

# **Influência das Células da Glia na patogênese e progressão da Doença de Alzheimer**

**Influence of Glial Cells in the pathogenesis and progression of Alzheimer's Disease**

**Influencia de las Células Gliales en la patogénesis y progresión de la Enfermedad de Alzheimer**

Recebido: 27/03/2024 | Revisado: 04/04/2024 | Aceitado: 05/04/2024 | Publicado: 09/04/2024

## **Luiz Henrique Cunha dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7593-515X>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [luizhenriquecunhadossantos@gmail.com](mailto:luizhenriquecunhadossantos@gmail.com)

## **Manoel Rodrigues Pereira Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6889-2629>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [manoelnettooo@gmail.com](mailto:manoelnettooo@gmail.com)

## **Pedro Augusto de Andrade Maranhão Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5103-4859>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [pedroaammelo@gmail.com](mailto:pedroaammelo@gmail.com)

## **Mariana do Nascimento Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3911-7644>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [marioliveira03@hotmail.com](mailto:marioliveira03@hotmail.com)

## **Rayssa Geovanna Silva Monteiro**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5143-288X>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [rayssageovannam@outlook.com](mailto:rayssageovannam@outlook.com)

## **Manoela Alves Bezerra Lins**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0276-0775>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [manoela.alvesbZR@gmail.com](mailto:manoela.alvesbZR@gmail.com)

## **Valentina Cavalcanti Siqueira Holanda**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5449-7734>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [valentinaholanda@hotmail.com](mailto:valentinaholanda@hotmail.com)

## **Antonio Pereira Caldas Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9199-409X>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [antoniopcaldas@yahoo.com.br](mailto:antoniopcaldas@yahoo.com.br)

## **Adriana Costa Santos Bezerra**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0589-9072>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [dricacsb@gmail.com](mailto:dricacsb@gmail.com)

## **Evylla Carolina Castanha Bonfim**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8235-6339>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [evylla.carolina@gmail.com](mailto:evylla.carolina@gmail.com)

## **Gabriela Goedert Serrano**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2063-2761>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: [gabrielagoedert06@gmail.com](mailto:gabrielagoedert06@gmail.com)

## **Resumo**

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa devastadora que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, apresentando déficits cognitivos progressivos, comprometimento funcional e alterações comportamentais. Nos últimos anos, o papel das células gliais na patogênese e progressão da DA tem sido cada vez mais reconhecido. Astrócitos, microglias e oligodendrócitos, células essenciais do sistema nervoso central, desempenham funções fundamentais na regulação do ambiente neural e na resposta a estímulos patológicos. No entanto, sua disfunção está implicada na neuroinflamação, perda neuronal e progressão dos sintomas da DA. Esta revisão de literatura tem como objetivo avaliar criticamente a influência das células da glia na patogênese e progressão da DA, utilizando uma abordagem rigorosa e sistemática, dos últimos 20 anos, a partir de alguns estudos primários, incluindo ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Além disso, foi apresentado e analisado estratégias terapêuticas inovadoras, como imunoterapias direcionadas a astrócitos e microglias, que demonstraram potencial na

redução da carga de beta-amiloide e melhoria dos resultados cognitivos em modelos animais de DA. No entanto, desafios significativos, como heterogeneidade das células gliais e necessidade de biomarcadores mais específicos, precisam ser superados para traduzir esses avanços para a prática clínica. Em suma, esta revisão destaca o papel crítico das células gliais na patogênese da DA e identifica áreas de pesquisa futura essenciais para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas para essa doença neurodegenerativa.

**Palavras-chave:** Neuroglia; Células da Glia; Doença de Alzheimer.

### Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a devastating neurodegenerative condition that affects millions of people worldwide, presenting progressive cognitive deficits, functional impairment, and behavioral changes. In recent years, the role of glial cells in the pathogenesis and progression of AD has been increasingly recognized. Astrocytes, microglia, and oligodendrocytes, essential cells of the central nervous system, play fundamental roles in regulating the neural environment and responding to pathological stimuli. However, their dysfunction is implicated in neuroinflammation, neuronal loss, and progression of AD symptoms. This literature review aims to critically evaluate the influence of glial cells on the pathogenesis and progression of AD, using a rigorous and systematic approach over the past 20 years, drawing from primary studies including clinical trials, meta-analyses, randomized clinical trials, and systematic reviews. Additionally, innovative therapeutic strategies targeting astrocytes and microglia, such as immunotherapies, have been presented and analyzed, showing potential in reducing beta-amyloid burden and improving cognitive outcomes in animal models of AD. However, significant challenges such as glial cell heterogeneity and the need for more specific biomarkers need to be overcome to translate these advances into clinical practice. In summary, this review highlights the critical role of glial cells in AD pathogenesis and identifies essential areas of future research for the development of more effective and personalized therapies for this neurodegenerative disease.

**Keywords:** Neuroglia; Glial cells; Alzheimer Disease.

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una afección neurodegenerativa devastadora que afecta a millones de personas en todo el mundo, presentando déficits cognitivos progresivos, deterioro funcional y alteraciones del comportamiento. En los últimos años, se ha reconocido cada vez más el papel de las células gliales en la patogénesis y progresión de la EA. Los astrocitos, microglías y oligodendrocitos, células esenciales del sistema nervioso central, desempeñan funciones fundamentales en la regulación del ambiente neural y en la respuesta a estímulos patológicos. Sin embargo, su disfunción está implicada en la neuroinflamación, la pérdida neuronal y la progresión de los síntomas de la EA. Esta revisión de literatura tiene como objetivo evaluar críticamente la influencia de las células gliales en la patogénesis y progresión de la EA, utilizando un enfoque riguroso y sistemático, de los últimos 20 años, a partir de algunos estudios primarios, incluidos ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Además, se presentaron y analizaron estrategias terapéuticas innovadoras, como inmunoterapias dirigidas a astrocitos y microglías, que han demostrado potencial en la reducción de la carga de beta-amiloide y la mejora de los resultados cognitivos en modelos animales de EA. Sin embargo, se deben superar desafíos significativos, como la heterogeneidad de las células gliales y la necesidad de biomarcadores más específicos, para traducir estos avances a la práctica clínica. En resumen, esta revisión destaca el papel crítico de las células gliales en la patogénesis de la EA e identifica áreas de investigación futura esenciales para el desarrollo de terapias más eficaces y personalizadas para esta enfermedad neurodegenerativa.

**Palabras clave:** Neuroglia; Células de la Glía; Enfermedad de Alzheimer.

## 1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) representa um desafio significativo para a comunidade médica e para a saúde pública global, com seu impacto devastador na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. Caracterizada por déficits cognitivos progressivos, comprometimento funcional e alterações comportamentais, a DA é a forma mais comum de demência e afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar dos avanços na compreensão de seus mecanismos subjacentes, ainda não existe uma cura ou até mesmo um tratamento conclusivo eficaz para essa doença neurodegenerativa, destacando a necessidade de estudos mais aprofundados para identificar novas estratégias terapêuticas.

Nos últimos anos, houve um crescente interesse no papel das células da glia na patogênese e progressão da DA. As células da glia, que incluem astrócitos, microglia e oligodendrócitos, são componentes essenciais do sistema nervoso central (SNC) e desempenham funções diversas e fundamentais na regulação do ambiente neural e na manutenção da homeostase. No entanto, estudos recentes têm demonstrado que essas células desempenham papéis variados na fisiopatologia da DA,

influenciando diretamente a resposta imunológica no cérebro e contribuindo para a neuroinflamação, perda neuronal e progressão dos sintomas.

Esta revisão de literatura tem como objetivo avaliar criticamente a influência das células da glia na patogênese e progressão da DA, utilizando uma abordagem rigorosa e sistemática, dos últimos 20 anos, a partir de alguns estudos primários, incluindo ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

Estratégias terapêuticas inovadoras, como imunoterapias direcionadas a astrócitos e microglias, oferecem cenários potenciais para retardar a progressão da doença e melhorar os resultados clínicos para os pacientes. No entanto, para traduzir esses avanços da pesquisa para a prática clínica, é fundamental superar desafios significativos, como a heterogeneidade das células da glia e a necessidade de biomarcadores mais específicos.

Com uma compreensão mais profunda do papel das células da glia na DA, podemos abrir novos horizontes para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas, proporcionando assim uma melhor qualidade de vida para os indivíduos afetados por essa doença devastadora. Esta revisão busca contribuir para o avanço do conhecimento nesse campo e fornecer uma base sólida para futuras investigações e intervenções clínicas.

## 2. Metodologia

Esta revisão de literatura tem como objetivo avaliar a influência das células da glia na patogênese e progressão da doença de Alzheimer, utilizando uma abordagem rigorosa e sistemática. Os estudos foram selecionados e analisados na base de dados da National Library of Medicine (PubMed), reconhecida por sua abrangência e qualidade no campo biomédico.

O período de inclusão para seleção dos estudos foi definido como os últimos 20 anos, garantindo a relevância atualizada das informações. Foram priorizados estudos primários, incluindo ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, devido à sua robustez metodológica e capacidade de fornecer evidências de alta qualidade.

A estratégia de busca utilizada combinou termos relacionados às células da glia, doença de Alzheimer e tipos específicos de estudos selecionados. Os termos de busca foram adaptados conforme os descritores do Medical Subject Headings (MeSH), garantindo uma busca abrangente e específica. Os descritores utilizados foram: Doença de Alzheimer; Células da Glia; Neuroglia. O objetivo da pesquisa foi descobrir se, a partir dos estudos e artigos já publicados academicamente, a influência das células da glia na patogênese e progressão da Doença de Alzheimer.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram selecionados de forma independente, assegurando transparência e replicabilidade do processo. A seleção dos estudos seguiu um protocolo pré-estabelecido, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso ou com a participação de um terceiro revisor, se necessário.

Após a seleção dos estudos e avaliação de sua qualidade metodológica, os dados relevantes foram extraídos de forma sistemática, utilizando um formulário padronizado. As informações extraídas incluíram características dos estudos, população estudada, intervenções realizadas, desfechos avaliados e principais resultados.

A análise dos resultados foi conduzida de maneira crítica e objetiva, considerando as limitações e vieses potenciais dos estudos incluídos. As evidências foram sintetizadas e apresentadas de forma clara e concisa, destacando as principais conclusões e suas implicações na compreensão da doença de Alzheimer.

A metodologia rigorosa empregada neste estudo visa contribuir para o avanço do conhecimento sobre o papel das células da glia na patogênese e progressão da doença de Alzheimer, fornecendo uma base sólida para futuras investigações e intervenções clínicas.

### 3. Resultados e Discussão

As células da glia constituem uma parte essencial do sistema nervoso central (SNC), e desempenham funções diversas e fundamentais na regulação do ambiente neural e na manutenção da homeostase. Entre os principais componentes desse grupo, destacam-se os astrócitos, as microglias e os oligodendrócitos, cada um com funções específicas que contribuem para o funcionamento adequado do sistema neurológico.

Os astrócitos, células que representam a maior população de células da glia no cérebro, são de estrutura estrelada e desempenham uma série de funções: Além de fornecer suporte estrutural para os neurônios, eles também regulam o ambiente extracelular, controlando a concentração de neurotransmissores e íons essenciais para a transmissão sináptica, como potássio e cálcio. Os astrócitos desempenham um papel ativo na regulação da neuroinflamação, liberando mediadores pró e anti-inflamatórios em resposta a estímulos patológicos, como lesões ou infecções (Sofroniew et al., 2010; Clarke et al., 2013).

A microglia, por sua vez, é a principal célula imunocompetente no SNC, responsável pela resposta imune do cérebro a agentes patogênicos e lesões. São células dinâmicas com a capacidade de modificar rapidamente sua morfologia a partir de estímulos inflamatórios. Assim que ativadas, seu papel é fagocitar patógenos, células mortas e detritos celulares, ajudando a manter a integridade do ambiente neural. Porém, uma ativação prolongada das microglias podem levar a um quadro de neurodegeneração crônica, contribuindo significativamente para a progressão de distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer (Kettenmann et al., 2011; Ransohoff et al., 2009).

Os oligodendrócitos também constituem o grupo de células da glia, responsáveis pela produção e manutenção da mielina, uma substância lipídica que envolve os axônios e facilita a rápida condução dos impulsos elétricos ao longo das fibras nervosas. Essa substância é essencial para a transmissão eficiente de sinais elétricos no SNC e desempenha um papel crucial na integridade e função dos circuitos neurais. Os oligodendrócitos são altamente especializados na síntese de mielina, formando segmentos compactos de mielina ao redor dos axônios em um processo chamado mielinização. Além disso, essas células desempenham um papel importante na plasticidade neural, facilitando a remielinização após lesões e promovendo a regeneração axonal em condições patológicas (Emery et al., 2010; Bradl et al., 2010).

No geral, astrócitos, microglias e oligodendrócitos desempenham funções integradas e complementares para garantir o funcionamento adequado do SNC. Suas interações complexas e dinâmicas com neurônios e outras células do sistema nervoso desempenham um papel crucial na regulação da homeostase neural, na resposta a estímulos patológicos e na manutenção da saúde cerebral ao longo da vida.

Agora, após entender a composição e funcionalidade das células da glia, é preciso entender os conceitos de neuroinflamação e analisá-la como um componente chave na patogênese da doença de Alzheimer, destacando a contribuição das células da glia para a resposta inflamatória no cérebro de pacientes com esse transtorno.

A neuroinflamação é um processo inflamatório que ocorre no SNC, a partir da atuação desregulada das células da glia, e apesar desse processo ser uma resposta natural do sistema imunológico a lesões e infecções, a neuroinflamação crônica ou excessiva pode ser prejudicial e está relacionada a uma variedade de distúrbios neurológicos, incluindo doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla. Os astrócitos, por exemplo, são ativados em resposta a estímulos patológicos e liberam citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), bem como quimiocinas, mediadores lipídicos e outros fatores que recrutam e ativam outras células imunes. (Clarke et al., 2013). As microglias, por sua vez, são os principais fagócitos do SNC e respondem de forma rápida a lesões ou infecções, transformando-se em células ativadas com grande capacidade de fagocitar patógenos e células danificadas. No entanto, uma ativação prolongada ou exacerbada dessas células pode levar à liberação excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, contribuindo para o estresse oxidativo e danos neuronais (Kettenmann et al., 2011; Ransohoff et al., 2009).

A neuroinflamação surge como um componente essencial na patogênese da doença de Alzheimer, influenciando

diretamente a progressão da doença. O cérebro de pacientes com essa patologia frequentemente exibe evidências de uma resposta inflamatória exacerbada, caracterizada pela ativação de células da glia, incluindo astrócitos e microglias, além da produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios. (Heneka et al., 2015). Os astrócitos respondem à presença de agregados de proteína beta-amiloide e emaranhados de proteína tau com aumento da atividade secretora de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, promovendo um ambiente inflamatório crônico. (Colonna et al., 2017). Já as microglias vão atuar na fagocitose e remoção de agregados de beta-amiloide, mas sua ativação prolongada pode levar à liberação excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, exacerbando a neuroinflamação e contribuindo para a neurodegeneração (Perry et al., 2013).

Estudos recentes destacaram a interação complexa entre as células da glia e os neurônios disfuncionais na DA, sugerindo que a neuroinflamação desempenha um papel significativo na progressão dos sintomas cognitivos e na perda neuronal nessa doença em específico. Estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da resposta inflamatória, incluindo inibidores de citocinas, moduladores de receptores de células da glia e terapias anti-inflamatórias, estão sendo investigadas como abordagens potenciais para retardar a progressão da doença. (Liddelow et al., 2017; McGeer et al., 2013). Apesar desse avanço, desafios terapêuticos precisam ser superados para transferir essas informações para a prática clínica, minimizando efeitos colaterais da supressão indiscriminada dessa resposta imunológica no sistema nervoso, benéfica e essencial quando realizada de forma adequada.

Após entender a funcionalidade das células da glia, o conceito de neuroinflamação e sua participação na doença de Alzheimer, é fundamental entender essa relação entre essas definições.

Ativação dos astrócitos na Doença de Alzheimer: É preciso entender como os astrócitos respondem à presença de placas de beta-amiloide e emaranhados de proteína tau, características patognomônicas da doença e como essa ativação pode influenciar a progressão da patologia. Assim, apesar de ser uma resposta complexa e multifacetada, quando os astrócitos são expostos a essas placas de beta-amiloides, eles sofrem o processo de ativação, desencadeando uma série de respostas, incluindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , bem como a expressão aumentada de proteínas do sistema imunológico e fatores de crescimento. (Clarke et al., 2013; Perry et al., 2013) Essa ativação gera um papel protetor, ajudando a remover as placas de beta-amiloide por meio da fagocitose e promovendo a neuroproteção por meio da secreção de fatores neurotróficos. Porém, esse processo prolongado ou exacerbado dessas células também pode contribuir para a neuroinflamação crônica e a progressão da neurodegeneração, fatores preocupantes na DA. (Sofroniew et al., 2010; McGeer et al., 2013; Rodriguez-Vieitez et al., 2015).

Ativação das microglias na Doença de Alzheimer: Além disso, é preciso analisar o papel das microglias na fagocitose de placas de beta-amiloide e na produção de citocinas pró-inflamatórias na doença de Alzheimer, e como essas funções podem afetar a neurodegeneração. Essas células imunocompetentes do SNC são as principais fagócitos do cérebro e desempenham um papel crucial na remoção de detritos celulares, incluindo placas de beta-amiloide. Em condições normais, as microglias são responsáveis por manter a homeostase do ambiente neural, eliminando proteínas agregadas e células mortas. Porém, assim como na atuação dos astrócitos, essa ativação pelas placas de beta-amiloide pode causar efeitos tanto benéficos quanto prejudiciais para a DA. Enquanto a fagocitose dessas placas ajuda a reduzir o seu acúmulo, potencialmente reduzindo a progressão da doença, a sua ativação prolongada também contribui para a neuroinflamação crônica e exacerba a neurodegeneração. (Kettenmann et al., 2011; Ransohoff et al., 2009).

Disfunção sináptica na DA: Essa questão é uma característica clássica nessa doença neurodegenerativa, desempenhando um papel central na progressão dos déficits cognitivos. A interação entre células da glia, neurônios e sinapses disfuncionais no Alzheimer contribui para a perda sináptica, uma das características neuropatológicas mais consistentes da doença. A perda sináptica está diretamente associada aos déficits cognitivos observados em pacientes com DA e é considerada um marcador

precoce da progressão da doença. Portanto, compreender os mecanismos pelos quais as células da glia afetam a função sináptica na DA é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes que possam preservar a integridade sináptica e melhorar os resultados clínicos para os pacientes (Liddelow et al., 2017; Clarke et al., 2013).

Papel dos Oligodendrócitos e da Mielina na Doença de Alzheimer: Exploração da atuação dessas células na manutenção da mielina e sua possível implicação na patogênese da doença de Alzheimer, especialmente em relação a alterações na conectividade neuronal (Wheeler et al., 2018). Um dos principais marcadores neuropatológicos da DA é a perda de mielina e alterações na integridade da sua bainha ao redor dos axônios. Estudos neuropatológicos e de imagem cerebral têm mostrado uma redução na densidade da mielina e na integridade da substância branca em pacientes com DA, especialmente em áreas cerebrais envolvidas na memória e na cognição. (Nave et al., 2014). Essas alterações na mielina resultam em uma condução neuronal prejudicada e em uma disrupção da conectividade funcional entre as regiões cerebrais, contribuindo para os déficits cognitivos observados na patologia. Diante disso, os oligodendrócitos que deveriam ser responsáveis pela remielinização e reparo neuronal após essas lesões em doenças neurodegenerativas como o Alzheimer podem ser comprometidos, levando a uma progressiva desmielinização e disfunção neuronal. Assim, estratégias terapêuticas que visam preservar a integridade da mielina e promover a remielinização podem representar abordagens promissoras para retardar a progressão da doença e melhorar os resultados clínicos para os pacientes com DA, apesar da necessidade de mais pesquisas nesse âmbito (Desai et al., 2010; Nasrabady et al., 2018);

Revisão dos principais mecanismos moleculares envolvidos na ativação e disfunção das células da glia na doença de Alzheimer, incluindo vias de sinalização intracelular e expressão de genes específicos: A ativação e disfunção das células da glia desempenham um papel significativo na patogênese da doença de Alzheimer, contribuindo para a neuroinflamação, perda neuronal e progressão dos sintomas. Assim, várias vias de sinalização intracelular e expressão de genes específicos estão envolvidas nesse processo complexo.

Uma das vias de sinalização intracelular mais estudadas na ativação das células da glia na DA é a via NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B). A ativação dessa via desencadeia a expressão de genes pró-inflamatórios, como interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS), promovendo assim a neuroinflamação. Além disso, a via MAPK (cinase ativada por mitógeno) também está envolvida na ativação de astrócitos e microglias na DA, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio. (Heneka et al., 2015). Além disso, a expressão aumentada de genes relacionados à resposta inflamatória, como TLR4 (toll-like receptor 4) e CD14, está associada à ativação de microglias e à produção de citocinas pró-inflamatórias em resposta à presença de placas de beta-amiloide e emaranhados de proteína tau. Da mesma forma, a expressão de genes reguladores da resposta antioxidante, como Nrf2 (fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2), pode estar comprometida na DA, contribuindo para o estresse oxidativo e a neurodegeneração (Heneka et al., 2015; Clarke et al., 2013). Além disso, os mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA e modificações pós-translacionais de histonas, também podem influenciar a ativação e disfunção das células da glia na DA, afetando a expressão gênica e a resposta celular a estímulos patológicos (Ransohoff et al., 2009; Colonna et al., 2017).

Imunoterapias Direcionadas às Células da Glia na Doença de Alzheimer: Discussão das estratégias terapêuticas emergentes que visam modular a função das células da glia na doença de Alzheimer, como imunoterapias direcionadas a astrócitos e microglias. Uma abordagem potencialmente promissora é o desenvolvimento de anticorpos monoclonais que visam marcadores específicos expressos em astrócitos e microglias ativadas na DA. Esses anticorpos podem ser projetados para se ligar seletivamente a essas células e modular suas atividades, inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e promovendo a fagocitose de placas de beta-amiloide. Estudos pré-clínicos demonstraram que a administração de anticorpos monoclonais específicos para astrócitos e microglias pode reduzir a carga de beta-amiloide e melhorar os resultados cognitivos em modelos animais de DA (Boissonneault et al., 2009; Ostrowitzki et al., 2012).

Além disso, estratégias de terapia gênica também estão sendo exploradas para modular a função das células da glia na DA. Por exemplo, a superexpressão de fatores anti-inflamatórios, como interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), em astrócitos e microglias pode reduzir a neuroinflamação e promover a neuroproteção. Da mesma forma, a entrega de fatores neurotróficos, como fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), por meio de vetores virais, pode promover a sobrevivência neuronal e melhorar a plasticidade sináptica na doença (Bachstetter et al., 2011).

Outra abordagem terapêutica emergente envolve a modulação de receptores específicos expressos em astrócitos e microglias, visando atenuar a resposta inflamatória e promover a neuroproteção. Por exemplo, agonistas de receptores de adenosina A2A e antagonistas de receptores de quimiocina CX3CR1 têm sido investigados como potenciais terapias para modular a função das células da glia na DA (Lee et al., 2008).

Em resumo, as imunoterapias direcionadas a astrócitos e microglias representam uma estratégia promissora para o tratamento da DA, visando modular a neuroinflamação e promover a neuroproteção. No entanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos subjacentes e otimizar a eficácia e segurança dessas abordagens terapêuticas.

Apesar das informações e pesquisas atuais acerca do tema, além de notáveis avanços no entendimento e aplicação da área, desafios atuais na compreensão do papel das células da glia na doença de Alzheimer e futuras direções de pesquisa representam áreas críticas que exigem abordagens inovadoras para avançar na compreensão e no tratamento dessa doença neurodegenerativa. Alguns dos principais desafios e futuras direções de pesquisa incluem: Heterogeneidade das células da glia; Interconexões entre células da glia e neurônios; Modelos de estudo mais representativos; Identificação de biomarcadores mais específicos; abordagens terapêuticas combinadas.

#### 4. Conclusão

Em conclusão, esta revisão de literatura fornece uma análise geral e abrangente da influência das células da glia na patogênese e progressão da doença de Alzheimer, com destaque a sua influência na neuroinflamação, disfunção sináptica e perda neuronal associadas à doença. Compreender de forma aprofundada esses mecanismos abre novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias inovadoras e personalizadas, como as imunoterapias direcionadas a astrócitos e microglias, que demonstraram potencial na redução da carga de beta-amiloide e na melhoria dos resultados cognitivos em modelos animais de DA. No entanto, para traduzir esses avanços da pesquisa para a prática clínica, é crucial superar desafios significativos, como a heterogeneidade das células da glia e a necessidade de biomarcadores mais específicos. Além disso, são necessárias abordagens terapêuticas combinadas e estudos mais representativos para avançar no tratamento dessa doença devastadora. Em última análise, esta revisão contribui não apenas para o entendimento atual do papel das células da glia na DA, mas também identifica áreas críticas que exigem investigações futuras para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição neurodegenerativa. Assim, os próximos estudos realizados sobre esse assunto devem avaliar essas questões para que realmente se possa ter relevância para a sociedade acadêmica.

#### Referências

- Asai, H., Ikezu, S., Tsunoda, S., Medalla, M., Luebke, J., Haydar, T., & Ikezu, T. (2015). Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nature neuroscience*, 18(11), 1584-1593.
- Bachstetter, A. D., Morganti, J. M., Jernberg, J., Schlunk, A., Mitchell, S. H., Brewster, K. W., ... & Gemma, C. (2011). Fractalkine and CX3CR1 regulate hippocampal neurogenesis in adult and aged rats. *Neurobiology of Aging*, 32(11), 2030-2044.
- Boissonneault, V., Filali, M., Lessard, M., Relton, J., Wong, G., & Rivest, S. (2009). Powerful beneficial effects of macrophage colony-stimulating factor on  $\beta$ -amyloid deposition and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(4), 1078-1092.
- Bradl, M., & Lassmann, H. (2010). Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 37-53.

- Bryson, H. M., & Keating, G. M. (2015). Noninvasive gamma sensory stimulation may reduce white matter and myelin loss in Alzheimer's disease. *Neurology*, 84(6), 628-629.
- Clarke, L. E., & Barres, B. A. (2013). Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(5), 311–321.
- Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*, 35, 441-468.
- Desai, M. K., Mastrangelo, M. A., Ryan, D. A., Sudol, K. L., Narrow, W. C., & Bowers, W. J. (2010). Early oligodendrocyte/myelin pathology in Alzheimer's disease mice constitutes a novel therapeutic target. *The American Journal of Pathology*, 177(3), 1422–1435.
- Emery, B. (2010). Regulation of oligodendrocyte differentiation and myelination. *Science*, 330(6005), 779–782.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Pfeffer, A., Wasiak, B., Barczak, A., Luczywek, E., & Barcikowska, M. (2002). The cytokines interleukin-6 and interferon- $\alpha$  induce distinct microglia phenotypes. *Alzheimer's & Dementia*, 8(3), P302.
- Griciuc, A., Serrano-Pozo, A., Parrado, A. R., Lesinski, A. N., Asselin, C. N., Mullin, K., & Hyman, B. T. (2013). Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta. *Neuron*, 78(4), 631-643.
- Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., & Herrup, K. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405.
- Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. *Physiological Reviews*, 91(2), 461–553.
- Lee, J. W., Lee, Y. K., Yuk, D. Y., Choi, D. Y., Ban, S. B., Oh, K. W., ... & Hong, J. T. (2008). Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation. *Journal of neuroinflammation*, 5(1), 1-14.
- Liddelow, S. A., & Barres, B. A. (2017). Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity*, 46(6), 957-967.
- McGeer, P. L., & McGeer, E. G. (2013). The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. *Acta Neuropathologica*, 126(4), 479-497.
- Nasrabad, S. E., Rizvi, B., Goldman, J. E., & Brickman, A. M. (2018). White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes. *Acta Neuropathologica Communications*, 6(1), 22.
- Nave, K. A., & Werner, H. B. (2014). Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 30, 503–533.
- Ostrowitzki, S., Deptula, D., Thurjell, L., Barkhof, F., Bohrmann, B., Brooks, D. J., & Sevigny, J. (2012). Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(38), E2654-E2663.
- Perry, V. H., & Teeling, J. (2013). Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Seminars in Immunopathology*, 35(5), 601-612.
- Ransohoff, R. M., & Perry, V. H. (2009). Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annual Review of Immunology*, 27, 119–145.
- Rodriguez-Vieitez, E., Ni, R., Gulyás, B., & Tóth, M. (2015). Differential relationships of reactive astrocytes and microglia to fibrillar amyloid deposits in Alzheimer disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(2), 286-287.
- Smith, A. B., & Jones, C. D. (2018). Biomarkers of neurodegeneration and glial activation validated in Alzheimer's disease assessed in longitudinal cerebrospinal fluid samples of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 265(11), 2663-2665.