ATP e a Serina, responsáveis pela regulação da excitabilidade neuronal e pela transmissão sináptica, conhecidos como gliotransmissores, são ativados pelo aumento de cálcio nos astrócitos que estimulam sua liberação. Tais avanços científicos possibilitaram trabalhar com um novo conceito fisiológico sináptico, formando o que se conhece hoje como sinapse tripartite, conceituado a partir da troca de informações entre os elementos sinápticos neuronais e os astrócitos (HAYDON, 2001; VOLTERRA; BEZZI, 2002; PEREA *et al*., 2009).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

Sobre isso, Goergen e Cruz (2012) revelam que:

> O processo de formação e maturação das sinapses, conhecido como plasticidade neuronal, é um conceito antigo, e, segundo ele, as sinapses interneuronais são construídas e fortalecidas ininterruptamente, como parte do desenvolvimento do ser humano, alterando-se com cada estímulo novo. Sempre se pensou que esse fenômeno fosse puramente neuronal, mas viu-se que há participação astrocítica (GEORGEN; CRUZ, 2012).

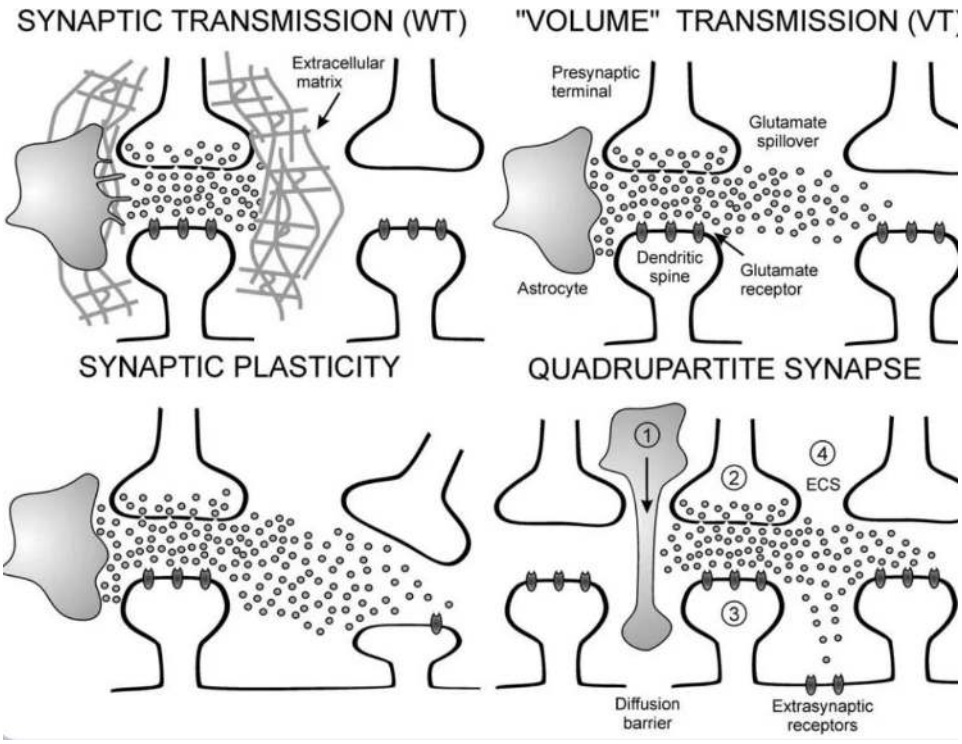

Ilustração 1 Processo de formação e maturação das sinapses.

Desta maneira, consequentemente, os astrócitos passaram a ser reconhecidos como parte integrante e essencial para as trocas sinápticas, não apenas responsáveis pelo controle homeostático passivo das condições, mas sim ativo na função sináptica (ARAQUE *et al.,* 1999; PEREA *et al.,* 2009).

De acordo com Bellaver (2015) os astrócitos “são reguladores multifuncionais do acoplamento neurometabólico" (BELLAVER, 2015, p. 9). Stobart e Anderson (2013) reforçam que estes se encontram em uma posição estratégica nos processos cerebrais no qual mantêm contato tanto com os vasos sanguíneos quanto com os neurônios propriamente ditos, sendo capazes até mesmo de captar os substratos energéticos do sangue e direcioná-los aos neurônios fornecendo energia suficiente para o funcionamento pleno das atividades neurais.

Neste sentido, Gordon *et al.,* (2007) demonstram que os astrócitos, nesta posição que ocupam em contato constante, e às múltiplas interações bidirecionais dos astrócitos como vasos



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

sanguíneos, seriam capazes até mesmo de controlar o fluxo sanguíneo do Sistema Nervoso Central pela liberação e produção de moléculas vasoativas.

Em sequência, estudos importantes verificaram que essas células são mediadoras primárias no local do fluxo sanguíneo em relação as várias atividades neuronais do sistema nervoso central (KOEHLER *et al*., 2009). As reflexões de Goergen e Cruz (2012) sintetizam que:

> A barreira hematoencefálica, em cujo funcionamento os astrócitos atuam física e metabolicamente, é uma estrutura em forma de membrana que atua principalmente para proteger o sistema nervoso central de agentes nocivos presentes no sangue, ao mesmo tempo em que permite o funcionamento normal do encéfalo, que inclui a necessidade de trocas com o sistema circulatório.

Bignami (1991) indica que as principais funções desempenhadas pelos astrócitos podem ser compreendidas em duas frentes, sendo a primeira função dar suporte aos neurônios do cérebro, tanto em questão nutricional quanto estrutural, também participam de maneira funcional na composição da barreira hematoencefálica. Montgomery (1994) aponta em suas proposições que os astrócitos participam de outras funções, além das descritas anteriormente, sendo elas a detoxificação, a fagocitose e funções imunes.

De acordo com Goergen e Cruz (2012), os astrócitos podem ser duplamente classificados, podem pertencer ao grupo dos protoplasmáticos ou aos fibrosos. Os autores apontam que “os protoplasmáticos são encontrados na massa cinzenta e possuem processos que envolvem sinapses e vasos sanguíneos” (GOERGEN; CRUZ, 2012). Ainda, indicam que os fibrosos “estão presentes na massa branca e entram em contato com os nódulos de Ranvier e com os vasos sanguíneos.” Em sequência, os autores apontam que “A concentração de diversos íons e neurotransmissores nas fendas sinápticas é balanceada pelos astrócitos, que também são capazes de liberar substâncias próprias, os gliotransmissores” (GOERGEN; CRUZ, 2012).

Assim, entende-se que os astrócitos são responsáveis pela regulação na formação das sinapses agindo também na modulação de suas atividades, de acordo com Ota *et al.,* (2013), existem grandes chances destas células serem fundamentais no exercício da memória e, ainda, no processo de aprendizagem. Tais processos se localizam maioritariamente na área do Hipocampo no cérebro.

Ainda, as prováveis funções identificadas dos astrócitos se diversificam como Zhang e Pardridge (2001) e Cabezas *et al*., (2014) demonstraram em seus estudos. Os resultados das pesquisas possibilitam conjecturar sobre a participação dos astrócitos com desempenho essencial na formação e manutenção da barreira sangue-cérebro (BSC) e assim, consequentemente, das modulações necessárias em respostas imuno-inflamatórias. O movimento de eletrólitos, xenobióticos e também a passagem de células do sistema imune entre a circulação parênquima e sistêmica do Sistema Nervoso Central mantendo adequadas as variáveis no ambiente cerebral para as funções neurais.

Bellaver *et al.,* (2014) considerando o hipocampo como uma área relevante para a pesquisa nos processos fisiopatológicos de envelhecimento e o papel fundamental dos astrócitos implicado



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

neste sentido, realizaram um protocolo de rotina em culturas primárias de astrócitos hipocampais em ratos adultos e envelhecidos. Os primeiros estavam todos na faixa dos 90 dias, os segundos na faixa dos 180 dias.

Desta forma, foi possível analisar em seu estudo o que ocorre com as células gliais no envelhecimento. Os autores revelam que, para além disso, "alterações na funcionalidade astrocitária, dependentes da idade, foram observadas através da avaliação da homeostase redox, resposta inflamatória e vias de sinalização" (BELLAVER *et al*., 2014, p. 75).

Os autores indicam que não foram detectadas alterações comportamentais significativas de nota entre as culturas adultas e as envelhecidas, mas detectaram-se alterações nos índices celulares, moleculares e neuroquímicos avaliados que revelam dados importantes para a compreensão dos astrócitos no funcionamento cerebral (BELLAVER *et al*., 2014).

Fabricius *et al.,* (2013) e, também, Rodrigues-Arellano *et al*.,(2015), em seus estudos, revelaram que o número de astrócitos não diminui conforme a idade avança, porém que ainda não existe um consenso na comunidade científica sobre o padrão de expressão nos astrócitos em cultura.

Apesar disso, Sampedro-Piquero *et al.,* (2014) demonstrou um expressivo aumento, em função da idade, sobre reflexões da plasticidade astroglial adaptativa, de acordo com o autor, seria referente às mudanças cognitivas que coincidiriam com as transformações astrogliais.

Por outro lado, Rodriguez *et al*., (2014) demonstraram que a degeneração e atrofia astrogliais podem ser uma importante característica com relevância patológica. Os autores apontam que "uma vez que os astrócitos atróficos reduzem o suporte às redes neuronais, esse efeito é detectado nas fases iniciais de várias doenças neurodegenerativas" (Rodriguez *et al*., 2014).

Diante de tais estudos, Menet et al., (2001) confirma que:

> O papel fisiológico exato de GFAP e de vimentina em astrócitos ainda não está completamente entendido, mas sabe-se que essas proteínas parecem estar envolvidas na manutenção da forma, estabilidade mecânica, citoarquitetura e funções sinápticas do SNC, processos os quais são fortemente afetados com a idade (MENET *et al.,* 2001, p. 84).

Destaca-se a importância dos astrócitos no desenvolvimento cerebral sendo que, quando imaturos são expressos pela vimentina que gradualmente ao longo do processo vai sendo substituído pelo gene GFAP (proteína ácida fibrilar glia), isso com o amadurecimento astrocitário (BRAMANTI *et al.,* 2010). Ressalta-se que o GFAP tem sido reconhecido de forma ampla pela comunidade científica como um verdadeiro marcador diferencial de astrócitos, sendo este composto pela proteína principal que integra os filamentos intermediários entre os astrócitos maduros (BRAMANTI *et al.,* 2010).

De acordo com o experimento citado, foi possível verificar que dentre as culturas primárias de astrócitos na área do hipocampo do cérebro de ratos adultos e envelhecidos como descritos, apresentaram uma expressividade menor de GFAP quando associados aos astrócitos apresentados por culturas neonatas. Portanto, verifica-se que o GFAP se expressa de forma progressiva de acordo com o desenvolvimento do cérebro. A partir da pesquisa foi possível relatar uma diminuição

expressiva de proteína vimentina. Em concordância com o apresentado, os resultados demonstram uma coexpressividade de GFAP e vimentina nas culturas de astrócitos hipocampais, desta maneira sugere-se uma adequabilidade do modelo de cultura apresentado para os estudos de envelhecimento (MENET *et al*., 2001; PERTUSA *et al*., 2007; SOUZA *et al*., 2013).

Apesar dos avanços, Bellaver *et al*. (2015) indicam que as funções fisiológicas desempenhadas pelo GFAP e pela vimentina nos astrócitos ainda não estão amplamente assimiladas. Mas, ainda assim, é possível afirmar que estas proteínas, ao que tudo indica, estão envolvidas tanto na forma, na estabilidade mecânica, na citoarquitetura e também nas funções sinápticas do Sistema Nervoso Central. Como Menet *et al.,* (2001) indicam, todas as funções descritas anteriormente possuem grande conexão com a idade das culturas estudadas.

Por conseguinte, Danbolt (2001) e também Banerjee *et al*. (2008) em congruência, apontam em suas investigações sobre o metabolismo glutamatérgico a expressão de outros marcadores astrocitários importantes nos processos plásticos cerebrais, portanto, no processo de desenvolvimento e de envelhecimento.

Ainda, Segovia *et al.,* (2001) e Izquierdo *et al.,* (2006) vão além, e concluem que estes marcadores também influenciam em processos de aprendizado e memória, visto que estão relacionados à plasticidade cerebral. Evidencia-se que quando ocorre uma hiperestimulação do sistema glutamatérgico, em consequência dos altos níveis de glutamato presentes nas fendas sinápticas, há um grande prejuízo ao cérebro.

Diversos estudos como de Gardoni e Luca (2006), Eulenburg e Gomenza (2010) e, também, de Pivovarova e Andrews (2010) apontam cada vez mais que a situação descrita anteriormente, conhecida como excitotoxicidade glutamatérgica, está implicada diretamente à presença de patologias como Parkinson, Alzheimer, Esclerose Múltipla e alguns tipos de epilepsia.

De acordo com Squire *et al.,* (1990) em conformidade com os experimentos em animais mostrou que estudos em humanos com problemas de memória diagnosticados, através de ressonância magnética, foi possível verificar visualmente a anormalidade hipocampal sendo que este mostrou-se diminuto e em situação de atrofiamento.

Assim, como os Astrócitos em parte seriam os responsáveis pela regulação e formação de sinapses, além da modulação nas atividades cerebrais, Ota *et al*., (2013) consideram que exista uma alta possibilidade de correlação entre estas células exercerem um papel fundamental no que diz respeito aos processos de memória e aprendizagem, tanto em humanos quanto em animais em cultura, principalmente no que se refere ao hipocampo.

Outras funções dos astrócitos são citadas como preenchimento dos espaços entre os neurônios, regulação de neurotransmissores, regulação de concentrações de diversas substâncias com potenciais para interferirem nas funções neuronais normais, suporte ao cérebro e eles participam da barreira hemato-encefálica, concedendo imunidade e manutenção da homeostase cerebral.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

A epilepsia é um grupo de doenças cerebrais caracterizadas pela ocorrência imprevisível e periódica de apreensões, tendo uma causa desconhecida, porém elas podem surgir como resultado de lesões cerebrais, AVC, tumores cerebrais, infecções do cérebro e defeitos de nascença através de um processo definido como epileptogenese.

A mais comum dessas patologias é a esclerose hipocampal ou esclerose temporal medial. É caracterizada por gliose, perda de células neuronais no hipocampo, reorganização sináptica e proliferação microvascular. Um estudo publicado na *PloS Biology* mostra que a interação entre neurônios e astrócitos é um dos mecanismos que levam à geração de descargas epilépticas. Antigamente se pensava que os astrócitos eram simples “ajudantes” dos neurônios, mas com o tempo eles descobriram células que desempenham um papel mais ativo no cérebro. Os astrócitos expressam canais iônicos, receptores, transmissores e transportadores e, portanto, possuem mecanismos para detectar e responder à atividade neuronal. Os transportadores de glutamato estão localizados em vários tipos de células neuronais, mas os astrócitos estão envolvidos principalmente na captação de glutamato (STEINHAUSER; SEIFERT, 2012).

O GLT-1, um transportador de glutamato localizado nos astrócitos, está envolvido na depuração da maior parte do glutamato extracelular e leva a níveis elevados nos focos epilépticos. Além disso, a glutamina sintase foi reduzida no hipocampo de pacientes com epilepsia do lobo temporal em comparação com pacientes saudáveis. Essa regulação negativa resulta em um ciclo lento de glutamato-glutamina e acúmulo do transmissor no espaço extracelular e nos astrócitos, proporcionando um mecanismo metabólico para hiperexcitabilidade dependente de astrócitos. Vários estudos destacaram o papel dos receptores ionotrópicos de glutamato nas convulsões.

Os receptores AMPA, especialmente o subtipo que consiste nas subunidades GluR1 a GluR4, são abundantemente expressos nos astrócitos. Expressão aumentada da variante invertida GluR1 do receptor expandido em astrócitos hipocampais de pacientes com epilepsia. A abertura prolongada do receptor aumenta o influxo de íons Na+ e Ca2+, bloqueia os canais Kir dos astrócitos que aumentam a despolarização e reduz a capacidade de tamponamento de K+ dos astrócitos (STEINHAUSER; SEIFERT, 2012). Todo esse processo contribui para a hiperexcitabilidade. Nesse caso, a [K+] extracelular pode aumentar de ~3 mM para 10-12 mM; as células gliais absorvem a maior parte do K+ liberado pelos neurônios ativos. Os astrócitos também são conectados por junções comunicantes, que permitem que essas células redistribuam o excesso de íons K+ acumulados através da rede glial em locais de intensa atividade neuronal. Assim, há evidências crescentes de que os astrócitos disfuncionais desempenham um papel crucial no desenvolvimento da epilepsia (STEINHAUSER; SEIFERT, 2012).

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa com anormalidades motoras, alterações cognitivas e distúrbios comportamentais. Caracteriza-se pelo acúmulo de placas beta-amilóides nas paredes dos vasos sanguíneos e pelo acúmulo de proteína tau nas células nervosas. Os astrócitos nesta patologia levam à perda de neuroproteção e aquisição de características patológicas. Inicialmente, os astrócitos desempenham um papel protetor na captação e degradação



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

de β-amilóide. A progressão da doença leva à redução da depuração de astrócitos beta-amiloides, o que contribui para o ganho de função.

Além disso, o acúmulo de β-amilóide estimula os astrócitos a produzirem mediadores pró-inflamatórios, induzindo assim um feedback positivo de ativação. A beta-amilóide demonstrou cooperar com vários receptores localizados nos astrócitos, como receptores scavenger, TLRs, lipoproteínas, glicoproteínas e receptores de acetilcolina, quimiocinas e receptores do complemento. Os receptores scavenger são um grupo de receptores de membrana evolutivamente conservados expressos na superfície da micróglia, macrófagos e células dendríticas (BRANDENBURG *et al.,* 2010). Até o momento, eles foram classificados em seis classes (captores de receptores A, B, C, D, E e F), embora alguns membros dessa família permaneçam não classificados (RAGE, CD163 e SR-PSOX). De particular interesse durante a DA são CD36, RAGE (receptor para produtos finais de glicação avançada), SCARA-1 (receptor para depuração de A-1) e MARCO (receptor para depuração de macrófagos de colágeno). O SCARA-1 está envolvido na depuração de Aβ, enquanto MARCO forma um complexo com o receptor 1 do tipo peptídeo formil (FPR1) ao encontrar o Aβ. MARCO reduz a resposta inflamatória da microglia via FPR-1 via sinalização ERK 1/2 intracelular e inibição de cAMP (BRANDENBURG *et al*., 2010). CD36 e RAGE estão associados à ativação de Aβ da microglia. O CD36 coopera com outros receptores de reconhecimento de padrões imunes inatos, como os TLRs, para delinear respostas específicas de patógenos. Uma vez engajado por Aβ, CD36 forma um complexo com TLR-6 e TLR-4, levando à produção de ROS e ativação do inflamassoma.

O receptor RAGE, um dos receptores *scavenger* não classificados mais bem caracterizados, foi relatado para produzir alterações pró-inflamatórias nos astrócitos quando se liga ao beta-amiloide. RAGE, por sua vez, ativa NF-κB e suas vias a jusante, incluindo p21, Cdc42-Rac, ras, MAPK, ERK e JNK. O RAGE é altamente expresso na vasculatura e nos neurônios de cérebros com DA em comparação com cérebros não doentes.O RAGE, localizado nas células endoteliais, tem sido implicado no transporte de Aβ para o cérebro e também tem sido associado ao aumento da exsudação de monócitos através da barreira hematoencefálica.

Uma vez ligado ao Aβ solúvel, o RAGE induz a ativação microglial e quimiotaxia seguindo um gradiente de concentração, levando ao acúmulo de micróglia ao redor das placas de Aβ. O RAGE também medeia as propriedades fagocíticas dos astrócitos e interações com outros ligantes envolvidos na neuroinflamação da doença de Alzheimer, incluindo S100β. A produção de astrócitos de S100β é uma característica comum da doença de Alzheimer (BRANDENBURG *et al.,* 2010). Está associado ao comportamento depressivo e à flexibilidade cognitiva, e modula as oscilações neuronais.Além disso, as alterações morfológicas nos astrócitos na doença de Alzheimer envolvem a regulação neurovascular alterada do K+, levando a um fluxo sanguíneo cerebral irregular através da regulação negativa de Kir4.1 e BKCa (BRANDENBURG *et al*., 2010).

Além disso, o acúmulo de β-amilóide altera a sinalização de Ca2+.Nos astrócitos, esse acúmulo altera a expressão dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAchRs) e do receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5), alterando a homeostase do Ca.Por essa via, os astrócitos



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

aumentam a sinalização do glutamato e levam à regulação negativa de seu transportador.O transporte aberrante de glutamato está associado à síntese alterada de colesterol. Um sintoma prodrômico da doença de Alzheimer pode ser o baixo metabolismo da glicose. Portadores do alelo da apolipoproteína Eε4 (APOEε4) apresentam menor metabolismo da glicose em diferentes regiões do cérebro e maior risco de DA (Brandenburg *et al*., 2010). A sinalização de astrócitos é um alvo útil para a prevenção e controle do desenvolvimento da DA.

Diante da revisão bibliográfica exposta, segue-se para as considerações finais estando em acordo com Goergen e Cruzes (2012), no qual ressaltam que:

> Os astrócitos possuem diversas funções, ainda em processo de elucidação científica, e admite-se que existam funções que sequer sejam conhecidas. A neurociência e, consequentemente, a medicina, ainda têm muito a ganhar com as descobertas sobre o funcionamento de tais células.

3. Considerações Finais

Os astrócitos, também conhecidos como astroglia, são células gliais em forma de estrela que são características no cérebro e na medula espinhal. São derivados de populações heterogêneas de células progenitoras no neuroepitélio do SNC em desenvolvimento. Entre as muitas funções que desempenham está o controle bioquímico das células endoteliais, um tipo de célula achatada de espessura variável que recobre o interior dos vasos sanguíneos, que formam a barreira hematoencefálica, também desempenha o papel de fornecimento de nutrientes no tecido nervoso, manutenção do equilíbrio iônico extracelular e regulação do fluxo sanguíneo cerebral. Tem papel no reparo e cicatrização após infecções e lesões traumáticas. São as principais fontes de colesterol. A apolipoproteína E (apo E) tem uma importância fundamental no transporte de colesterol dos astrócitos para os neurônios e outras células glia, permitindo a reconversão de lípidos e a reparação de danos cerebrais.

Com o desenvolvimento desse estudo, foi possível verificar que os astrócitos possuem as funções de isolar, sustentar e nutrir neurônios; são parte integrante e essencial para trocas sinápticas (controle homeostático passivo das condições e função sináptica), são importantes reguladores multifuncionais do acoplamento neurometabólico, controlam o fluxo sanguíneo do sistema nervoso central pela liberação e produção de moléculas vasoativas, sendo também mediadores primários no local do fluxo sanguíneo em relação a várias atividades neuronais do sistema nervoso central; realizam a detoxificação, fagocitose, possuem funções imunes e desempenho essencial na formação e manutenção da barreira sangue-cérebro e assim, consequentemente, das modulações necessárias em respostas imuno-inflamatórias. Além disso, os astrócitos possuem papel importante em doenças como Alzheimer e epilepsia, sendo importantes para o desenvolvimento e aprimoramento de novas técnicas para tratamento dessas doenças.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

REFERÊNCIAS

ARAQUE, Alfonso et al. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. **Trends in neurosciences**, v. 22, n. 5, p. 208–215, 1999.

ARAQUE, Alfonso; NAVARRETE, Marta. Glial cells in neuronal network function. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v. 365, n. 1551, p. 2375–2381, 2010.

BANERJEE, R. *et al.* The undertow of sulfur metabolism on glutamatergic neurotransmission. **Trends Biochem Sci**., v. 33, p. 413-419, 2008.

BELLAVER, Bruna. **O papel dos astrócitos no envelhecimento cerebral:** avaliação de parâmetros glutamatérgicos, oxidativos e inflamatórios em culturas hipocampais de ratos wistar. 2015. 103f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas-Bioquímica, UFRGS, Porto Alegre, 2015.

BIGNAMI, A. **Discussions in Neuroscience**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1991. Vol. 8. p. 1-45.

BRAMANTI, P. *et al.* Signal transduction pathways involved in protective effects of melatonin in C6 glioma cells. **J Pineal Res**, v. 44, p. 78-87, 2008.

BRANDENBURG, L. O.; KONRAD, M.; WRUCK, C. J.; KOCH, T.; LUCIUS, R.; PUFE, T. Functional and physical interactions between formyl-peptide-receptors and scavenger receptor MARCO and their involvement in amyloid beta 1-42-induced signal transduction in glial cells. **J. Neurochem**., v. 113, p. 749–760, 2010.

CABEZAS, R. *et al.* Astrocytic modulation of blood brain barrier: perspectives on Parkinson's disease. **Front Cell Neurosci**., v. 8, p. 211, 2014.

CHARLES, Andrew et al. Intercellular signaling in glial cells: calcium waves and oscillations in response to mechanical stimulation and glutamate. **Neuron**, v. 6, n. 6, p. 983–992, 1991.

CORNELL-BELL et al. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. **Science**, v. 247, n. 4941, p. 470. 1990.

DANBOLT, N. C. Glutamate uptake. **Prog Neurobiol**., v. 65, p. 1-105, 2001.

EULENBURG, V.; GOMEZA, J. Neurotransmitter transporters expressed in glial cells as regulators of synapse function. **Brain Res Rev**., v. 63, p. 103-112, 2010.

FABRICIUS, K. *et al.* Effect of age on neocortical brain cells in 90+ year old human females--a cell counting study. **Neurobiol Aging**., v. 34, p. 91-99, 2013.

GARDONI F , DI LUCA M. New targets for pharmacological intervention in the glutamatergic synapse. **Eur J Pharmacol**., v. 545, p. 2-10, 2006.

GOERGEN, Diego Inacio; CRUZ, Dennis Baroni. Conceitos atuais sobre os astrócitos**. Salão de Ensino e de Extensão**, Santa Cruz do Sul, v. 1, n. 1, p. 1-2, 22 out. 2012.

GORDON, Grant et al. Astrocyte control of the cerebrovasculature. **Glia**, v. 55, n. 12, p. 1214–1221, 2007b.

HAYDON, Philip G. GLIA: listening and talking to the synapse. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 3, p. 185–193, 2001.

IZQUIERDO, I. *et al.* Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. **Trends Neurosci**., v. 29, p. 496-505, 2006.

KETTENMANN, H.; VERKHRATSKY, A. Neuroglia: the 150 years after. **Trends Neurosci**., v. 31, p. 653-659, 2008.

KOEHLER, R. C. *et al.* Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. **Trends Neurosci**., v. 32, p. 160-169, 2009.

MARAGAKIS, N. J.; ROTHSTEIN, J. D. Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. **Nat Clin Pract Neurol**., v. 2, p. 679-689, 2006.

MENET, V. *et al.* Inactivation of the glial fibrillary acidic protein gene, but not that of vimentin, improves neuronal survival and neurite growth by modifying adhesion molecule expression. **J Neurosci**., v. 21, p. 6147-6158, 2001.

METEA, Monica R.; NEWMAN, Eric A. Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 11, p. 2862–2870, 2006b.

MONTGOMERY, D. L. Astrocytes: form, functions and roles in diseases. **Vet. Pathol**., v. 31, p. 145-167, 1994.

NEDERGAARD, M. *et al.* New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. **Trends Neurosci**., v. 26, p. 523-530, 2003.

OTA, Y. *et al.* The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. **Neural Plast**., v. 2013, p. 185463, 2013.

PEREA, Gertrudis et al. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. **Trends in neurosciences**, v. 32, n. 8, p. 421–431, 2009.

PEREA, Gertrudis; ARAQUE, Alfonso. Glial calcium signaling and neuron–glia communication. **Cell Calcium**, v. 38, n. 3, p. 375-382, 2005.

PIVOVAROVA, N. B.; ANDREWS, S. B. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. **FEBS J**., v. 277, p. 3622-3636, 2010.

RODRIGUEZ, J. J. *et al.* Complex and region-specific changes in astroglial markers in the aging brain. **Neurobiol Aging.,** v. 35, p. 15-23, 2014.

RODRIGUEZ-ARELLANO, J. J. *et al.* Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease. **Neuroscience**, 2015.

SAMPEDRO-PIQUERO, P. *et al.* Astrocytic plasticity as a possible mediator of the cognitive improvements after environmental enrichment in aged rats. **Neurobiol Learn Mem**., v. 114, p. 16-25, 2014.

SEGOVIA, G. *et al.* Glutamatergic neurotransmission in aging: a critical perspective. **Mech Ageing Dev**., v. 122, 2001.

SQUIRE, L. R. *et al.* Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. **J Neurosci**., v. 10, p. 3106-3117, 1990.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

STEINHAUSER, C.; SEIFERT, G. Astrocyte dysfunction in epilepsy. **Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies**, 2012.

STOBART, J. L.; ANDERSON, C. M. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. **Front Cell Neurosci**., v. 7, n. 38, 2013.

VOLTERRA, A.; BEZZI, P. Release of transmitters from glial cells. **The Tripartite Synapse**: **Glia in Synaptic Transmission**, p. 164–184, 2002.

WANG, D. D.; BORDEY, A. The astrocyte odyssey. **Prog Neurobiol.,** v. 86, p. 342-367, 2008.

ZHANG, Y.; PARDRIDGE, W. M. Rapid transferrin efflux from brain to blood cross the bloodbrain barrier. **J Neurochem**, v. 76, p. 1597-1600, 2001.

ZONTA, Micaela et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 1, p. 43, 2003.