

O Papel da Microglia na Doença de Parkinson e Possíveis Alvos Terapêuticos

Gabriel Felipe Gomes¹, Stéfani Lara Galvão¹, Caroline Ventura¹, Yasmin Paula Nobre Lessa², Júlio César Claudino dos Santos^{3,4,*}

¹ Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

² Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Arapiraca, AL, Brazil.

³ Graduate Program in Morphofunctional Sciences, Federal University of Ceará -UFC, Fortaleza, CE, Brazil.

⁴ Unifacvest University Center - UNIFACVEST, Lages, Santa Catarina, Brazil.

* Correspondência: julio.santos@alu.ufc.br.

Resumo: A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta, levando a sintomas motores e não motores significativos. Pesquisas recentes destacam o papel crítico da microglia, as células imunológicas residentes do sistema nervoso central, na patogênese e progressão da DP. A microglia contribui para a neuroinflamação através da liberação de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, exacerbando os danos neuronais. Além disso, agregados de α -sinucleína, uma marca registrada da DP, ativam a microglia, promovendo ainda mais a inflamação e a neurodegeneração. Esta revisão explora o papel dual da microglia na DP, abrangendo tanto suas funções neuroprotetoras quanto sua contribuição para a neuroinflamação. Discutimos os mecanismos moleculares subjacentes à ativação microglial e suas interações com astrócitos, outro tipo crucial de célula glial. A revisão também examina potenciais alvos terapêuticos visando modular a atividade microglial para mitigar a neuroinflamação e retardar a progressão da DP. As estratégias terapêuticas atuais predominantemente focam no alívio sintomático através de medicamentos dopaminérgicos. No entanto, terapias emergentes que visam a ativação microglial, como drogas anti-inflamatórias, imunomoduladores e novos agentes como moduladores do receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5), oferecem vias promissoras para modificação da doença. Compreender a complexa interação entre a microglia e outros componentes celulares no cérebro com DP é essencial para desenvolver tratamentos eficazes que abordem os mecanismos fisiopatológicos subjacentes da doença.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Microglia; Neuroinflamação; α -sinucleína; Alvos terapêuticos; Astrócitos; mGluR5.

Citação: Gomes GF, Galvão SL, Ventura C, Lessa YPN, Santos JCC. O Papel da Microglia na Doença de Parkinson e Possíveis Alvos Terapêuticos. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025; Jan-Dec;03(1): bjcmr11.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.1.bjcmr11>

Recebido: 12 Junho 2024

Aceito: 17 Julho 2024

Publicado: 31 Julho 2024



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

As doenças neurodegenerativas são patologias crônicas, progressivas e multisistêmicas que são tipicamente incuráveis e debilitantes [1-3], mitigando a atividade normal do cérebro e podendo ou não estar associadas à atrofia do tecido cerebral e redução da cognição [4]. Com uma presença estimada em 0,3% da população mundial [5] e uma taxa de incidência variando de 5/100.000 a mais de 32/100.000 novos casos por ano, a doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, perdendo apenas para a doença de Alzheimer [6]. Assim, embora a patogênese da DP não seja totalmente compreendida, há um consenso [2] sobre a presença de corpos de Lewy contendo alfa-sinucleína na substância negra do cérebro, com a perda de neurônios dopa-

minérgicos na substância negra pars compacta sendo a marca registrada das mudanças responsáveis pelas deficiências motoras da patologia [7-9].

Também vale destacar o papel fisiológico dos astrócitos e da microglia; essas células humanas fazem parte do tecido nervoso, monitorando constantemente o parênquima cerebral para desempenhar funções homeostáticas e neurotróficas, garantindo o equilíbrio no funcionamento, manutenção e crescimento das células neuronais [8, 10-12]. Portanto, a disfunção dessas células pode estar ligada a distúrbios neurodegenerativos presentes em muitas doenças cerebrais, incluindo a doença de Parkinson [8, 13].

O tipo mais abundante de célula glial no sistema nervoso central e ao redor dos neurônios são os astrócitos [2]. Com conexões diretas entre suas extensões citoplasmáticas, neurônios e vasos sanguíneos, eles podem atuar como suporte metabólico, fornecendo lactato para a respiração mitocondrial, participando da manutenção e permeabilidade da barreira hematoencefálica, auxiliando na reparação tecidual ao ocupar espaços deixados por neurônios mortos, produzindo antioxidantes, descartando produtos de resíduos e secretando moléculas neurotróficas necessárias para a sobrevivência dos neurônios [2, 8, 10]. A microglia é a principal célula do sistema imunológico inato do cérebro [14], participando da manutenção do SNC para manter a homeostase, secretando fatores neurotróficos, eliminando substâncias tóxicas e participando da remodelação neuronal, reparo e poda sináptica [10]. Além de fagocitar células mortas e ajudar a eliminar agregados de alfa-sinucleína, que são uma característica proeminente da doença de Parkinson (DP) [14, 15].

Por outro lado, a alfa-sinucleína também ativa a microglia [14] através de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs), que são fatores secretados por neurônios danificados por lesões como isquemia, infecção, doenças inflamatórias, trauma cerebral e doenças neurodegenerativas [15] ou agregados proteicos (alfa-sinucleína), culminando na liberação de citocinas pró-inflamatórias que danificarão ainda mais os neurônios [10, 14], principalmente neurônios dopaminérgicos [10, 15, 16], levando à neuroinflamação persistente e degeneração, estando assim associada à progressão da DP, e não ao estímulo inicial [10, 14, 15].

As doenças neurodegenerativas são causas cada vez mais frequentes de morbidade e mortalidade global. Tendo isso em mente e considerando a cronicidade dessas patologias, é essencial que sejam devidamente diagnosticadas para que o prognóstico seja mais favorável e os tratamentos e manejos específicos sejam mais eficientes [6]. Atualmente, as terapias utilizadas para DP são apenas sintomáticas, focando na provisão do precursor da dopamina (levodopa ou agonistas dopaminérgicos) ou na manutenção dos níveis de dopamina, inibindo a degradação da dopamina endógena (inibidores da monoamina oxidase B e inibidores da catecol-O-metil transferase) [10]. Focando na DP, temos uma doença multifatorial, o que significa que uma ampla gama de fatores é necessária para o desenvolvimento da doença, com o fator de risco dominante sendo o envelhecimento, com um aumento acentuado na incidência após os 60 anos. Assim, há diferentes fatores predominantes em diferentes pacientes [17]. Portanto, os tratamentos são geralmente terapias direcionadas para subtipos definidos fisiopatologicamente [18].

Nesta revisão, discutimos o papel da microglia na progressão da Doença de Parkinson e os possíveis alvos terapêuticos. Desta forma, este estudo contribuirá para uma melhor compreensão do papel da microglia e astrogliosis na Doença de Parkinson, contribuindo para a patogênese da doença e elucidando novas terapias e seus respectivos alvos terapêuticos, que são o foco de estudos recentes na área.

2. Revisão

2.1 Neuroinflamação na DP

A DP, como mencionado anteriormente, é a deterioração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta causada por inflamação [2, 7, 16, 19], que, por sua vez, é um mecanismo destinado a proteger o hospedeiro de um agente que causa

danos e, posteriormente, restaurar o tecido [10]. Essa neuroinflamação é impulsionada principalmente pela ativação de células microgliais cerebrais (M1), infiltração de linfócitos T e presença de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interferon-gama (IFN-gama), NF-KB, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1), que são consistentemente observadas nos cérebros de pacientes com DP [2, 10, 13, 14, 16, 16, 20]. Além disso, variantes de HLA, como HLA-DRA e HLA-DRB1, também estão associadas à neuroinflamação na DP. Finalmente, a ativação de células microgliais pode ser desencadeada por produtos nocivos que causam DP, como a alfa-sinucleína [19, 21]. Embora ainda não identificadas como células infiltrantes, os linfócitos B também desempenham um papel na neuroinflamação, pois depósitos de IgG foram encontrados em neurônios dopaminérgicos e corpos de Lewy [19].

Da mesma forma, a neuroinflamação mediada por células microgliais também é acompanhada por mudanças metabólicas da fosforilação oxidativa para a glicólise aeróbica [22, 23], disfunção mitocondrial e disfunção proteossomal [22], que são causadas por PAMPs e DAMPs e, juntamente com os fatores descritos acima, podem alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BBB) e induzir a infiltração cerebral por leucócitos circulantes, aumentando a inflamação local [10, 19].

Todas essas mudanças aumentam o estresse oxidativo, levando à apoptose das células nervosas, que, por meio de feedback positivo, intensifica a agregação anormal de alfa-sinucleína no cérebro [13, 20]. Em outras palavras, o estresse oxidativo, que deriva do processo inflamatório e da toxicidade das citocinas pró-inflamatórias, influencia a degeneração da substância negra ao diminuir a neurogênese, perda neuronal e alterações na plasticidade sináptica, levando à progressão da DP [19, 20]. Portanto, de fato, a neuroinflamação exacerba a neurotoxicidade, promovendo maior acúmulo anormal de alfa-sinucleína e degeneração contínua da substância negra [13, 14, 23].

2.2 O papel da microglia na DP

A microglia são as principais células cerebrais derivadas do sistema imunológico [14], que também podem ser chamadas de macrófagos cerebrais [10, 24, 25]. Elas se comunicam com os neurônios para manter a função e a estrutura do parênquima [8], promovendo a homeostase do SNC [10, 11], além de seu papel neurotrófico [10, 11], remoção de substâncias tóxicas (como alfa-sinucleína), remodelação e poda sináptica [10, 21, 26]. Além disso, elas representam cerca de 5 a 10-12% de todas as células do SNC [8, 15], sendo mais abundantes na substância cinzenta do que na substância branca [15]. Por outro lado, sua disfunção é uma aliada para a neurodegeneração de várias doenças cerebrais, incluindo a DP [8, 12], devido ao seu papel na neuroinflamação [14, 23], levando à diminuição da neurogênese, perda neuronal e padrões alterados de plasticidade sináptica [19, 27].

As microglias M1 estão relacionadas ao processo pró-inflamatório, o que significa que estão relacionadas às doenças neurodegenerativas ao causar neurodegeneração por meio do estabelecimento de ambientes inflamatórios no SNC, secretando mediadores inflamatórios [11, 28], como TNF-alfa, IL-1beta e IL-6 [14, 26, 29, 30], enquanto as M2 estão relacionadas ao processo anti-inflamatório, ou seja, à homeostase [11, 28]. Além disso, a ativação de M1 pode transmitir mudanças neurais, entre elas induzir os astrócitos a adotar funções neurotóxicas ou perder sua funcionalidade neurotrófica ou sinaptotrófica [8]. Além disso, as citocinas podem alterar a barreira hematoencefálica e recrutar mais células imunológicas para o parênquima cerebral por meio da sinalização do receptor de quimiocina CCR2, aumentando a neuroinflamação [19]. Outra mudança que podem induzir é a transmissão de alfa-sinucleína para os neurônios via exossomos, que são eficientemente secretados como um mecanismo de apresentação de antígenos e liberação de carga, levando à apoptose neuronal [31]. Além disso, foi identificado que as citocinas pró-inflamatórias liberadas pelas microglias M1 aumentaram a agregação de alfa-sinucleína e sua disseminação por meio de exossomos [14, 21], que entram no citoplasma microglial por meio de receptores Toll-like Receptor 2 (TLR2) [13, 30, 32], e que a

alfa-sinucleína se liga ao receptor Fc gama IIB da microglia, levando à redução da fagocitose e prejudicando sua eliminação [8].

A ativação da microglia é impulsionada por Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs), que são fatores secretados por neurônios danificados por lesões como isquemia, infecção, doenças inflamatórias, trauma cerebral e doenças neurodegenerativas [1], como a DP, por exemplo, cujo principal mecanismo inflamatório é o acúmulo de agregados proteicos, a alfa-sinucleína [10, 33], que é secretada por neurônios [28]. Em uma resposta inflamatória, a microglia é polarizada em M1 ou M2, dependendo do tipo de inflamação [10].

A alfa-sinucleína, uma característica patológica da DP, é codificada pelo gene SNCA, sendo um fator de risco genético, tanto esporádico quanto familiar, levando a mutações e multiplicações descontroladas [8, 34, 35]. Ela ativa a microglia através da via NF-Kbeta, que é o centro da atividade inflamatória microglial [8], aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e COX-2, levando à neuroinflamação. Por outro lado, NF-Kbeta ativado por neurônios promove a sobrevivência e plasticidade [13]. Essa via também ativa o inflamassoma NLRP3, responsável pela maturação das citocinas IL-18 e principalmente IL-1beta secretadas pela microglia, sugerindo que a alfa-sinucleína, além de induzir comportamentos pró-inflamatórios microgliais, também interage com cascatas de sinalização intracelular [8, 36].

Vale notar que o metabolismo da glicose está relacionado às respostas inflamatórias por meio da ativação microglial [23], e que a superexpressão de alfa-sinucleína aumenta a ativação microglial [13, 28, 34, 37], levando a uma maior liberação de citocinas pró-inflamatórias que danificam os neurônios e ativam ainda mais a microglia, resultando em um ciclo vicioso de feedback positivo [10].

2.3 O papel dos astrócitos na DP

Estudos recentes demonstram que a astrogliosis tem um papel heterogêneo muito importante na patogênese da DP, estando associada a fatores que protegem contra o desenvolvimento da doença e a fatores que acentuam a neurodegeneração e a evolução da patologia [38, 39]. Por um lado, como mencionado anteriormente, em condições fisiológicas, os astrócitos são responsáveis pela neuroproteção, secretando fatores neurotróficos, sendo fundamentais para a homeostase, sobrevivência e processamento de informações no sistema nervoso central. Por outro lado, há evidências emergentes de que disfunções tanto da microglia quanto dos astrócitos contribuem para a patogênese e progressão da DP [13, 8, 40, 41, 35, 28]. Nos cérebros de pacientes com doenças neurodegenerativas, quando ativados por um estímulo nocivo, migram e se transformam em formas hipertróficas, ou seja, uma forma "reativa ou ativada" com um papel controverso, pois podem atuar a favor da neuroproteção ou neurotoxicidade ao liberar células e fatores inflamatórios associados à neurodegeneração e eventual desenvolvimento da DP. Também vale mencionar que uma acumulação dramática de astrogliosis (astrócitos reativos) foi identificada nos cérebros de pacientes com Parkinsonismo [2, 42, 30].

Novas descobertas na área mergulham nos efeitos patológicos dessa resposta inflamatória causada pelos astrócitos, à medida que os astrócitos respondem ao dano com essa reatividade promovendo a patogênese da DP. Durante esse processo, os astrócitos liberam uma ampla gama de quimiocinas e citocinas, como a interleucina-1 beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que são neurotóxicos. Além disso, alfa-sinucleínas agregadas ou mal dobradas são capturadas e degradadas pelos astrócitos, conforme mencionado, sugerindo que a alfa-sinucleína liberada pelos neurônios acaba se acumulando nos astrócitos e formando corpos de inclusão imunorreativos [2, 31, 38, 39, 43]. Devido à sua função de transmissão célula a célula, esse processo resulta em uma resposta pró-inflamatória dependente do receptor Toll-like 4 (TLR4), que produz citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , bem como quimiocinas como CXCL1 [44, 32]. Finalmente, essa acumulação de alfa-sinucleína acaba interrompendo as funções dos

astrócitos, causando morte neuronal dopaminérgica significativa e neuroinflamação, contribuindo para a neurodegeneração na DP, significando que a presença de inclusões e perda neuronal são acompanhadas por astrogliosis [2, 8, 45].

Sugere-se que a inibição da função da quinase LRRK2 normaliza a disfunção lisossomal e as respostas inflamatórias [32, 46]. Além disso, a infiltração de monócitos atenuada e a diminuição de CCL2 (motivo químico C-C ligante 2) devido à astrogliosis defeituosa em DJ-1 KO, observada em camundongos, indicam uma falha na reparação de lesões cerebrais e contribuem para a neurodegeneração observada no desenvolvimento da DP. Por outro lado, os astrócitos também exibem funcionalidades que dificultam o desenvolvimento da DP. Uma redução significativa na morte neuronal, acúmulo de alfa-sinucleína e ativação microglial foi observada quando houve superexpressão de DJ-1 nos astrócitos, verificando a proteção induzida por rotenona [38, 33, 45]. Os astrócitos liberam moléculas, como fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF), fator neurotrófico derivado de astrócitos mesencefálicos (MANF) e fator neurotrófico ciliar (CNTF). A ativação dos astrócitos também previne a perda de neurônios dopaminérgicos pela toxicidade neuronal induzida por MPP+ via ativação da sinalização Wnt1/ β -catenina [8, 13].

2.4 Interações entre microglia e astrócitos

A interação entre microglia e astrócitos ocorre através de vários sinais moleculares, incluindo trifosfato de adenosina (ATP) e as citocinas IL-1 α , C1q e TNF- α [47-51], que são liberadas pelas microglias M1 [49] em resposta a PAMPs ou DAMPs [45, 47] para ativar astrócitos A1, contribuindo assim para a morte neuronal em doenças neurodegenerativas [49], pois eles não respondem a PAMPs ou DAMPs sem a microglia [47]. No entanto, os astrócitos A1 recrutados pela microglia apresentam atividade fagocítica reduzida e expressão de fatores neurotróficos [48]. Por outro lado, os astrócitos também liberam citocinas, como CCL2, CXCL1, CXCL10, GM-CSF e IL-6, que estimularão a microglia, células dendríticas, macrófagos e células T no local da inflamação [31, 40, 49], criando uma comunicação bidirecional de feedback positivo que acelerará a progressão das doenças neurodegenerativas, incluindo a DP [50].

As microglias M1 são ativadas principalmente por receptores TLR4 em resposta a PAMPs ou DAMPs, enquanto os astrócitos são ativados por receptores TLR2, TLR3 e TLR4, indicando uma dependência parcial da microglia, pois a ativação de TLR4 na microglia desencadeia uma resposta astrocítica. Essa resposta envolve a liberação das citocinas mencionadas anteriormente, mas principalmente TNF- α e IL-1, que não são apenas mediadores pró-inflamatórios, mas também sinais para ativar astrócitos [44, 45, 47].

Durante a progressão da doença, há comunicação entre as microglias M2 e os astrócitos A2, promovendo a sobrevivência e o reparo neuronal por meio da citocina anti-inflamatória IL-10, produzida pelas M2, que se liga ao receptor IL-10R expresso nos A2 e posteriormente secreta TGF- β , reduzindo a ativação microglial [47]. Portanto, a microglia inicia o processo inflamatório por meio da liberação de cascatas imunológicas, mediadores inflamatórios e formação de regulação de redes, enquanto os astrócitos amplificam a neuroinflamação [39, 47].

2.5 A multifatorialidade da DP e possíveis alvos terapêuticos

A interação entre microglia e astrócitos ocorre através de vários sinais moleculares, incluindo trifosfato de adenosina (ATP) e as citocinas IL-1 α , C1q e TNF- α [47-51], que são liberadas pelas microglias M1 [49] a partir de PAMPs ou DAMPs [45, 47], para ativar astrócitos A1, contribuindo assim para a morte neuronal em doenças neurodegenerativas [49], pois eles não respondem a PAMPs ou DAMPs sem microglia [47]. No entanto, os astrócitos A1 recrutados pela microglia têm atividade fagocítica reduzida e expressão de fatores neurotróficos [48]. Por outro lado, os astrócitos também liberam cito-

cinas, como CCL2, CXCL1, CXCL10, GM-CSF e IL-6, que estimularão a microglia, células dendríticas, macrófagos e células T no local da inflamação [31, 40, 49], criando uma comunicação bidirecional de feedback positivo que acelerará a progressão das doenças neurodegenerativas, incluindo a DP [50].

As microglias M1 são ativadas principalmente por receptores TLR4 na presença de PAMPs ou DAMPs, enquanto os astrócitos são ativados por receptores TLR2, TLR3 e TLR4, o que significa que quase dependem da microglia. Quando o TLR4 é ativado na microglia, ele desencadeia uma resposta astrocítica. Essa resposta é mediada pela liberação das citocinas mencionadas anteriormente, mas principalmente TNF-alfa e IL-1, que não são apenas mediadores pró-inflamatórios, mas também sinais para ativar astrócitos [45, 47].

Durante a progressão da doença, há comunicação entre as microglias M2 e os astrócitos A2, promovendo a sobrevivência e o reparo neuronal por meio da citocina anti-inflamatória IL-10, produzida pelas M2, que se liga ao receptor IL-10R expresso em A2 e subsequentemente secreta TGF-Beta, reduzindo a ativação microglial [47]. Portanto, a microglia inicia o processo inflamatório ao liberar cascatas imunológicas, mediadores inflamatórios e formação de regulação de redes, enquanto os astrócitos amplificam a neuroinflamação [47, 39].

2.6 Novas Terapias

Atualmente, as terapias existentes para o tratamento da DP são sintomáticas, girando em torno da manutenção dos níveis de dopamina, seja inibindo a degradação da dopamina endógena ou fornecendo agonistas da dopamina ou o precursor da dopamina. Por um lado, esses tratamentos aliviam os sintomas, mas também estão associados a efeitos colaterais irreversíveis graves, como resistência a medicamentos e discinesias, que limitam bastante o manejo da patologia [10, 13, 41, 44, 42]. Portanto, torna-se evidente a necessidade de desenvolver terapias que alterem o curso da doença ou tornem sua incidência mais difícil, pois as opções disponíveis até hoje não representam uma alteração substancial no curso da patologia [15, 42].

Como visto, a inflamação é um fator patogênético significativo na progressão da DP, portanto, as terapias imunomoduladoras estão sendo cada vez mais estudadas. Estudos recentes mostram que medicamentos anti-inflamatórios não esteroides não apresentam resultados consistentes na redução da DP, mas outras alternativas estão sendo testadas e serão discutidas neste tópico [10]. Pacientes que sofrem de doença inflamatória intestinal e que estão em terapia anti-TNF tiveram uma redução considerável na incidência de DP. Outra medida para retardar a patologia é resolver a inflamação causada por astrogliosis e microglia. Nesse sentido, estudos em roedores comprovaram a eficácia da resolvina D1 (uma molécula pró-resolutiva) em prevenir tanto a inflamação central quanto periférica, bem como prevenir a disfunção neuronal e déficits motores [10, 39]. Por outro lado, a neurodegeneração exacerbada pela ativação microglial é alvo de vários estudos: células-tronco derivadas de adipócitos (ADSCs) previnem a perda dopaminérgica ao inibir a ativação microglial, e a inibição com óxido nítrico (NO) também reduz a ativação microglial e previne a degeneração dopaminérgica [13].

Além disso, outra linha de estudos considera a natureza das alfa-sinucleínas associadas à progressão da DP, com estudos focados em usar o próprio sistema imunológico do paciente para gerar anticorpos contra as alfa-sinucleínas buscando a imunização ativa ou na administração direta de anticorpos contra as alfa-sinucleínas para a imunização passiva [10, 37]. Um exemplo de imunização ativa é a vacina chamada AFFITOPE®AFF1, que é baseada na administração de fragmentos curtos de alfa-sinucleínas, resultando em uma comprovada redução da neuropatia e aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias [10].

Como abordado anteriormente, a interação entre mGluR5 e alfa-sinucleínas resulta em disfunção inflamatória e consequente ativação microglial. Portanto, uma estratégia terapêutica eficaz para neuroproteção seria interromper essa interação. Nesse sentido,

evidências mostram que a ativação de mGluR5 com CHPG anula a associação existente entre os receptores e as alfa-sinucleínas, pois haverá uma diminuição na degradação dependente de lisossomas. Isso resulta em uma redução na sinalização inflamatória induzida por alfa-sinucleína, e concomitantemente, haverá uma inibição da microglia inflamatória, protegendo assim os neurônios contra a citotoxicidade induzida pela ativação microglial. Além disso, um tratamento com urato para a anti-inflamação alcançou os mesmos resultados dissociativos [28, 37].

Por fim, outra linha de estudo que ganhou força nos últimos anos é a medicina integrativa, focando principalmente na acupuntura. Em testes com camundongos com DP, foram observadas melhorias nas funções motoras, ansiedade e aumento dos níveis de fibras dopaminérgicas e neurônios na substância negra e no estriado quando tratados nos pontos de acupuntura GB34 e ST36. Também houve indicações de que as respostas inflamatórias e a apoptose foram bloqueadas quando a superexpressão da microglia e dos astrócitos foi restaurada [52].

3. Conclusão

Neste artigo, revisamos o papel da neuroinflamação nas doenças neurodegenerativas, com foco na microglia e nos astrócitos. Além disso, foram discutidos estudos clínicos ou experimentais sobre tratamentos associados à neuroinflamação em doenças neurodegenerativas. Um equilíbrio entre células gliais pró-inflamatórias e neuroprotetoras pode ser crucial na progressão das doenças neurodegenerativas. Além disso, foi relatado que a microglia ativada e os astrócitos reativos influenciam uns aos outros. Devido à complexidade dos fenótipos microgliais e astrocíticos e aos vários tipos de medicamentos, os estágios das doenças neurodegenerativas (mais pró-inflamatórias do que neuroprotetoras) e as condições dos pacientes (patologia da doença confirmada e provável progressão em poucos anos) podem ser cruciais para demonstrar os benefícios dos tratamentos anti-inflamatórios em ensaios clínicos. As funções da microglia e dos astrócitos em estágios específicos de doenças específicas em pacientes específicos precisam ser identificadas. O próximo passo para os ensaios é determinar um método padrão para avaliar cada fenótipo de microglia e astrócitos para padronizar a avaliação subsequente.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Nenhuma.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Materiais Suplementares: Nenhum.

Referências

1. Ding W, Ding LJ, Li FF, Han Y, Mu L. Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Jun;19(12):2275-81. PMID: 26166654.
2. Miyazaki I, Asanuma M. Neuron-Astrocyte Interactions in Parkinson's Disease. *Cells.* 2020 Dec 7;9(12):2623. doi: 10.3390/cells9122623. PMID: 33297340; PMCID: PMC7762285.
3. Sousa NMF, Neri ACM, Brandi IV, Brucki SMD. Impact of cognitive intervention on cognitive symptoms and quality of life in idiopathic Parkinson's disease: a randomized and controlled study. *Dement. Neuropsychol.* 2021;15(1):51-5
4. Toledo ARL, Monroy GR, Salazar FE, Lee JY, Jain S, Yadav H, Borlongan CV. Gut-Brain Axis as a Pathological and Therapeutic Target for Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 21;23(3):1184. doi: 10.3390/ijms23031184. PMID: 35163103; PMCID: PMC8834995.
5. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020 Feb;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31733690; PMCID: PMC6905381.
6. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Apr 2;10(4):a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118. PMID: 28716886; PMCID: PMC5880171.
7. Moustafa SA, Mohamed S, Dawood A, Azar J, Elmorsy E, Rizk NAM, Salama M. Gut brain axis: an insight into microbiota role in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis.* 2021.

8. Kam TI, Hinkle JT, Dawson TM, Dawson VL. Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2020 Oct;144:105028. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105028. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32736085; PMCID: PMC7484088.
9. Frouni I, Kwan C, Belliveau S, Huot P. Cognition and serotonin in Parkinson's disease. *Prog Brain Res.* 2022;269(1):373-403. doi: 10.1016/bs.pbr.2022.01.013. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35248202.
10. Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells.* 2020 Jul 14;9(7):1687. doi: 10.3390/cells9071687. PMID: 32674367; PMCID: PMC7408280.
11. Kwon OC, Song JJ, Yang Y, Kim SH, Kim JY, Seok MJ, Hwang I, Yu JW, Karmacharya J, Maeng HJ, Kim J, Jho EH, Ko SY, Son H, Chang MY, Lee SH. SGK1 inhibition in glia ameliorates pathologies and symptoms in Parkinson disease animal models. *EMBO Mol Med.* 2021 Apr 9;13(4):e13076. doi: 10.15252/emmm.202013076. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646633; PMCID: PMC8033538.
12. Zhang YN, Fan JK, Gu L, Yang HM, Zhan SQ, Zhang H. Metabotropic glutamate receptor 5 inhibits α -synuclein-induced microglia inflammation to protect from neurotoxicity in Parkinson's disease. *J Neuroinflammation.* 2021 Jan 18;18(1):23. doi: 10.1186/s12974-021-02079-1. PMID: 33461598; PMCID: PMC7814625.
13. Yang L, Mao K, Yu H, Chen J. Neuroinflammatory Responses and Parkinson' Disease: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Targets. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020 Dec;15(4):830-837. doi: 10.1007/s11481-020-09926-7. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32529463
14. Guo M, Wang J, Zhao Y, Feng Y, Han S, Dong Q, Cui M, Tieu K. Microglial exosomes facilitate α -synuclein transmission in Parkinson's disease. *Brain.* 2020 May 1;143(5):1476-1497. doi: 10.1093/brain/awaa090. PMID: 32355963; PMCID: PMC7241957.
15. Aoyama K. Glutathione in the Brain. *Int J Mol Sci.* 2021 May 9;22(9):5010. doi: 10.3390/ijms22095010. PMID: 34065042; PMCID: PMC8125908.
16. Sarkar S, Nguyen HM, Malovic E, Luo J, Langley M, Palanisamy BN, Singh N, Manne S, Neal M, Gabrielle M, Abdalla A, Anantharam P, Rokad D, Panicker N, Singh V, Ay M, Charli A, Harischandra D, Jin LW, Jin H, Rangaraju S, Anantharam V, Wulff H, Kanthasamy AG. Kv1.3 modulates neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Clin Invest.* 2020 Aug 3;130(8):4195-4212. doi: 10.1172/JCI136174. PMID: 32597830; PMCID: PMC7410064.
17. Krajcovicova L, Klobusiakova P, Rektorova I. Gray Matter Changes in Parkinson's and Alzheimer's Disease and Relation to Cognition. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Nov 13;19(11):85. doi: 10.1007/s11910-019-1006-z. PMID: 31720859; PMCID: PMC6854046.
18. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020 Feb;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31733690; PMCID: PMC6905381.
19. Belarbi K, Cuvelier E, Bonte MA, Desplanque M, Gressier B, Devos D, Chartier-Harlin MC. Glycosphingolipids and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2020 Oct 17;15(1):59. doi: 10.1186/s13024-020-00408-1. PMID: 33069254; PMCID: PMC7568394.
20. Claudino Dos Santos JC, Lima MPP, Brito GAC, Viana GSB. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in parkinson disease pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2022 Nov 29;84:101812. doi: 10.1016/j.arr.2022.101812
21. Padiaditakis I, Kodella KR, Manatakis DV, Le CY, Hinojosa CD, Tien-Street W, Manolakos ES, Vekrellis K, Hamilton GA, Ewart L, Rubin LL, Karalis K. Modeling alpha-synuclein pathology in a human brain-chip to assess blood-brain barrier disruption. *Nat Commun.* 2021 Oct 8;12(1):5907. doi: 10.1038/s41467-021-26066-5. PMID: 34625559; PMCID: PMC8501050.
22. Pawelec P, Ziemka-Nalecz M, Sypecka J, Zalewska T. The Impact of the CX3CL1/CX3CR1 Axis in Neurological Disorders. *Cells.* 2020 Oct 13;9(10):2277. doi: 10.3390/cells9102277. PMID: 33065974; PMCID: PMC7600611.
23. Cheng J, Zhang R, Xu Z, Ke Y, Sun R, Yang H, Zhang X, Zhen X, Zheng LT. Early glycolytic reprogramming controls microglial inflammatory activation. *J Neuroinflammation.* 2021 Jun 9;18(1):129. doi: 10.1186/s12974-021-02187-y. PMID: 34107997; PMCID: PMC8191212.
24. Huang J, Huang N, Xu S, Luo Y, Li Y, Jin H, Yu C, Shi J, Jin F. Signaling mechanisms underlying inhibition of neuroinflammation by resveratrol in neurodegenerative diseases. *J Nutr Biochem.* 2021 Feb;88:108552. doi: 10.1016/j.jnutbio.2020.108552. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33220405.
25. Franco R, Lillo A, Rivas-Santisteban R, Reyes-Resina I, Navarro G. Microglial Adenosine Receptors: From Preconditioning to Modulating the M1/M2 Balance in Activated Cells. *Cells.* 2021 May 7;10(5):1124. doi: 10.3390/cells10051124. PMID: 34066933; PMCID: PMC8148598.
26. Stevenson R, Samokhina E, Rossetti I, Morley JW, Buskila Y. Neuromodulation of Glial Function During Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2020 Aug 21;14:278. doi: 10.3389/fncel.2020.00278. PMID: 32973460; PMCID: PMC7473408.
27. Mohamed MA, Zeng Z, Gennaro M, Lao-Kaim NP, Myers JFM, Calsolaro V, Femminella GD, Tyacke RJ, Martin-Bastida A, Gunn RN, Nutt DJ, Edison P, Piccini P, Roussakis AA. Astroglialosis in aging and Parkinson's disease dementia: a new clinical study with 11C-BU99008 PET. *Brain Commun.* 2022 Aug 18;4(5):fcac199. doi: 10.1093/braincomms/fcac199. PMID: 36072646; PMCID: PMC9445175.
28. Zang X, Chen S, Zhu J, Ma J, Zhai Y. The Emerging Role of Central and Peripheral Immune Systems in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022 Apr 25;14:872134. doi: 10.3389/fnagi.2022.872134. PMID: 35547626; PMCID: PMC9082639.
29. Sindona C, Schepici G, Contestabile V, Bramanti P, Mazzon E. NOX2 Activation in COVID-19: Possible Implications for Neurodegenerative Diseases. *Medicina (Kaunas).* 2021 Jun 11;57(6):604. doi: 10.3390/medicina57060604. PMID: 34208136; PMCID: PMC8230853.

30. Chavarría C, Ivagnes R, Souza JM. Extracellular Alpha-Synuclein: Mechanisms for Glial Cell Internalization and Activation. *Biomolecules*. 2022 Apr 30;12(5):655. doi: 10.3390/biom12050655. PMID: 35625583; PMCID: PMC9138387.
31. Li KL, Huang HY, Ren H, Yang XL. Role of exosomes in the pathogenesis of inflammation in Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2022 Sep;17(9):1898-1906. doi: 10.4103/1673-5374.335143. PMID: 35142665; PMCID: PMC8848593.
32. Li L, Acioglu C, Heary RF, Elkabes S. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun*. 2021 Jan;91:740-755. doi: 10.1016/j.bbi.2020.10.007. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33039660; PMCID: PMC7543714.
33. Ganguly U, Singh S, Chakrabarti S, Saini AK, Saini RV. Immunotherapeutic interventions in Parkinson's disease: Focus on α -Synuclein. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2022;129:381-433. doi: 10.1016/bs.apcsb.2021.11.010. Epub 2021 Dec 28. PMID: 35305723.
34. Forloni G, La Vitola P, Cerovic M, Balducci C. Inflammation and Parkinson's disease pathogenesis: Mechanisms and therapeutic insight. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2021;177:175-202. doi: 10.1016/bs.pmbts.2020.11.001. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33453941.
35. Rasheed M, Liang J, Wang C, Deng Y, Chen Z. Epigenetic Regulation of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 May 7;22(9):4956. doi: 10.3390/ijms22094956. PMID: 34066949; PMCID: PMC8125491.
36. Landrigan J, Dwyer Z, Beauchamp S, Rodriguez R, Fortin T, Hayley S. Quantum dot conjugated saporin activates microglia and induces selective substantia nigra degeneration. *Neurotoxicology*. 2020 Jan;76:153-161. doi: 10.1016/j.neuro.2019.11.007. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31738977.
37. Salmina AB, Kapkaeva MR, Vetchinova AS, Illarioshkin SN. Novel Approaches Used to Examine and Control Neurogenesis in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 4;22(17):9608. doi: 10.3390/ijms22179608. PMID: 34502516; PMCID: PMC8431772.
38. Takahashi S, Mashima K. Neuroprotection and Disease Modification by Astrocytes and Microglia in Parkinson Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jan 17;11(1):170. doi: 10.3390/antiox11010170. PMID: 35052674; PMCID: PMC8773262.
39. Sanchez A, Morales I, Rodriguez-Sabate C, Sole-Sabater M, Rodriguez M. Astrocytes, a Promising Opportunity to Control the Progress of Parkinson's Disease. *Biomedicines*. 2021 Sep 28;9(10):1341. doi: 10.3390/biomedicines9101341. PMID: 34680458; PMCID: PMC8533570.
40. MacMahon Copas AN, McComish SF, Fletcher JM, Caldwell MA. The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? *Front Neurol*. 2021 May 26;12:666737. doi: 10.3389/fneur.2021.666737. PMID: 34122308; PMCID: PMC8189423.
41. Lee HG, Wheeler MA, Quintana FJ. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2022 May;21(5):339-358. doi: 10.1038/s41573-022-00390-x. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35173313; PMCID: PMC9081171.
42. Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2022 Aug 17;19(1):206. doi: 10.1186/s12974-022-02565-0. PMID: 35978311; PMCID: PMC9382837.
43. Rostami J, Mothes T, Kolahdouzan M, Eriksson O, Moslem M, Bergström J, Ingelsson M, O'Callaghan P, Healy LM, Falk A, Erelundsson A. Crosstalk between astrocytes and microglia results in increased degradation of α -synuclein and amyloid- β aggregates. *J Neuroinflammation*. 2021 Jun 3;18(1):124. doi: 10.1186/s12974-021-02158-3. PMID: 34082772; PMCID: PMC8173980.
44. Wang H, Liu Y, Zhao J, Guo X, Hu M, Chen Y. Possible inflammatory mechanisms and predictors of Parkinson's disease patients with fatigue (Brief Review). *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Sep;208:106844. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106844. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34388595.
45. Araújo B, Caridade-Silva R, Soares-Guedes C, Martins-Macedo J, Gomes ED, Monteiro S, Teixeira FG. Neuroinflammation and Parkinson's Disease-From Neurodegeneration to Therapeutic Opportunities. *Cells*. 2022 Sep 17;11(18):2908. doi: 10.3390/cells11182908. PMID: 36139483; PMCID: PMC9497016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36139483/>
46. Smajić S, Prada-Medina CA, Landoulsi Z, Ghelfi J, Delcambre S, Dietrich C, Jarazo J, Henck J, Balachandran S, Pachchek S, Morris CM, Antony P, Timmermann B, Sauer S, Pereira SL, Schwamborn JC, May P, Grünwald A, Spielmann M. Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state. *Brain*. 2022 Apr 29;145(3):964-978. doi: 10.1093/brain/awab446. PMID: 34919646; PMCID: PMC9050543.
47. Liu LR, Liu JC, Bao JS, Bai QQ, Wang GQ. Interaction of Microglia and Astrocytes in the Neurovascular Unit. *Front Immunol*. 2020 Jul 8;11:1024. doi: 10.3389/fimmu.2020.01024. PMID: 32733433; PMCID: PMC7362712.
48. Olude MA, Mouihate A, Mustapha OA, Farina C, Quintana FJ, Olopade JO. Astrocytes and Microglia in Stress-Induced Neuroinflammation: The African Perspective. *Front Immunol*. 2022 May 30;13:795089. doi: 10.3389/fimmu.2022.795089. PMID: 35707531; PMCID: PMC9190229.
49. Wei X, Cho KS, Thee EF, Jager MJ, Chen DF. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift. *J Neurosci Res*. 2019 Jan;97(1):70-76. doi: 10.1002/jnr.24256. Epub 2018 May 18. Erratum in: *J Neurosci Res*. 2019 Mar;97(3):374. PMID: 29775216; PMCID: PMC6239948.
50. Di Benedetto G, Burgaletto C, Bellanca CM, Munafò A, Bernardini R, Cantarella G. Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: From Neuroinflammation to Ca²⁺ Homeostasis Dysregulation. *Cells*. 2022 Sep 1;11(17):2728. doi: 10.3390/cells11172728. PMID: 36078138; PMCID: PMC9454513.
51. Cragnolini AB, Lampitella G, Virtuoso A, Viscovo I, Panetsos F, Papa M, Cirillo G. Regional brain susceptibility to neurodegeneration: what is the role of glial cells? *Neural Regen Res*. 2020 May;15(5):838-842. doi: 10.4103/1673-5374.268897. PMID: 31719244; PMCID: PMC6990768.

52. Jang JH, Yeom MJ, Ahn S, Oh JY, Ji S, Kim TH, Park HJ. Acupuncture inhibits neuroinflammation and gut microbial dysbiosis in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:641-655. doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.015. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32827699.