

# Os novos astros do cérebro

Considerados **coadjuvantes** dos processos neurais, os **astrócitos** estão mostrando que são essenciais para as **sinapses** e ameaçam roubar a cena dos **neurônios** na formação da **memória** e da própria **consciência**.

Luciana Christante ●

**D**e tempos em tempos, a ciência dá saltos e passa a enxergar coisas que até então passavam despercebidas embaixo de seu nariz. Foi assim quando Robert Koch estabeleceu que micro-organismos, e não miasmas, eram a causa de infecções (1876). Ou quando Francis Crick e James Watson romperam o laço do DNA (1953), o código que explicou as leis de Mendel sobre hereditariedade. A neurociência do século 21 passa por um momento parecido.

Trata-se, na verdade, de uma redescoberta. Técnicas mais apuradas de biologia celular estão conferindo novo status às chamadas células da glia, que durante muito tempo foram vistas como meras coadjuvantes na cena cerebral, desprovidas de brilho e sempre subordinadas aos protagonistas absolutos – os neurônios. Se o estudo do cérebro fosse um filme de Hollywood, o

cachê dessas células, principalmente o dos astrócitos (seu tipo mais comum), estaria em franca valorização. Novas pesquisas vêm mostrando que sem eles as sinapses dos neurônios não seriam possíveis. E sugerem que os astrócitos podem estar por trás de processos cerebrais complexos como a formação da memória e talvez até mesmo da consciência.

Como sugere o próprio nome, o foco da neurociência sempre esteve nos neurônios, células que originam e propagam impulsos elétricos. Elas se conectam por meio de fendas químicas (sinapses) para formar redes complexas, por onde transitam os sentidos, os movimentos, a memória, o pensamento e tudo mais que acontece no cérebro. São a unidade funcional do sistema nervoso, conforme prega a doutrina neuronal, proposta em 1871 e chancelada com os trabalhos do espanhol Santiago

Ramón y Cajal, pelos quais ele recebeu o Nobel de Fisiologia e Medicina em 1906 (dividido com o italiano Camillo Golgi). De lá para cá, a eletrofisiologia – o registro da atividade elétrica dos neurônios e do cérebro como um todo – firmou as bases da neurociência moderna e foi o carro-chefe de seu extraordinário desenvolvimento no século 20.

Nos últimos dez anos, porém, novas funções da glia emergiram, de tal forma que já não é mais possível ignorar sua importância no funcionamento cerebral. Diversos especialistas defendem que a doutrina neuronal precisa ser revisitada. Do contrário, “a neurobiologia como um todo progredirá muito lentamente”, como escreveu Ben Barres, da Universidade Stanford, em revisão publicada na revista *Neuron* em novembro de 2008.

Atualmente o termo *glia* (do grego *glue*;



Astrócitos do córtex cerebral humano, desenhados por Santiago Ramón y Cajal em 1913

que deu origem à palavra *cola* em inglês) serve para designar cinco tipos de células muito distintas que formam o sistema nervoso central. Os astrócitos, assim chamados por causa dos prolongamentos que lhe dão aspecto de estrela, são os mais abundantes e conhecidos – e também os que estão surpreendendo mais, por participarem de uma enorme gama de tarefas cerebrais, principalmente das rotinas sinápticas.

### Triângulo sináptico

Desde a época de Ramón y Cajal, os astrócitos eram descritos apenas como células de sustentação, que dão suporte físico e nutricional aos neurônios. Não deixa de ser verdade. Mas, conforme os neurobiólogos desvendam novas interações moleculares, os laços entre um e outro estão ficando cada vez mais estreitos, em todas as fases do desenvolvimento cerebral. “O amadurecimento e o funcionamento do neurônio dependem muito do ambiente (em torno dele), que é modulado pelos astrócitos”, afirma Flávia Gomes, do Laboratório de Neurobiologia Celular da UFRJ. “E o lugar de maior interação entre eles é a sinapse.”

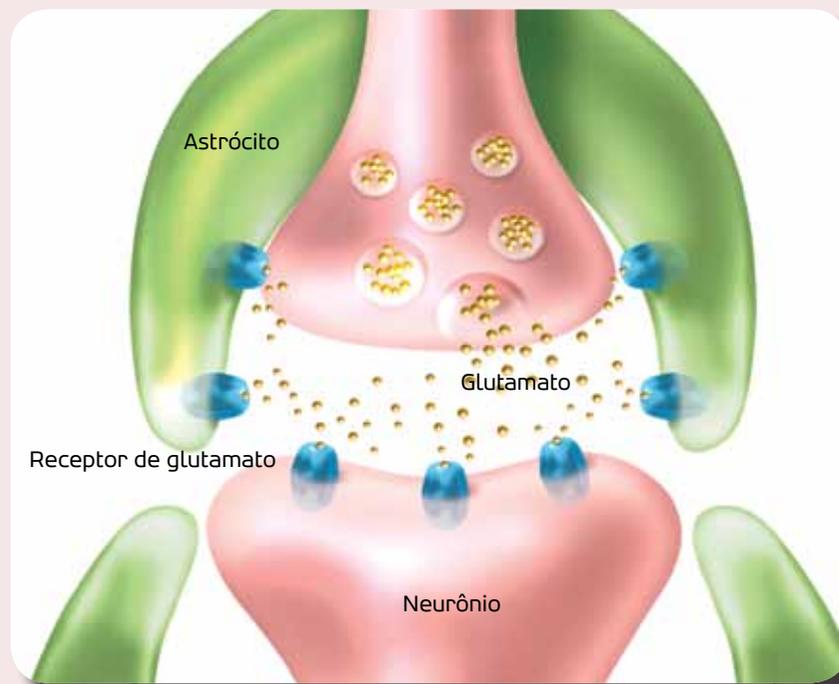
Em linhas muito gerais, há dois tipos básicos de sinapse: as excitatórias (que estimulam a transmissão do impulso nervoso) e as inibitórias (que desestimulam essa transmissão). As pesquisas mostram que os astrócitos interagem com os neurônios nas primeiras, quando está em ação o glutamato, o neurotransmissor excitatório mais abundante no sistema nervoso central (derivado do mesmo aminoácido usado para fabricação do famoso realçador de sabor usado na cozinha oriental).

“Agora sabemos que as sinapses de glutamato não se reduzem a uma conversa de dois neurônios, mas constituem um ‘triângulo’ do qual participa o astrócito”, destaca Alfredo Pereira Jr., do Instituto de Biociências da Unesp em Botucatu. Este fenômeno vem sendo chamado de sinapse tripartite (veja ilustração ao lado).

A conversa no triângulo sináptico envolve uma série de sinalizadores celulares descobertos nos últimos anos, como as tromboespondinas, reveladas ao público pelo grupo de Ben Barres na revista *Cell* em 2004. Essas proteínas são secretadas

## Múltiplos papéis de uma estrela emergente

A mais comum das células da glia, o astrócito ganha cada vez mais espaço nos laboratórios e nas perguntas dos neurocientistas



### SINAPSE TRIPARTITE

Astrócitos são sensíveis a glutamato, o neurotransmissor excitatório mais comum no cérebro. Envolvendo os neurônios, ‘escutam a conversa’ entre eles, podendo influenciar a transmissão do impulso nervoso

### ONDAS DE CÁLCIO

A membrana dos astrócitos tem receptores de glutamato. Por meio deles, essas células detectam a presença do neurotransmissor na fenda sináptica, o que ativa a liberação súbita de grande quantidade de íons de cálcio em seu citoplasma

### MEMÓRIA E CONSCIÊNCIA

Essas evidências sugerem que a sinapse pode não ser a última etapa do processamento das informações. Segundo a hipótese astrocêntrica, o estágio final, que levaria à consciência e à formação de memórias, dependeria da propagação de ondas de cálcio dentro da rede de astrócitos

### ROTINAS SINÁPTICAS

Um cérebro sem astrócitos não funcionaria bem. Eles participam ativamente da formação, da diferenciação e do funcionamento das sinapses em todas as fases do desenvolvimento cerebral. No cérebro adulto, cada astrócito pode se conectar a mais de 100 mil sinapses

### CONVERSA QUÍMICA

Astrócitos e neurônios ‘conversam’ por meio de sinalizadores celulares, que estimulam a gênese de sinapses, a diferenciação de astrócitos e neurônios, entre outras funções. Entender essa comunicação pode ajudar a tratar certas doenças neurodegenerativas nas quais o mau funcionamento dos astrócitos é evidente

### Vaso sanguíneo

### FONTE DE ALIMENTO

Os neurônios não se conectam diretamente aos vasos sanguíneos; são os astrócitos que captam nutrientes e oxigênio da circulação e alimentam a rede neuronal

em grande quantidade pelos astrócitos durante o desenvolvimento do cérebro e são essenciais para a gênese de sinapses. Outras pesquisas mostraram que animais que tiveram os genes destas proteínas deletados (conhecidos como *knockout*) ficaram com a formação de sinapses comprometida. O dado sugere que sem os astrócitos, os neurônios não teriam como transmitir os impulsos nervosos.

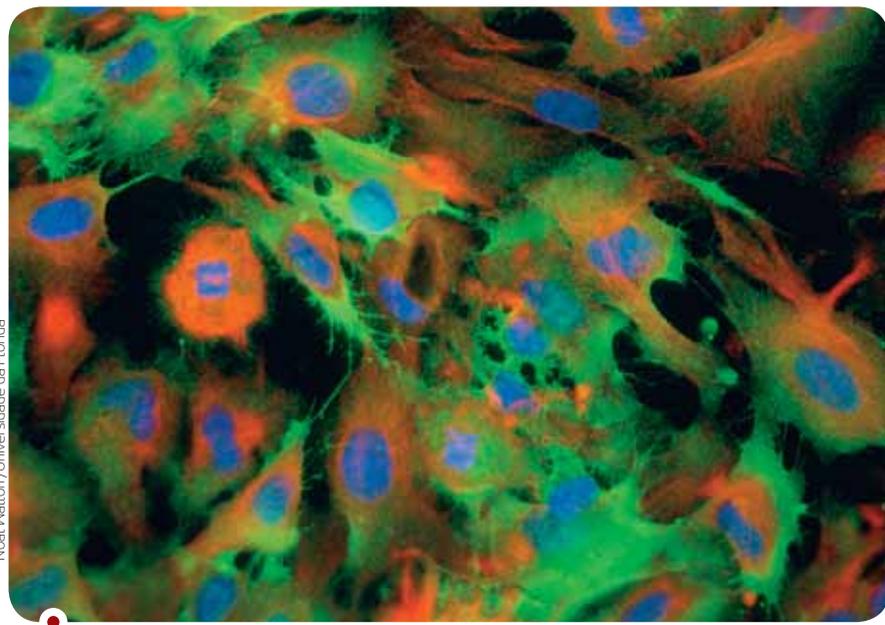
A pesquisadora Flávia Gomes, do Laboratório de Neurobiologia Celular da UFRJ, coordena estudos pioneiros sobre duas outras moléculas que também tomam parte do diálogo astro-neuronal. A primeira é o TGF beta-1, uma proteína secretada pelos astrócitos em resposta ao glutamato liberado pelos neurônios e que age no processo de diferenciação dos próprios astrócitos. “A especialização dessas células parece tão grande quanto a dos neurônios,” diz.

A outra molécula estudada no laboratório carioca é o ácido lisofosfatídico (LPA), um lipídeo que por várias razões é um dos queridinhos da neurociência atual. Produzido nos neurônios, ele age nos astrócitos, deixando-os mais responsivos aos primeiros. Além disso, o LPA é importante para a diferenciação neuronal e esse efeito depende de astrócitos, como demonstraram Gomes e o neurocientista Stevens Rehen, também da UFRJ, junto com pesquisadores do The Scripps Research Institute, em La Jolla, Califórnia, em artigo publicado no *The Journal of Biological Chemistry* há dois anos.

### Papel nas doenças

Estudos com animais *knockout* mostram que um cérebro sem glia ou astrócitos não funciona bem. Problemas no funcionamento dessas células estão associados a um grande número de distúrbios psiquiátricos, neurológicos e neurodegenerativos, como depressão, epilepsia, doença de Alzheimer e de Parkinson.

Na esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença que afeta o físico britânico Stephen Hawking, uma falha nos astrócitos é a causa primária da falência progressiva dos neurônios responsáveis pelos movimentos. Em casos de derrames, isquemias



### RETENÇÃO DE MEMÓRIAS

Modelos teóricos sugerem que os astrócitos (verde) podem definir se um estímulo vai ser lembrado ou esquecido

Noel Wlatton / Universidade da Flórida

e traumatismos cerebrais, os cientistas procuram nessas células as pistas que ajudarão a regenerar conexões sinápticas destruídas por lesões. Espera-se que nos próximos anos surjam procedimentos e medicamentos cujos alvos sejam a glia e suas moléculas sinalizadoras.

As células em formato de estrela também estão organizadas numa imensa e complexa rede, mas, diferentemente dos neurônios, não produzem potenciais de ação, ou seja, não são eletricamente excitáveis (e, portanto, passavam invisíveis pelos métodos da eletrofisiologia). Mas já se acredita que elas também transmitam, processem e integrem informações, devido a sua alta sensibilidade ao glutamato. Toda vez que esse neurotransmissor é liberado na fenda sináptica, os astrócitos respondem com um aumento súbito da concentração de íons cálcio no seu citoplasma

Essas ondas de cálcio atravessam a célula e atingem outras extremidades dela. O astrócito, então, libera glutamato, que, por sua vez, pode influenciar os neurônios que estão nas redondezas, explica Alfredo Pereira Jr. Os cientistas supõem que, com esse mecanismo, os astrócitos podem determinar se os neurônios vão entrar em processo de potenciação ou depressão – o

que está intimamente associado à formação de memórias. “Os modelos disponíveis de sinapse tripartite apoiam a hipótese de que o astrócitos seriam o componente que definiria se um determinado estímulo vai ser lembrado ou esquecido”, especula o pesquisador de Botucatu. Descobertas como essa têm atraído o interesse de neurocientistas ligados à ciência cognitiva, como Pereira Jr., para quem os astrócitos parecem estar envolvidos com funções cognitivas consideradas superiores, como memória e consciência.

Várias evidências reforçam essa ideia, como o aumento da complexidade da rede de astrócitos na escala evolutiva; o fato de ganharmos astrócitos ao longo da vida (e não perdermos, como ocorre com os neurônios); sua abundante presença no

Há quem diga que os **limitados progressos** das redes de **inteligência artificial** sejam decorrentes da ausência de elementos que **simulem as funções das células da glia**

córtex, a camada externa do cérebro ligada ao processamento cognitivo e emocional; e, por fim, a capacidade dessas células de monitorar (ou “escutar”, como dizem os cientistas) simultaneamente a atividade de muitos neurônios. Cada astrócito pode se conectar a mais de 100 mil sinapses.

### Mente duplicada?

Estudos sobre os novos astros do cérebro em papéis como memória e consciência ainda são teóricos, mas algumas especulações são audaciosas. Existe até uma hipótese astrocêntrica, segundo a qual a rede de astrócitos seria uma espécie de cópia da rede neuronal, instante a instante, mas codificada numa outra linguagem. Enquanto os neurônios “conversam” por meio de descargas elétricas, os astrócitos se comunicariam através das descargas de ondas de cálcio.

A ideia foi proposta em 2002 no *Journal of Physiology* pelo americano James M. Robertson, que curiosamente não é um acadêmico e dirige a empresa Artificial Ingenuity (de sistemas de inteligência artificial), em Phoenix, Arizona. Para ele, “a sinapse é o penúltimo passo no processamento de informação. O estágio final, que leva à consciência, à formação de memórias e a outras funções do córtex, ocorreria dentro da rede astrocitária cortical, depois que a informação é transferida para os receptores dos astrócitos em cada sinapse tripartite.” Traduzindo para uma linguagem leiga, é como se os astrócitos estivessem escutando tudo o que os neurônios falam, captassem e integrassem essas informações para gerar a consciência. Há quem diga que os limitados progressos das redes de inteligência artificial decorram da ausência de elementos que simulem os astrócitos.

Sedutora, a hipótese astrocêntrica espera comprovação experimental. Até agora as ondas de cálcio só foram observadas em astrócitos isolados, cultivados *in vitro*. Não se sabe se, *in vivo*, elas se propagam pela rede atravessando os sincícios, as fusões de membranas que conectam um astrócito a outro. Ao contrário do impulso elétrico dos neurônios, as ondas de cálcio precisam de um meio físico para passar

de um astrócito para outro.

A limitação para comprovar isso é metodológica. Em artigo de março de 2009 no *Journal of Biological Physics* (numa edição inteiramente dedicada à glia), Pereira Jr. expõe um modelo biofísico que poderia explicar a proposta de Robertson. Testá-lo na vida real implica o emprego de novas tecnologias, como a microscopia fluorescente de dois fótons (que permite enxergar o tecido vivo com mais profundidade), combinada com a marcação dos receptores de cálcio e a engenharia genética de proteínas astrogliais, enumera o autor. Desafios para um futuro próximo.

A resposta para a pergunta mais antiga e essencial da neurociência – se existe uma sede material da consciência – talvez seja encontrada, quem diria, fora dos neurônios. Até lá, porém, outra indagação mais básica merece solução: quantos astrócitos há no cérebro humano adulto? As estimativas ainda são grosseiras.

Em textos mais antigos, fala-se em até dez astrócitos para cada neurônio. Nos mais recentes, no entanto, estima-se que a proporção entre eles seja de 1:1. O problema é que até a quantidade de neurônios é matéria de debate recente. O número “mágico” de 100 bilhões ainda prevalece no imaginário científico, apesar de um estudo de pesquisadores do Rio ter apontado que ele está por volta de 86 bilhões. As células não neuronais, que incluem toda a glia e também células vasculares, devem somar número equivalente, segundo Roberto Lent, do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ, um dos autores do artigo publicado no *Journal of Comparative Neurology* em abril do ano passado.

“Nosso método é bom porque leva em conta a distribuição heterogênea das células no tecido cerebral, mas tem a desvantagem de não diferenciar os astrócitos e as outras células da glia”, esclarece o cientista. “Estamos trabalhando para encontrar marcadores de núcleo que permitam essa distinção”, completa. Por ora, o que se pode afirmar, portanto, é que os astrócitos representam um pouco menos da metade do cérebro – e que eles e suas companheiras de glia devem dar o que falar na próxima década.



Marc Hermier/Hospital Neurológico de Lyon

## Resolvido o mistério da ressonância magnética funcional

Frequentes no noticiário de ciência e saúde, imagens de ressonância magnética funcional (fMRI) mostram regiões do cérebro que “se acendem” ou “se apagam” em resposta a estímulos sensoriais, movimentos, emoções ou estados de humor, dependendo do estudo. Em qualquer um deles, entretanto, o objetivo dos neurocientistas é encontrar correlatos neurais do comportamento, isto é, saber quais neurônios são recrutados para a realização desta ou daquela tarefa. Em junho de 2008, um artigo publicado na *Science* por pesquisadores do MIT colocou ponto final num antigo debate: o que a imagem de fMRI mostra não é a atividade dos neurônios, mas a dos astrócitos.

A controvérsia se arrastava havia alguns anos. Vários pesquisadores vinham criticando o uso inadequado da fMRI nas ciências cognitivas e comportamentais porque ela mede, de fato, não a atividade neuronal, e sim o aumento do aporte local de oxigênio ao tecido cerebral. A premissa básica do método era a de que a concentração de oxigênio refletiria a intensidade de atividade dos neurônios adjacentes.

O estudo mostrou, porém, que o aumento da concentração de hemoglobina oxigenada (que é o sinal captado na fMRI) cumpre a função de fornecer energia primeiramente aos astrócitos e, por meio destes, aos neurônios (que não têm conexões diretas com vasos sanguíneos e dependem dos astrócitos para serem alimentados). Os cientistas verificaram que as células em forma de estrela localizadas no córtex de furões respondem a estímulos visuais. As evidências animaram neurocientistas partidários da hipótese astrocêntrica, que coloca os astrócitos como protagonistas do processamento cognitivo e da consciência.