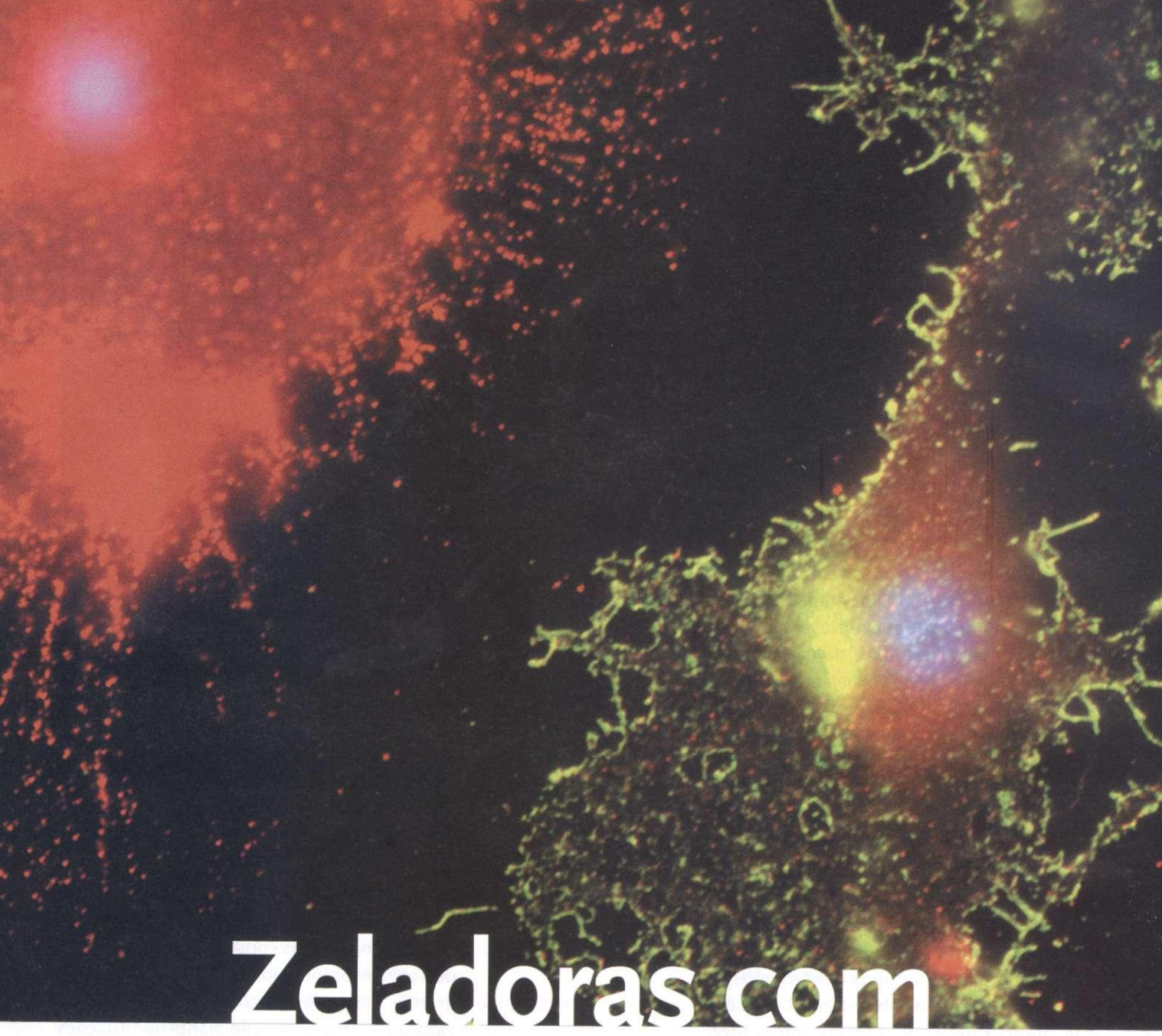
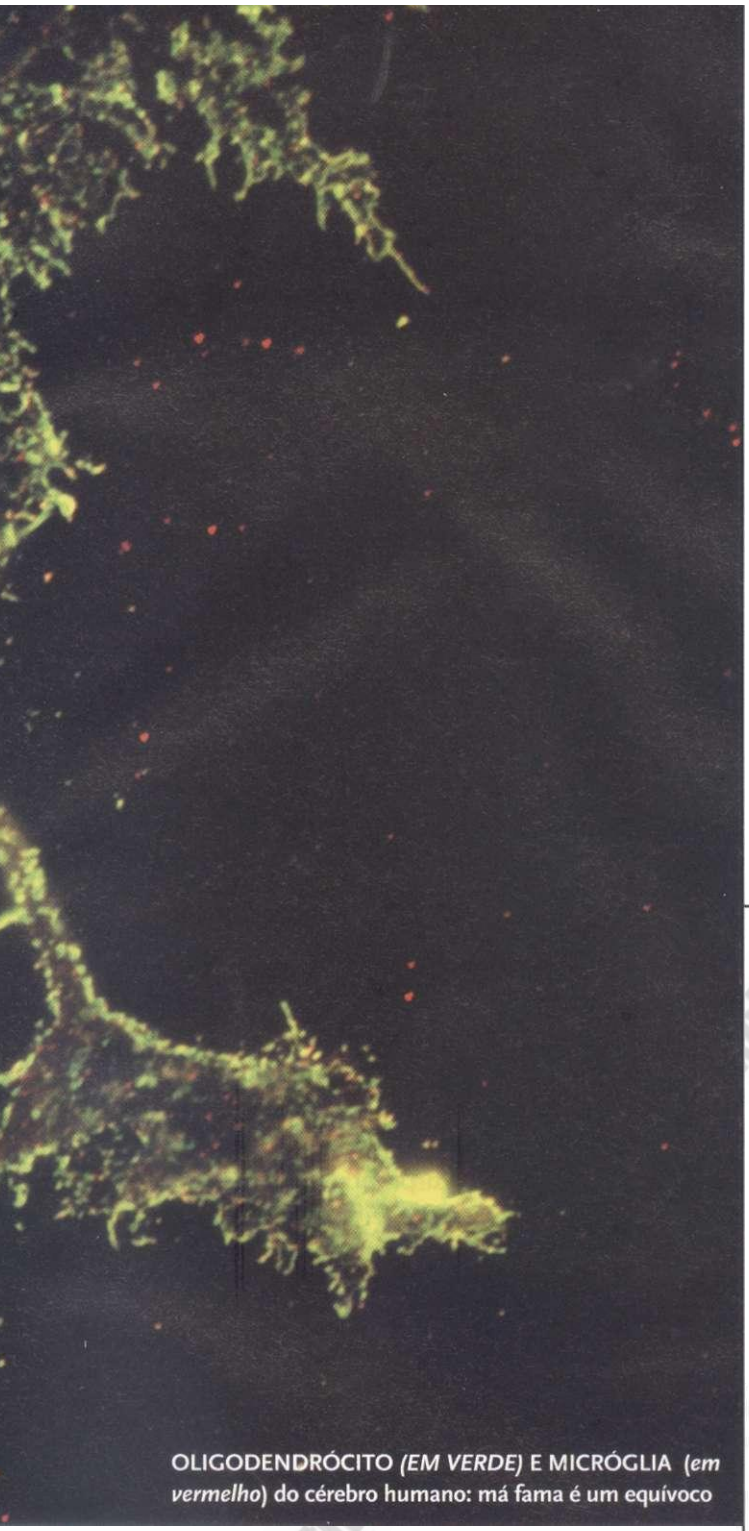


Zeladoras com licença para matar



OLIGODENDRÓCITO *(EM VERDE)* E MICRÓGLIA *(em vermelho)* do cérebro humano: má fama é um equívoco

RICCARDO CASSIANI-INGONI/SPL/LATINSTOCK

DURANTE MUITO TEMPO, PESQUISADORES DERAM POUCA IMPORTÂNCIA ÀS MICRÓGLIAS, O QUE CONTRIBUIU PARA A IDEIA DE QUE ERAM RESPONSÁVEIS PELA MORTE DOS NEURÔNIOS NO CASO DE DOENÇAS COMO ALZHEIMER. RECENTEMENTE, PORÉM, FORAM DESCOBERTAS OUTRAS FUNÇÕES DESSAS CÉLULAS DE FORMATO ESTRANHO

// por Uwe-Karsten Hanisch e **Helmut Kettenmann**

No cérebro, as coisas acontecem como no escritório central de um grupo empresarial altamente seguro. Uma tropa de inspetores bem treinados controla constantemente as salas e corredores, varre todo o edifício com um grande número de sensores e, à menor suspeita de procedimentos estranhos, aciona o alarme. Essa equipe de segurança seria formada pelas micróglias. Diferentemente dos outros dois tipos de células glia – os astrócitos e oligodendrócitos *(veja quadro na pág. 58)* –, elas são, na verdade, "emprestadas" pelo sistema imunológico ao sistema nervoso. Elas se originam na medula óssea e se assemelham às células "devoradoras profissionais" de outro tecido, os macrófagos – importantes principalmente para o reconhecimento de infecções e a adoção de medidas precoces para o seu combate.

Através do sangue, a micróglia vai para o cérebro já no útero da mãe até pouco depois do nascimento, instalando-se principalmente no córtex, onde utiliza grossos feixes de fibras como caminho para continuar se disseminando no sistema nervoso central. Durante essa fase, as células de micróglia têm aparência idêntica aos macrófagos, ou seja, assemelham-se um pouco às amebas. Depois de se espalharem homogeneamente pelo cérebro, sua forma externa se altera: as células começam a se ramificar, e as pontas dos pequenos braços quase se tocam. Dessa forma, o cérebro é coberto por uma rede de micróglias quase sem nenhuma lacuna.

OS AUTORES

UWE-KARSTEN HANISCH é bioquímico, professor de neurobiologia experimental da Universidade de Göttingen. HELMUT KETTENMANN coordena o grupo de trabalho de neurociência celular do Centro Max Delbrück de Medicina Molecular em Berlim e é presidente da Organização Geral de Pesquisas Cerebrais Europeias (FENS, na sigla em inglês).

Há 90 anos, o neuro-histologista espanhol Pio del Rio-Hortega (1882-1945) foi o primeiro a descrever a micróglia como uma célula autônoma e a cunhar o nome. Ele percebeu que elas iam para dentro do cérebro e se alteravam quando havia lesões no tecido. Mas somente bem mais tarde, nos anos 60, pesquisadores começaram a compreender as diversas funções da micróglia.

O neuropatologista Georg- Kreutzberg, do Instituto Max Planck de Psiquiatria em Munique, se destacou nesta área ao desenvolver um método para examinar a micróglia sem prejudicar a barreira hematoencefálica. Assim ele evitou que os macrófagos passassem do sangue para o cérebro – e como eles mal podem ser diferenciados das micróglias, haveria interferências no estudo.

O truque de Kreutzberg consistia em cortar o nervo facial de um rato de laboratório. Como essa estrutura está, em grande parte, fora do cérebro, os corpos celulares de suas fibras nervosas ficam antes da barreira hematoencefálica e iniciam, como resposta à lesão, processos de alteração. As células de micróglia próximas reagem às mudanças com uma espécie de programa de emergência, sendo ativadas (Veja *imagem na pág. 60).* Qualquer desvio da condição normal do cérebro – seja um ferimento ou uma invasão de agentes patogênicos – desencadeia nelas esse tipo de reação.

O ESPANHOL PIO DEL RIO-HORTECA (1882-1945) identificou as micróglias como um tipo de célula autônoma; mesmo com recursos precários, descobriu que elas vão para dentro do cérebro e se modificam quando há danos nos tecidos

Como Rio-Hortega já observara, as células modificam sua forma: recolhem as extremidades ramificadas e voltam a assumir sua forma original, semelhante a uma ameba na fase ambulante. Elas conseguem se deslocar por grandes distâncias através do tecido e se reunir, em grande número, no local da lesão. Se necessário, também se multiplicam por divisão celular.

A micróglia ativada se comunica com as células imunocompetentes ao liberar substâncias mensageiras como o fator de necrose tumoral-Alfa ou a interleucina-6. Essas substâncias estimulam a resposta imunológica do corpo. Além disso, as células de micróglia ativadas atraem, por meio das chamadas quemoquinas, outras células imunocompetentes levando-as para o campo de ação. A consequência: o tecido se inflama – um mecanismo de proteção do corpo normalmente útil, se não estiver fora de controle. Além disso, as células de micróglia também podem produzir substâncias tóxicas, radicais livres de oxigênio ou de nitrogênio que, por exemplo, matam bactérias. Infelizmente, ocasionalmente algumas células cerebrais próximas também são vítimas dessas substâncias agressivas. Por seu parentesco com os macrófagos, as micróglias terminam sendo consideradas da mesma forma. Nas o fato é que elas jogam fora partes de célula ou células inteiras – tanto próprias quanto de terceiros – e atuam de maneira geral como eficientes eliminadoras de lixo do cérebro.

O conteúdo deste artigo é exclusivo para fins educacionais

Sinais elétricos e um pouco de fofoca

Quando o médico berlinense RudolfVirchow (1821-1902) sugeriu o termo glia (do grego, cola), supôs que essas células do cérebro serviam tanto de "enchimento" quanto de "invólucro" para os neurônios nelas aninhados. A suposição de que tivessem função de apoio simplesmente mecânica, porém, já foi ultrapassada. Não há quase nenhuma função cerebral com as quais elas não estejam associadas. São diferenciados três tipos de células glia com funções especiais: *oligodendrócitos, astrócitos e micróglias.* Os oligodendrócitos formam as bainhas de mielina isolantes das extensões das células neurais. Eles possibilitam a transmissão muito mais rápida de sinais elétricos, já que esses não correm constantemente ao longo das fibras, mas saltam de uma lacuna no isolamento para a próxima, percorrendo assim grandes distâncias num curto espaço de tempo. A "invenção" da mielina ocorreu, ao longo da evolução, juntamente com o surgimento dos animais vertebrados – e causou uma verdadeira revolução. Sem ela, cérebros altamente complexos nunca teriam se desenvolvido. Doenças como a esclerose múltipla, na qual as bainhas de mielina são destruídas, deixam claro, de forma dramática, como o sistema nervoso é dependente da glia.

Os astrócitos, em forma de estrelas, representam as células gliais mais numerosas. Com os seus chamados "pés terminais", tocam a superfície cerebral assim como os vasos sanguíneos que atravessam o cérebro para prover oxigênio e nutrientes para as células. Com outros prolongamentos envolvem as estruturas neurais mais delicadas. Estudos recentes demonstraram que eles podem levar os vasos sanguíneos a se contrair ou relaxar. Assim, os astrócitos controlam o fluxo sanguíneo e, com ele, o suprimento de oxigênio e nutrientes dos neurônios. Os astrócitos possuem, além disso, detectores de neurotransmissores – aquelas substâncias mensageiras químicas que transmitem as informações de uma célula neural para a outra. Com isso, podem escutar o "diz que diz" dos neurônios. Por um lado, usam essas informações para regularizar o suprimento de nutrientes, e por outro, para influenciar sua atividade ao liberar substâncias mensageiras.

Mais uma função importante dessas estruturas é o "oferecimento de antígenos" a outras células. Os imunocompetentes linfócitos, pedaços digeridos das moléculas de proteínas, que elas apresentam, criam mais chances de sucesso para a defesa imunológica. Os linfócitos possuem receptores que se encaixam perfeitamente nos antígenos, multiplicam-se e se transformam em células efetoras (que realizam função específica). Estas produzem, por exemplo, anticorpos contra os invasores. A micróglia é provavelmente a única classe de células cerebrais que apresenta antígenos capazes de desencadear respostas imunológicas tão sofisticadas.

COQUETEL DE ALARME

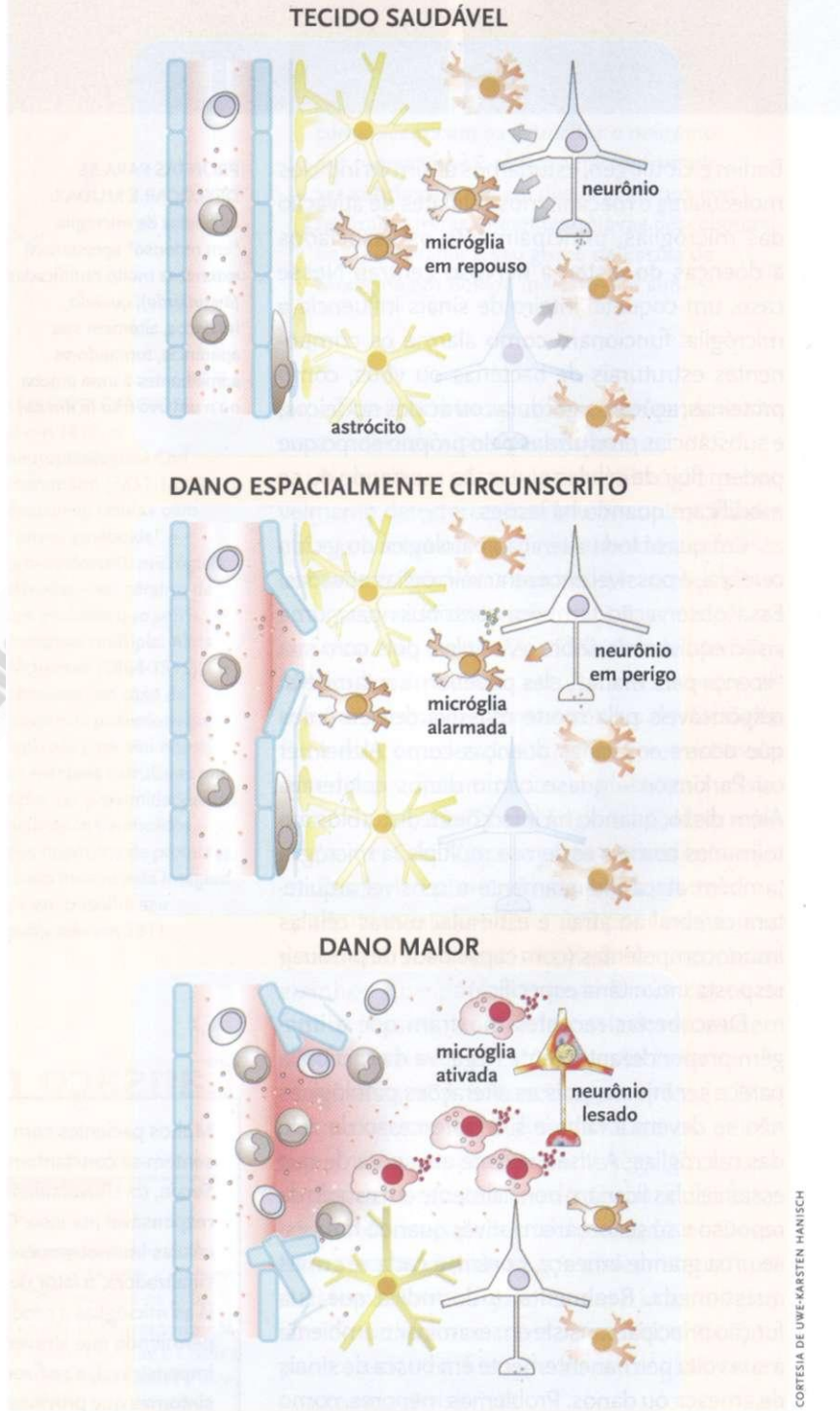
As células de micróglia possuem armas que utilizam em caso de ameaça por bactérias ou vírus. No entanto, as batalhas contra infecções em uma rede tão frágil quanto a formada pelas células neurais pode levar a danos catastróficos. É fácil compreender que a ativação das micróglias precisa estar submetida a um severo controle para que não surjam inflamações desnecessárias no cérebro. Atualmente, os pesquisadores conhecem centenas de substâncias que ativam essas estruturas ou as regulam em outro formato. Eles diferenciam basicamente dois princípios de ativação: um "sinal de *on*" indica alterações no tecido cerebral, como as bactérias que podem causar meningite. Se as moléculas marcadoras se conectam a receptores específicos na superfície de uma micróglia, então ela inicia as medidas de defesa para agir contra a disseminação dos germes.

O segundo tipo é representado pelos "sinais de *off*": substâncias que, próximas à micróglia, desaparecem repentinamente. É o que acontece com certas quemoquinas formadas pelos neurônios. Enquanto elas estão presentes, a micróglia fica quieta, pois isso significa que os neurônios estão bem. Se essas moléculas somem, a micróglia é imediatamente alarmada. O sinal de offtambém tem efeito quando a causa concreta do distúrbio ainda não foi identificada.

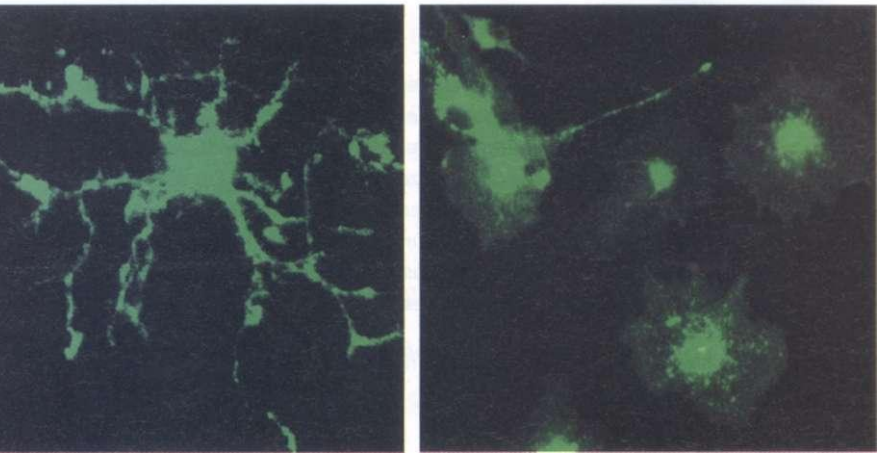
As células de micróglia também podem ser obtidas a partir do tecido de animais de laboratório, ser cultivadas em placas de cultura e ativadas experimentalmente, por exemplo, por meio do contato com componentes bacterianos da parede celular. Em nossos grupos de trabalho em

De operárias a matadoras

No tecido cerebral saudável, a micróglia "em repouso" controla permanentemente o ambiente à sua volta *(no alto)*. Para tanto, os cientistas supõem que ela coleta também informações sobre o estado de atividades normal de células vizinhas, como neurônios *(setas cinza no alto à direita)*. Em caso de pequena lesão em um vaso sanguíneo, por exemplo, reage com rapidez para controlar os danos *(no meio)*. Quando há distúrbios maiores as reações também se intensificam *(embaixo)* e, ocasionalmente, as respostas desencadeadas pelas micróglias podem levar a mais mortes celulares.



CORTESIA DE UWE-KARSTEN HANISCH



PRONTAS PARA SE DESLOCAR E MUDAR: as células de micróglia "em repouso" apresentam extensões muito ramificadas *(à esquerda);* quando há riscos, alternam sua aparência, tornando-se semelhantes a uma ameba ou a um ovo frito *(à direita)*

Berlim e Göttingen, estudamos assim os indícios moleculares e mecanismos celulares de ativação das micróglias, principalmente os associados a doenças do sistema nervoso central. Nesse caso, um coquetel inteiro de sinais influencia a micróglia: funcionam como alarme os componentes estruturais de bactérias ou vírus, como proteínas, açúcares, gorduras ou ácidos nucleicos, e substâncias produzidas pelo próprio corpo que podem fluir de células que estão morrendo ou se modificam quando há lesões.

Em quase toda alteração patológica do tecido cerebral, é possível encontrar micróglias ativadas. Essa observação também contribuiu para uma visão equivocada sobre as células, pois com sua "licença para matar", elas poderiam sertambém, responsáveis pela morte massiva de neurônios que ocorre em várias doenças como Alzheimer ou Parkinson – quase como danos colaterais. Além disso, quando há infecções e distúrbios autoimunes como a esclerose múltipla, a micróglia também ataca indiretamente a sensível arquitetura cerebral ao atrair e estimular outras células imunocompetentes (com capacidade de produzir resposta imunitária específica).

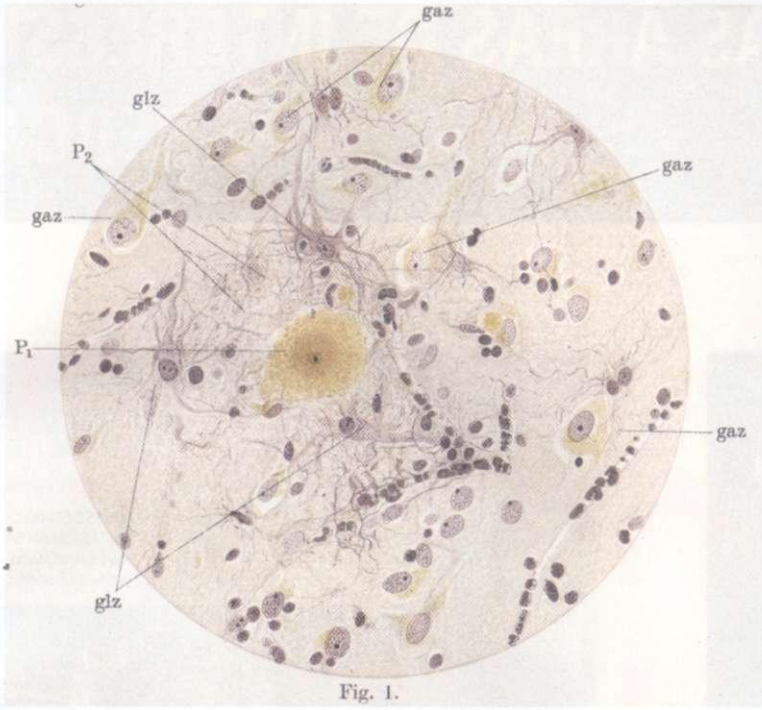
Descobertas recentes mostram que a imagem preponderantemente negativa da micróglia parece ser injusta, pois as alterações patológicas não se devem à falha e sim ao excesso de zelo das micróglias. A visão vigente até agora de que essas células ficariam normalmente em estado de repouso e só se tornariam ativas quando houvesse uma grande ameaça, porém, é cada vez mais questionada. Realmente, tudo indica que sua função principal consiste em examinaro ambiente à sua volta permanentemente em busca de sinais de ameaça ou danos. Problemas menores, como aqueles surgidos devido à morte isolada de alguns neurônios, a micróglia resolve como o faria um zelador competente–de forma rápida e eficiente. Pois, mesmo em condições normais, esses prejuízos mínimos surgem constantemente e precisam ser resolvidos, faz parte da manutenção.

Além disso, ela ajuda neurônios ameaçados ao liberar substâncias neurotrópicas, que auxiliam sua sobrevivência, ou ao impedir uma estimulação neuronal excessiva. Uma tarefa importante de sua função de zeladora consiste em eliminar restos de células, já que estes podem impedir uma recomposição ou mesmo causar danos ao tecido. Nós normalmente não percebemos esse trabalho constante. Somente notamos problemas maiores, como uma infecção massiva por bactérias, que exigem medidas mais drásticas e até mesmo ajuda de fora do cérebro. Então o zelador se transforma em um defensor que requisita apoio extra por meio do sistema imunológico.

Há alguns anos já é possível observar células de micróglia no tecido cerebral vivo sem danificá-lo. Pesquisadores ainda estudam externamente o cérebro de animais de laboratório anestesiados com microscópios especiais e em alguns camundongos geneticamente modificados a micróglia é levada a produzir uma proteína fluorescente por meio de um gene inoculado. Resultado: as células começam a brilhar. Dessa forma, os neurocientistas Axel Nimmerjahn, Frank Kirchhoffe Fritjof Helmchen observaram micróglias vivas do cérebro no Instituto Max-Planck de Medicina Experimental em Göttingen, assim como no Instituto Max Planck de Pesquisas Médicas em Heidelberg. Em suas sequências de vídeo (veja www.sciencemag.org/cgi/content/full/1110647/DC1), podemos ver células de micróglia cujas extensões estão constantemente em movimento,

Cansaço necessário

Muitos pacientes com doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide, sentem-se constantemente exaustos e desanimados. O pesquisador Mark Swain, da Universidade de Calgary, no Canadá, descobriu o trajeto de sinais responsável por isso. Quando há uma inflamação no corpo, determinadas células imunocompetentes, os monócitos, lançam no sangue uma substância sinalizadora, o fator de necrose tumoral-Alfa. Ela chega ao cérebro estimulando lá as micróglias a produzirem o CCL2. Esse, por sua vez, atrai os monócitos permitindo que atravessem a barreira hematoencefálica, normalmente impenetrável, e se fixem no cérebro. As consequências são cansaço e desânimo, sintomas que provavelmente servem para obrigar o corpo a repousar.



FONTE: ALZHEIMER A., R. GAUPP, M. LEWANDOWSKY WILMANNS & K. (EDITORES). ZEITSCHRIFT FUER MORREM NEUROLOGIE GESAMTE UND PSYCHIATRIE - ORIGINALIEN, BD. 4; SPRINGER & J. J. A. BARTH, BERLIN / LEIPZIG 1911

Fig. 1.

Próximos passos

As pesquisas sobre as micróglias se desenvolvem atualmente com grande rapidez, apoiadas em métodos de mensuração, manipulações genéticas e modelos cada vez mais elaborados. Neurocientistas ainda não sabem em detalhes como ocorre a vigilância permanente do estado do tecido ou como as micróglias se comportam em relação a diversas doenças, como o Alzheimer. O que leva as células a se transformar de diligentes zeladores em matadores? E como poderíamos regular esse processo? Será que elas se comunicam com os astrócitos e neurônios por outras vias? E ainda: a micróglia pode ser subclassificada em diversos grupos que realizam tarefas diferentes? Novas descobertas de David Hafler e seu grupo da Escola de Medicina em Boston indicam que sim.

como se escaneassem o ambiente a sua volta. Como nesse processo o corpo celular permanece no mesmo lugar, as delicadas conexões neuronais não são misturadas. E em minutos, as células modificam sua forma. No total, a micróglia precisa de apenas poucas horas para varrertodo o volume cerebral.

Assim, mesmo a micróglia "em repouso" observa incessantemente o seu entorno. Isso pode ser demonstrado também por meio de experimentos que causam lesão no tecido em um local circunscrito, por exemplo, por meio de laser. Em poucos minutos, as extremidades das células se movem na direção do ferimento. Essa reação é provavelmente desencadeada pelo trifosfato de adenosina (ATP), como descobriram em 2005 os pesquisadores como Dimitrios Davalos, da Escola de Medicina da Universidade de Nova York, e Sharon Haynes, da Universidade da Califórnia em São Francisco, entre outros.

O ATP é considerado o principal fornecedor de energia das células. Ele é utilizado, por exemplo, para sintetizar proteínas e DNA e para transportar moléculas através de membranas. Além disso, o ATP e os produtos de sua decomposição também funcionam como substância sinalizadora – de forma muito semelhante aos neurotransmissores: quando há lesões menores no tecido eles são expelidos por astrócitos próximos, se ligam a moléculas receptoras na superfície das micróglias desencadeando assim uma cadeia de sinais em seu interior.

MAUS PRESSÁGIOS: já em 1878, o neuropatologista Carl Frommann (1831–1892) descreveu células com "forma ameboide" – provavelmente micróglias ativadas – no cérebro de um paciente que sofria de esclerose múltipla. Alois Alzheimer (1864–1915) observou, no caso da demência posteriormente batizada com seu nome, as mesmas estruturas em ação nas proximidades dos neurônios danificados e dos depósitos de proteínas, como mostra esta imagem de um trabalho seu publicado em 1911

Além disso, as células de micróglia provavelmente detectam ainda muitos outros fatores até agora amplamente desconhecidos, entre eles certamente também neurotransmissores clássicos que transmitem informações entre células nervosas. No Centro Max Delbrück de Medicina Molecular de Berlim, estudamos diversos receptores que aparecem em células de micróglia. Entre eles, aqueles dos transmissores estimuladores mais disseminados, o glutamato, assim como da substância mensageira inibidora mais frequente, GABA (ácido gama-aminobutírico).

Esses receptores da micróglia, entretanto, aparentemente servem mais para enviar imagem multifacetada da atividade dos neurônios vizinhos que para a transferência direta de sinais. Assim, as células zeladoras podem avaliar sinais como se "estivesse tudo bem" – e nesse caso é desnecessário intervir. Mas mesmo com micróglias ativadas os neurotransmissores provavelmente regulam as operações de combate a fim de diminuir os efeitos colaterais fatais para o tecido saudável. Dessa forma, essas células se comunicam tanto com o sistema nervoso quanto com o imunológico, como mediadoras entre os mundos. De fato, parece estar na hora de as micróglias terem sua reputação revista.

PARA SABER MAIS

Sobre golfinhos e asnos. S. Ribeiro. **Mente e Cérebro** nº 165, outubro de 2006.

Entrada só com autorização. G. Vollmer. **Mente e Cérebro** nº 160, págs. 68-73, maio de 2006.

Autorizado para uso exclusivo para fins

Fonte: Mente&Cérebro, São Paulo, ano 18, n. 221, p. 56-61, jun. 2011.