Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Ciências Biomédicas

Bases Morfológicas das Doenças Crônicas e Degenerativas que afetam Múltiplos Sistemas

Isadora Matias

Concurso público Edital Nº 54/2024 para Professor Adjunto
MC-44 Anatomia: Doenças Crônicas e Degenerativas

Novembro, 2024

Roteiro

- Doenças crônicas e degenerativas:
  - Conceito e tipos
  - Impacto epidemiológico no Brasil e no mundo
  - O Envelhecimento como fator de risco
  - Doenças Neurodegenerativas
    - Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de Parkinson
      - Etiologia
      - Bases morfológicas
      - Manifestações clínicas
      - Mecanismos celulares e moleculares
      - Perspectivas terapêuticas
- Revisão dos principais conceitos

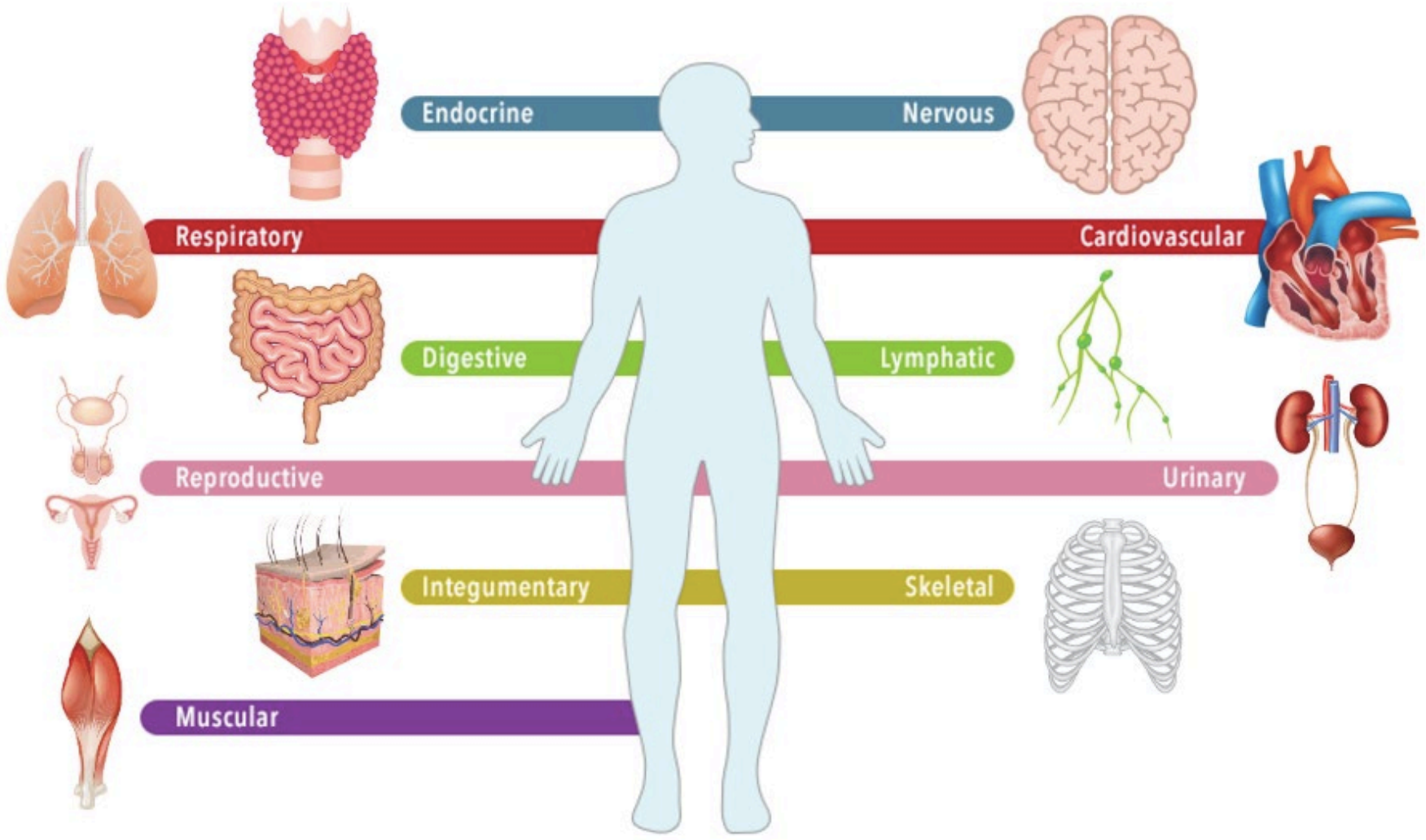
Doenças Crônicas e Degenerativas: conceito e tipos

"As doenças crônicas e degenerativas (DCD) são caracterizadas por uma **evolução lenta e prolongada** que leva a **progressiva degeneração** das células e tecidos, frequentemente culminando em **danos irreversíveis**."

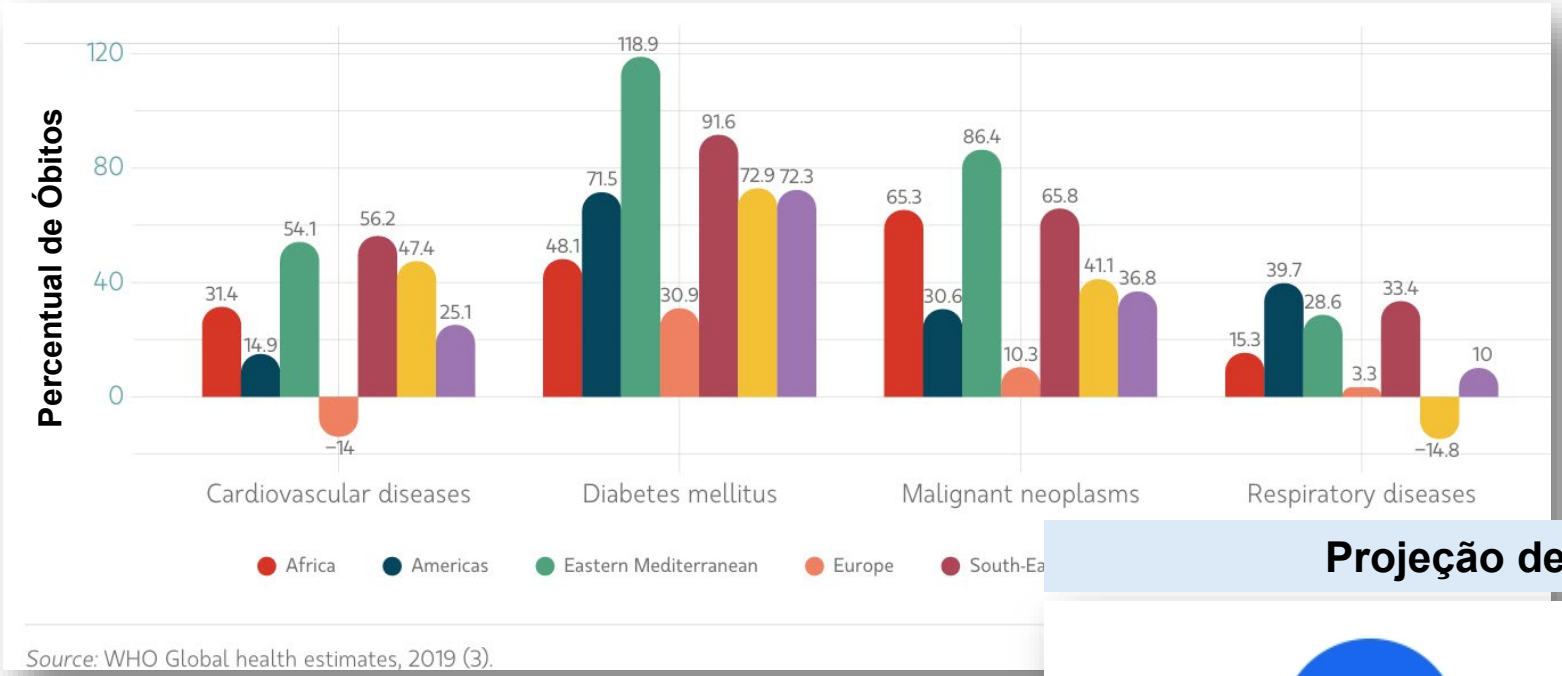
Heterogêneas

Causas multifatoriais

Impactam múltiplos sistemas

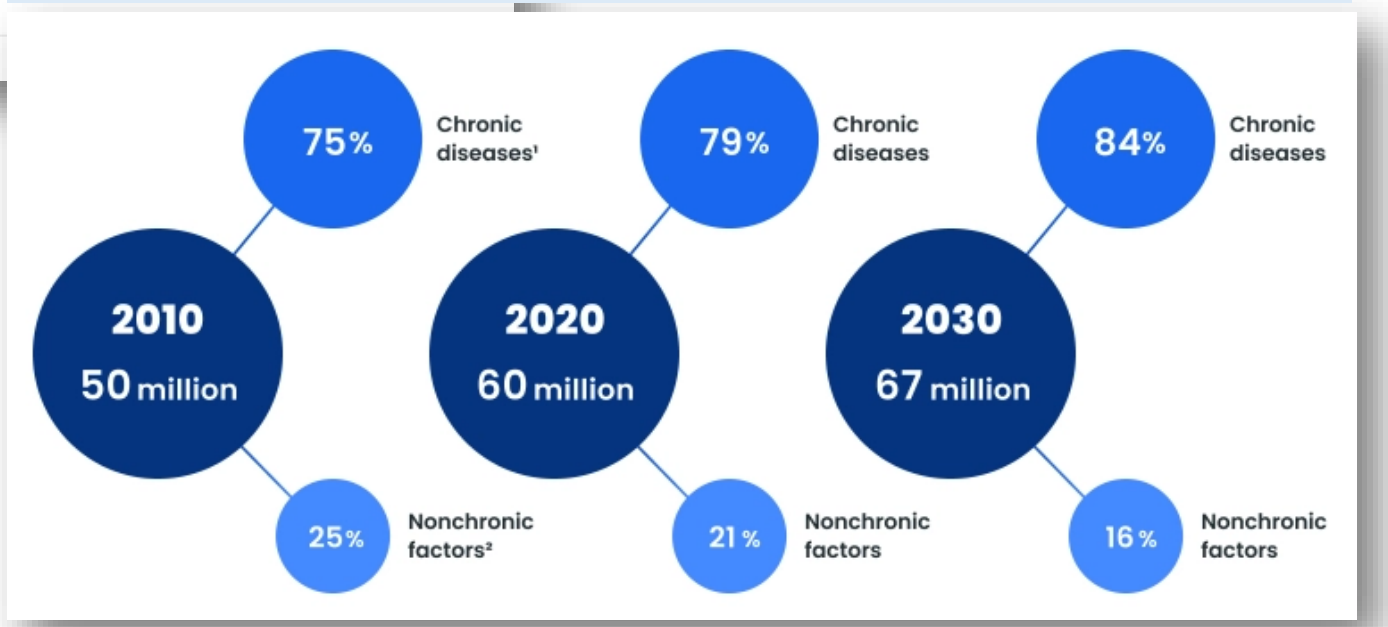


Doenças Crônicas e Degenerativas: impacto epidemiológico



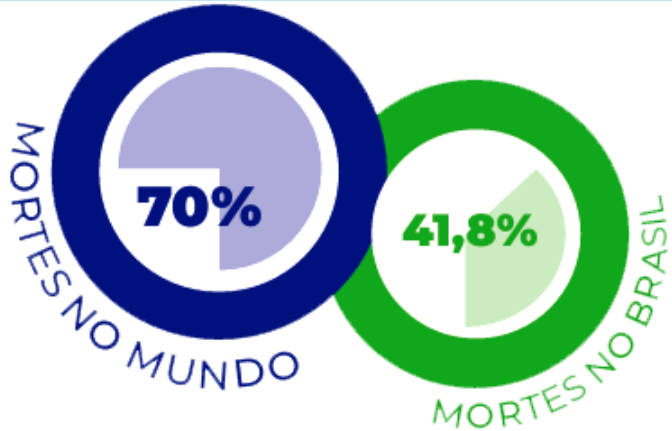
- **70% das mortes globais** em 2019 foram causadas por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

Projeção de Mortes Globais por Causa

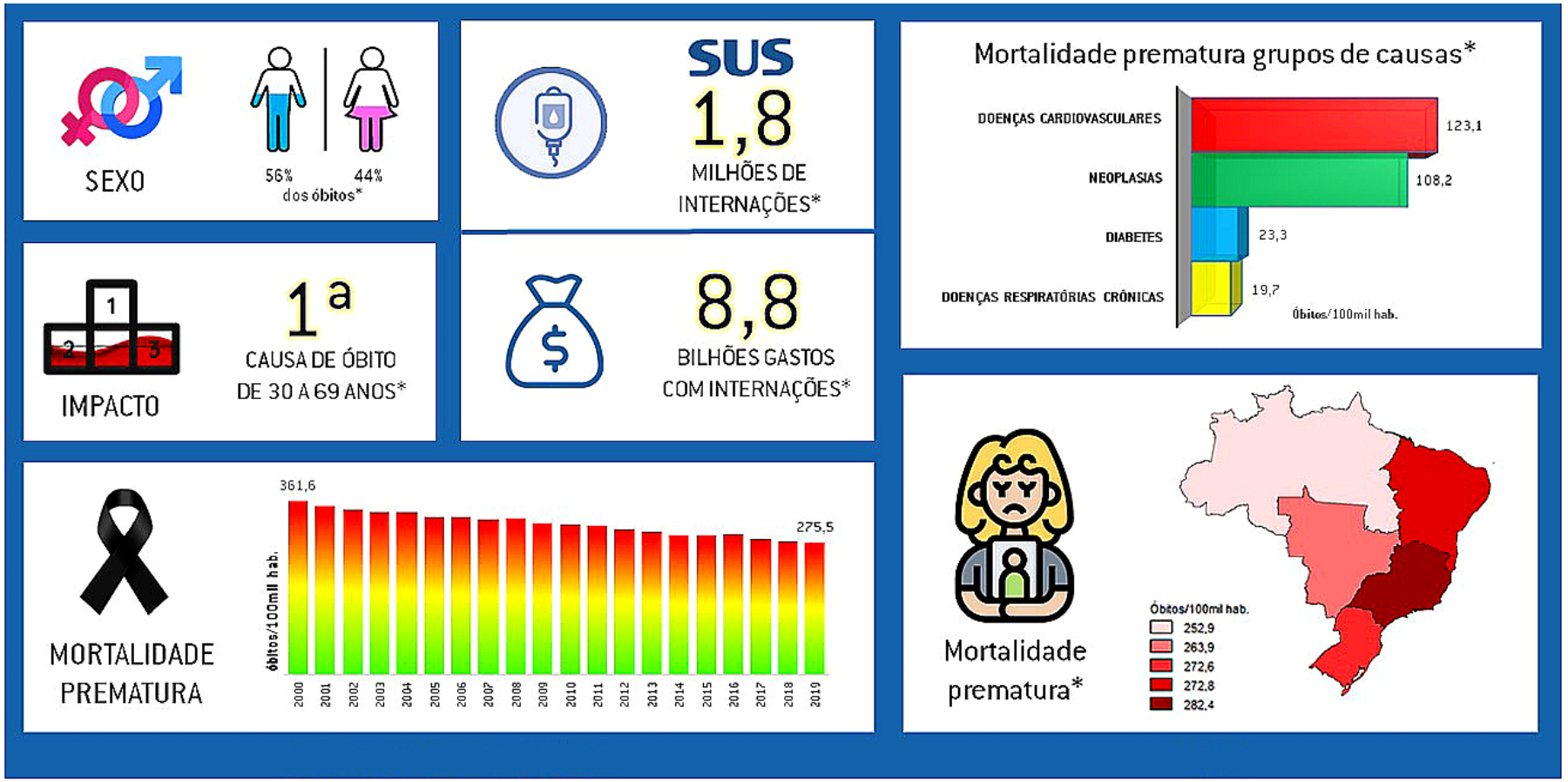


Doenças Crônicas e Degenerativas: impacto epidemiológico

- **41,8% das mortes prematuras** (30 a 69 anos) foram causadas por DCNT **no Brasil** em 2019.



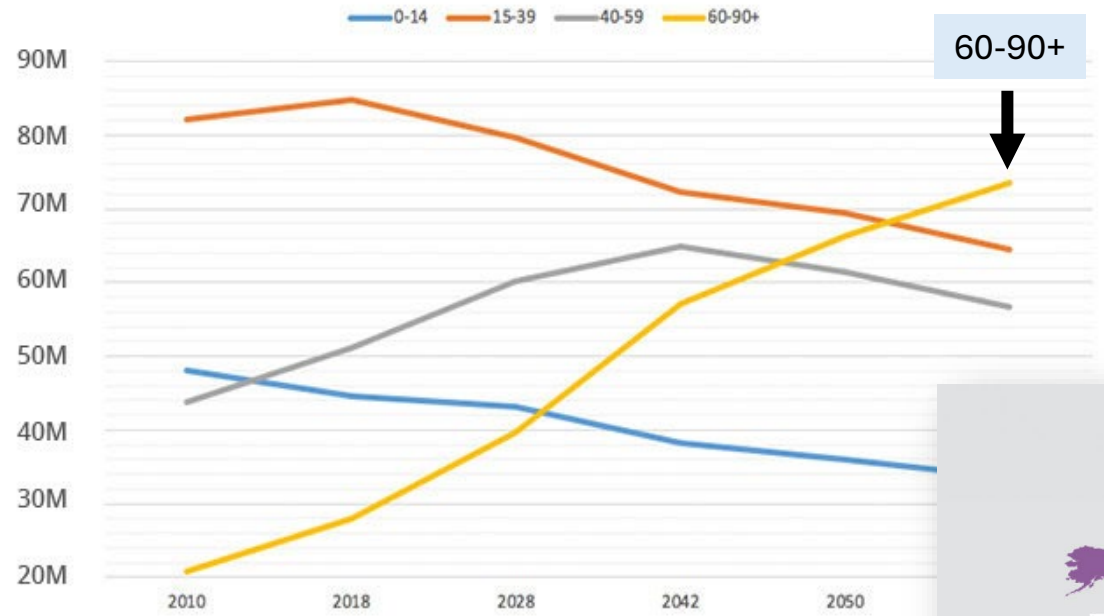
Perfil de incidência e mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil



(Adaptado de Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021)

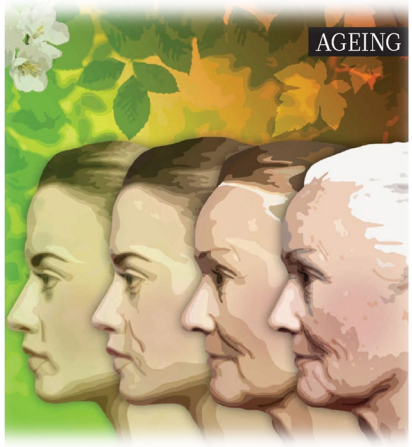
Doenças Crônicas e Degenerativas: envelhecimento como fator de risco

Evolução da **população brasileira** por faixa etária

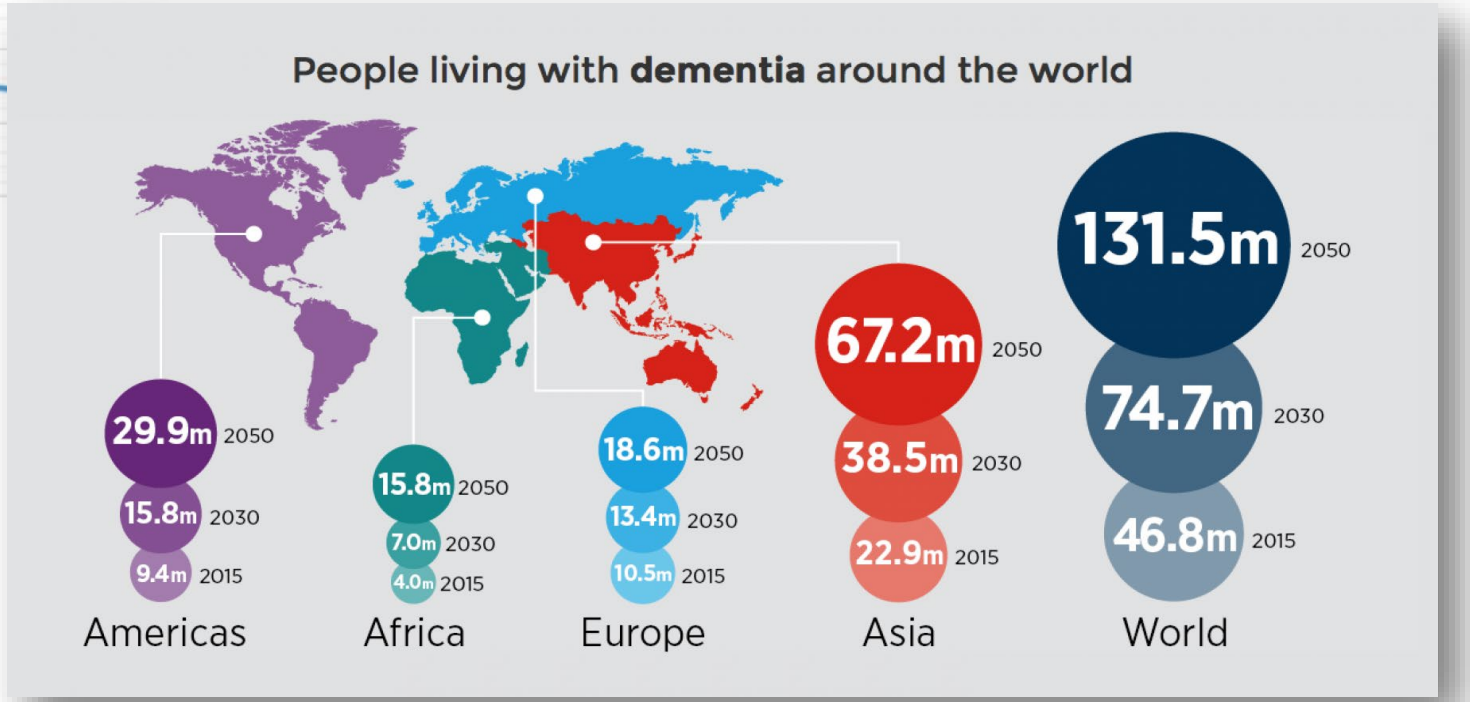


Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

- Brasil é o **6º país no mundo** com maior população idosa
- 1 a cada 4 brasileiros terá 65 anos ou mais até 2050

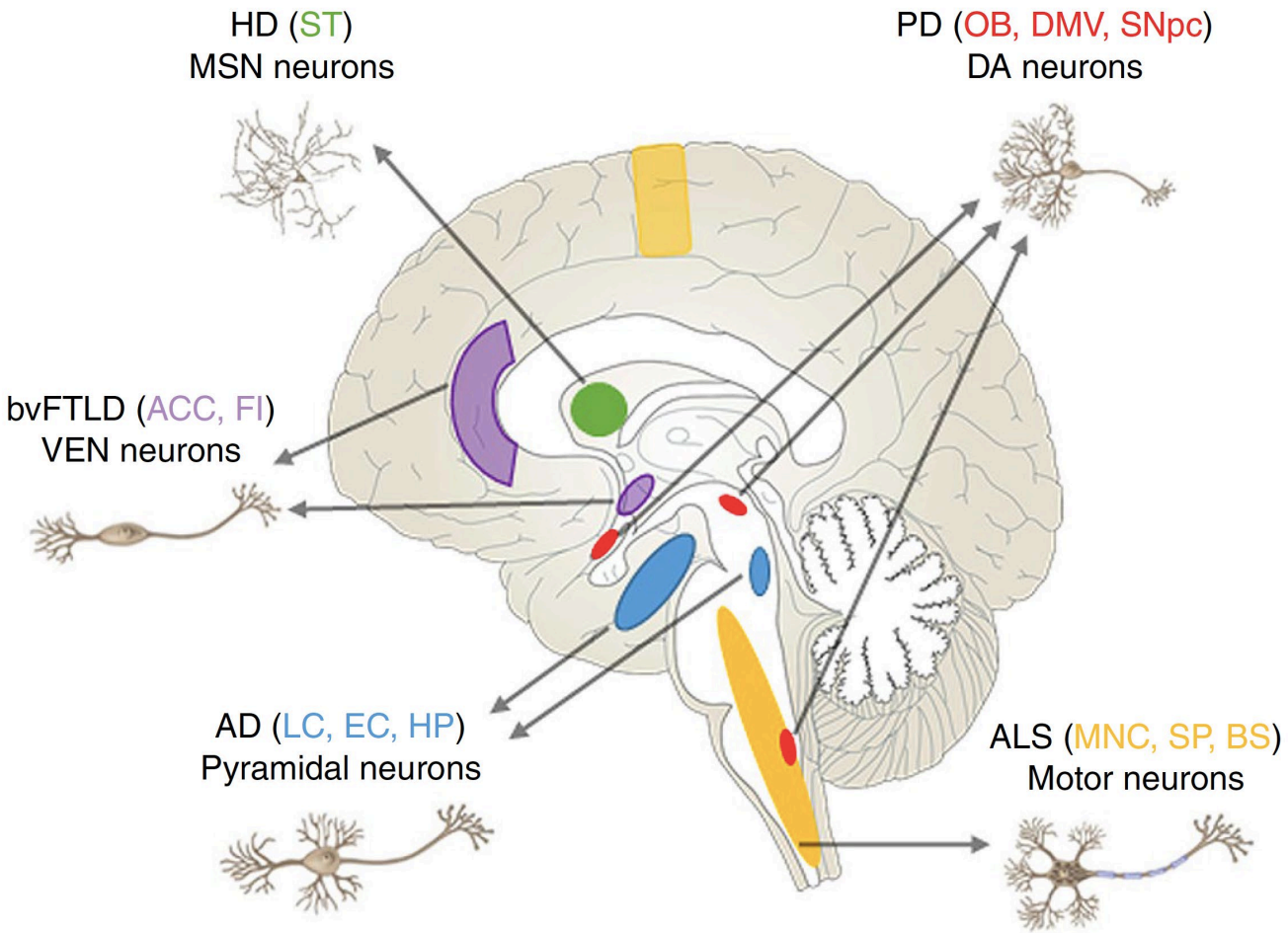


(Nature Outlook, 2012)

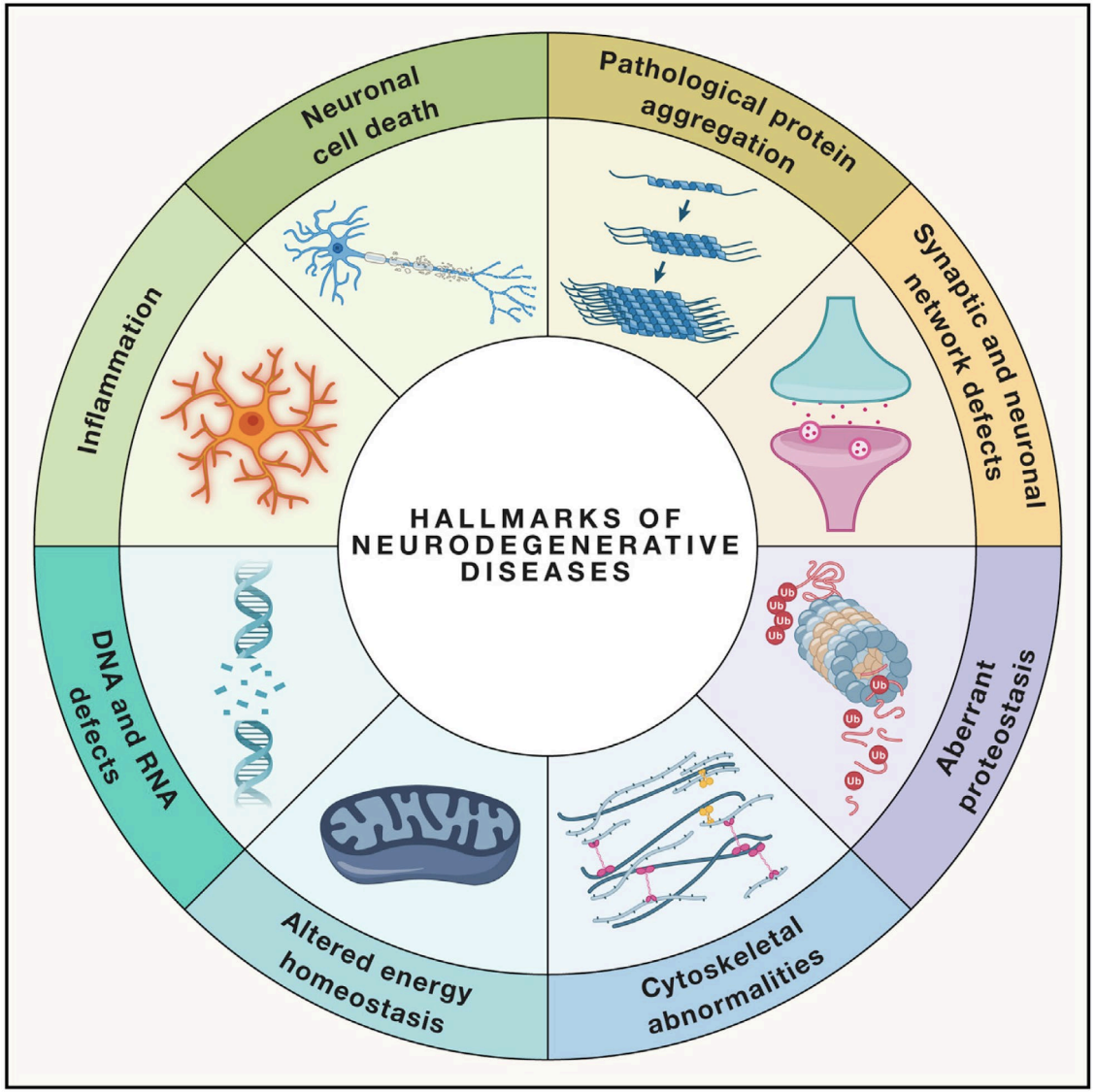


(Alzheimer Disease Report, 2015)

Doenças Neurodegenerativas

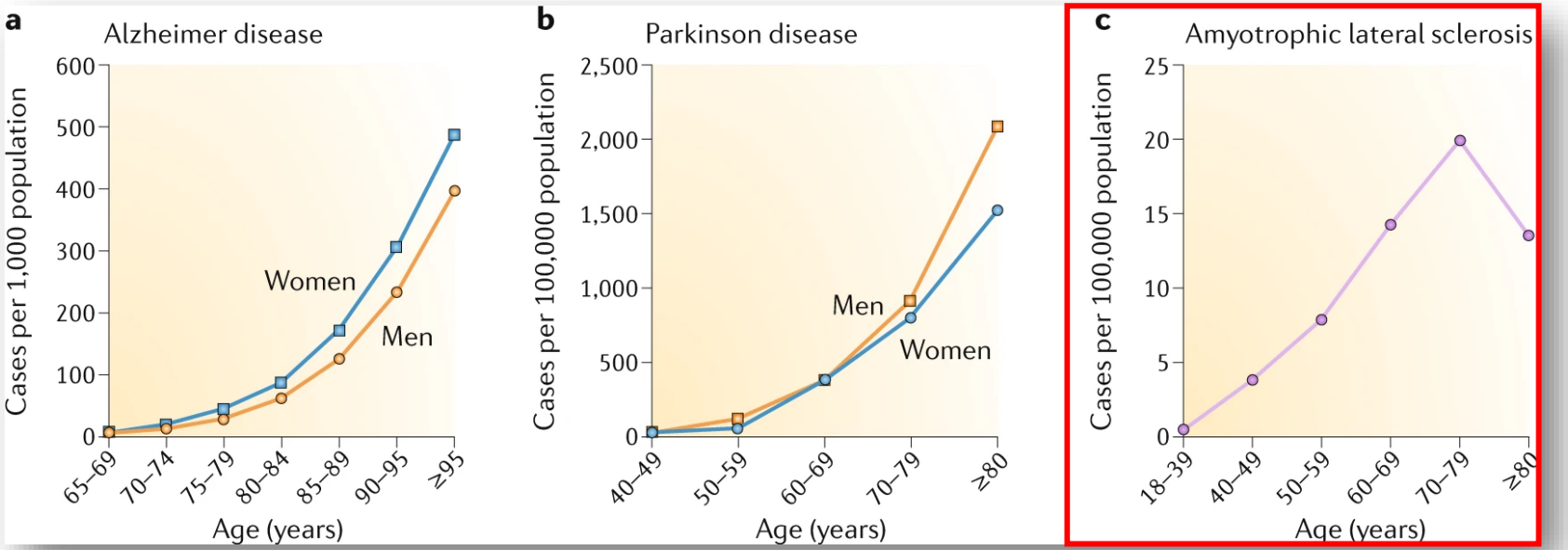


Mecanismos diversos



(Fu et al., 2018; Wilson III et al., 2023)

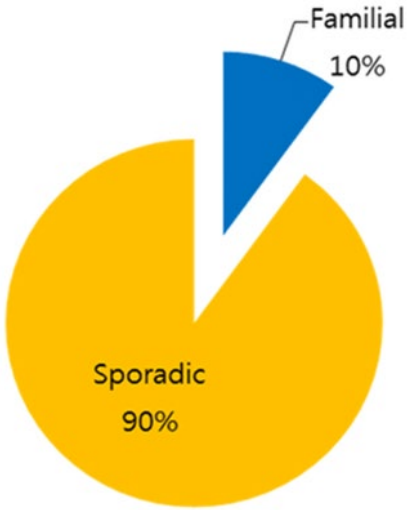
Esclerose Lateral Amiotrófica



(Hou et al., 2019)

- ≅ 3 casos por 100mil pessoas.
- Idade média de início entre 51 e 66 anos.
- Expectativa de 3 – 5 anos de vida.

Esclerose Lateral Amiotrófica: etiologia

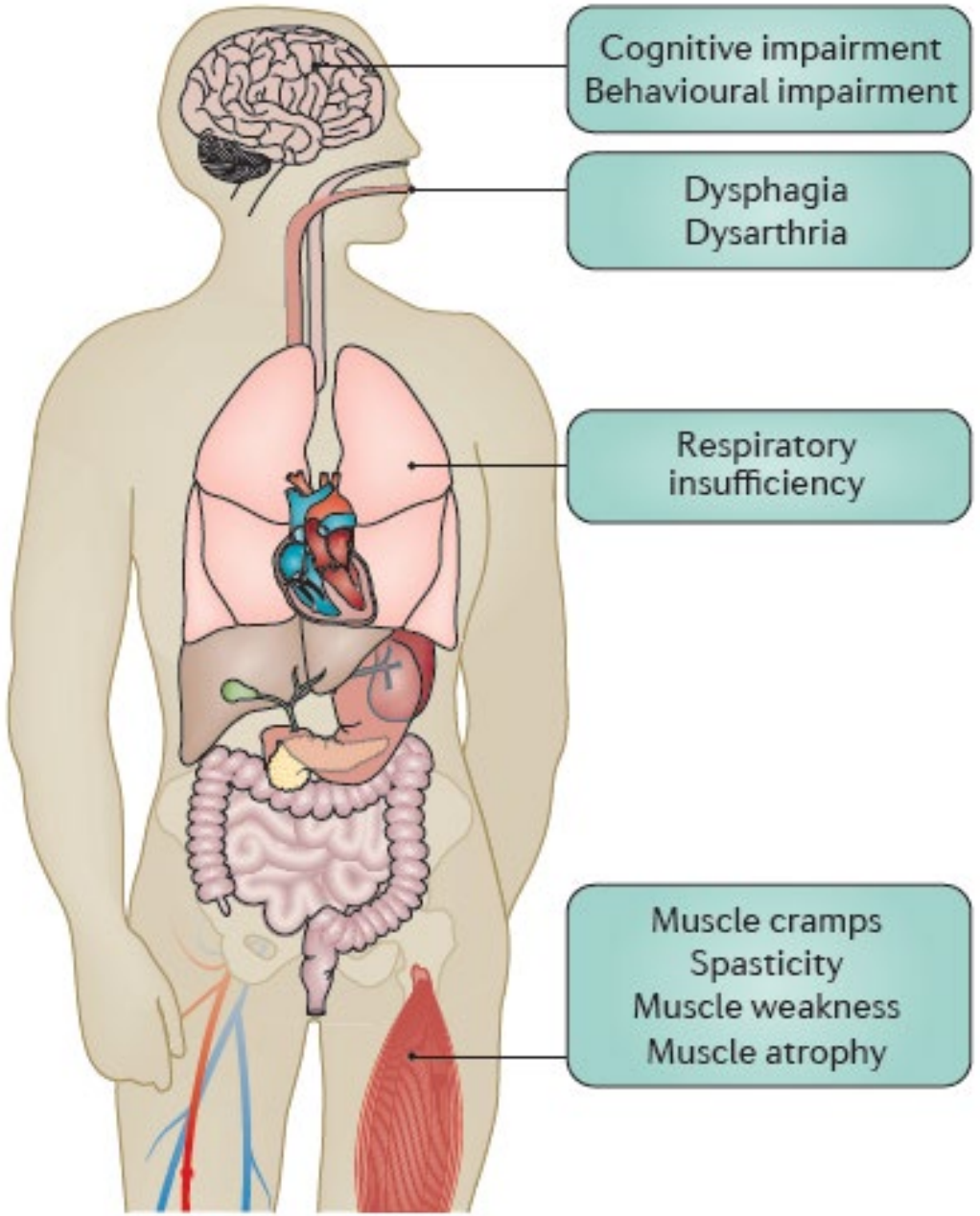


Genes associados à ELA

				Proportion of cases associated with gene[a]	
Gene	**Protein product**	**Protein function**	**Locus**	**Familial ALS**	**Sporadic ALS**
C9orf72	Chromosome 9 open reading frame 72	Nucleotide factor	9p21–22	20–50%	10%
SOD1	Superoxide dismutase 1	Superoxide dismutase	21q22.1	10–20%	2%
TARDBP	TDP43	RNA-binding protein	q36	5%	<1%
FUS	Fused in sarcoma protein	RNA-binding protein	16p11.2	5%	<1%
MAT3	Matrin 3	RNA-binding protein	5q31.2	<1%	<1%
HNRNPA1	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	RNA-binding protein	12q13.1	<1%	<1%
OPTN	Optineurin	Mediator of apoptosis, inflammation and vasoconstriction, cellular morphogenesis, membrane trafficking, vesicle trafficking, transcription activation	10p15–p14	4%	<1%
UBQLN2	Ubiquilin 2	Ubiquitination and protein degradation	Xp11.23–Xp13.1	<1%	<1%
SQSTM1	Sequestosome 1	Autophagosome cargo protein, targets proteins for autophagy	5q35.3	<1%	<1%
TBK1	Serine/threonine-protein kinase TBK1	Phosphorylation of nuclear factor-κB, regulation of cell proliferation, apoptosis and glucose metabolism, promotion of autophagy via the ubiquitylation pathway	12q14.2	<1%	<1%
VCP	Transitional endoplasmic reticulum ATPase	Ubiquitin segregase	9p13.3	2%	<1%
DCTN1	Dynactin subunit 1	Mediator of organelle transport, spindle formation and axonogenesis	2p13	1%	<1%
ANG	Angiogenin	Ribonuclease	14q11	<1%	<1%
PFN1	Profilin 1	Actin-binding protein	17p13.2	<1%	<1%
CHCHD10	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10	Maintenance of cristae morphology in mitochondria, oxidative phosphorylation	22q11.23	<1%	<1%
TUBA4A	Tubulin α4A chain	Microtubule formation, maintenance of cytoskeleton and structure of cells	2q36.1	<1%	<1%

(Yu & Ha., 2020; Kiernan et al., 2021)

Esclerose Lateral Amiotrófica: manifestações clínicas

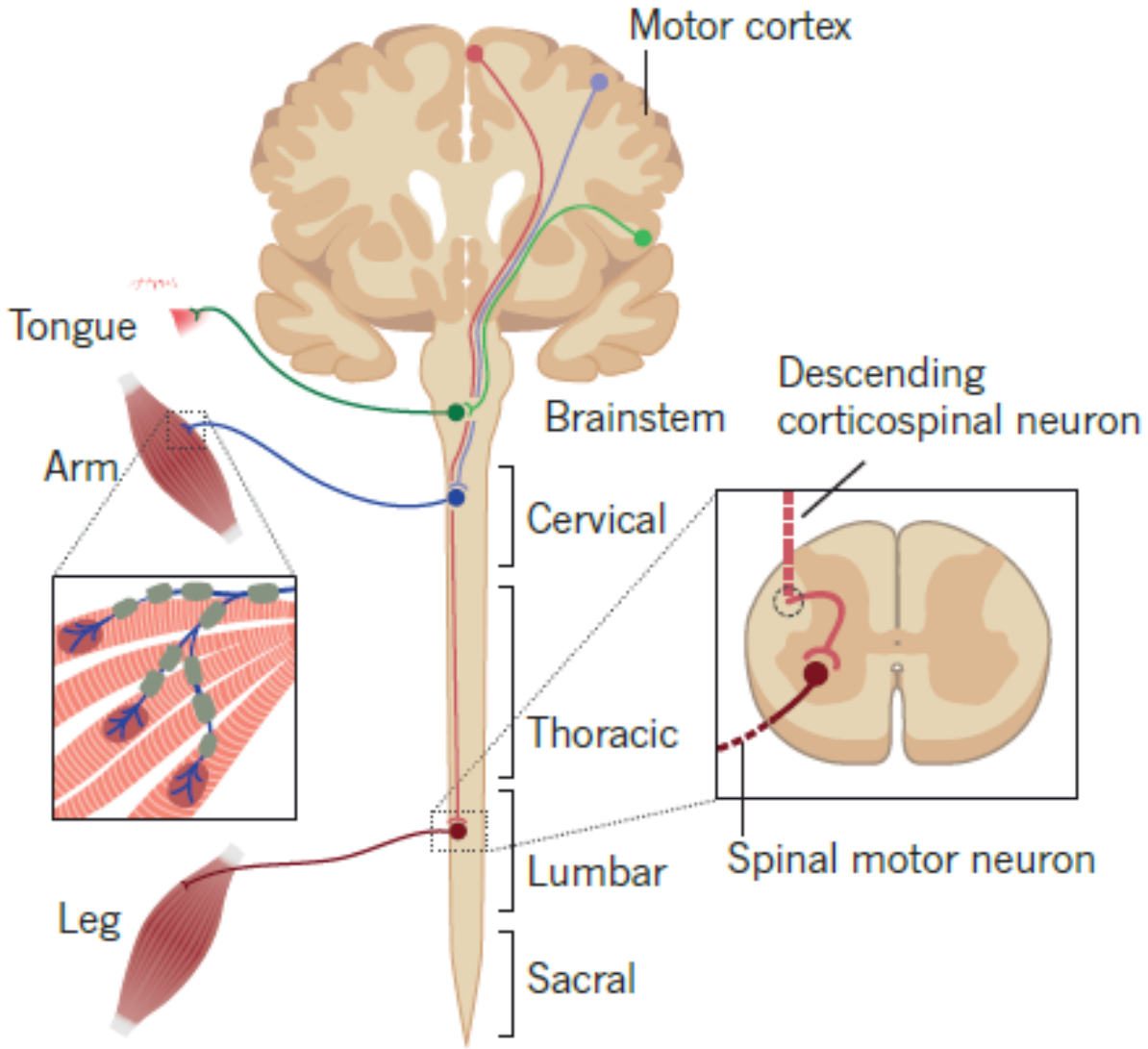


- Cãibras e perda de massa muscular
- Fraqueza muscular nos membros
- Dificuldades na fala e na deglutição
- Insuficiência respiratória
- Comprometimento cognitivo e/ou comportamental
- Óbito 3 – 5 anos após início dos sintomas

(Hardiman et al., 2017)

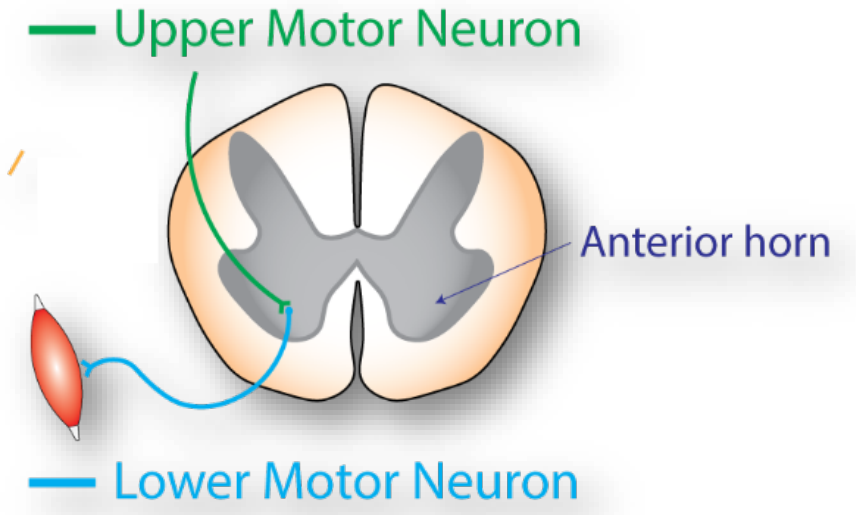
Esclerose Lateral Amiotrófica: bases morfológicas

Componentes do Sistema Nervoso afetados

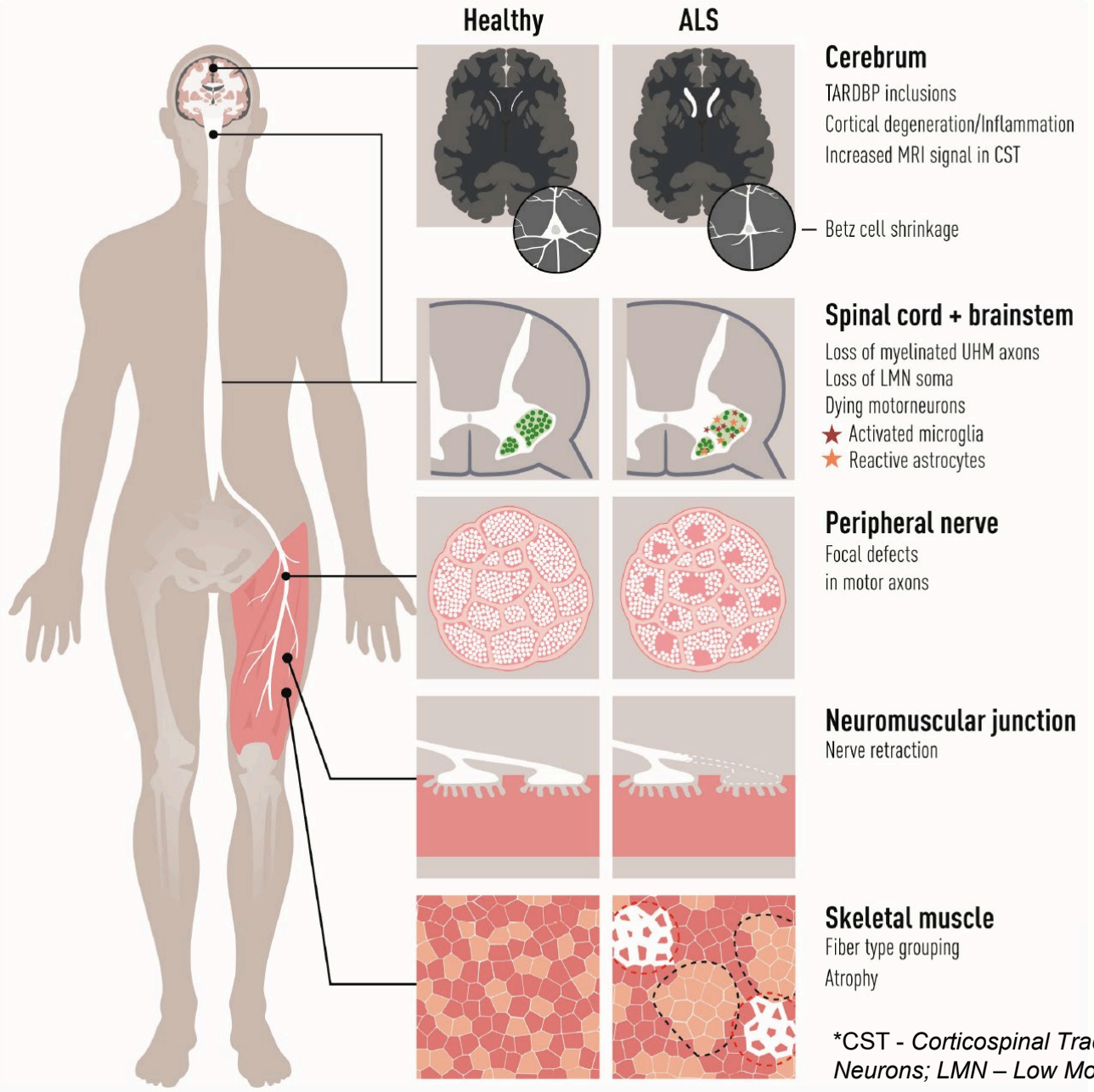


(Taylor et al., 2016)

- Neurônios motores superiores e inferiores.



Esclerose Lateral Amiotrófica: bases morfológicas



*CST - *Corticospinal Tract;* UMN - *Upper Motor Neurons; LMN – Low Motor Neurons*

A patologia da ELA abrange todos os níveis do **sistema neuromuscular voluntário** e envolve **múltiplos tipos celulares**

↓ Neurônios motores superiores e inferiores

↓

Degeneração axonal, desmielinização do trato corticoespinhal e nervos periféricos

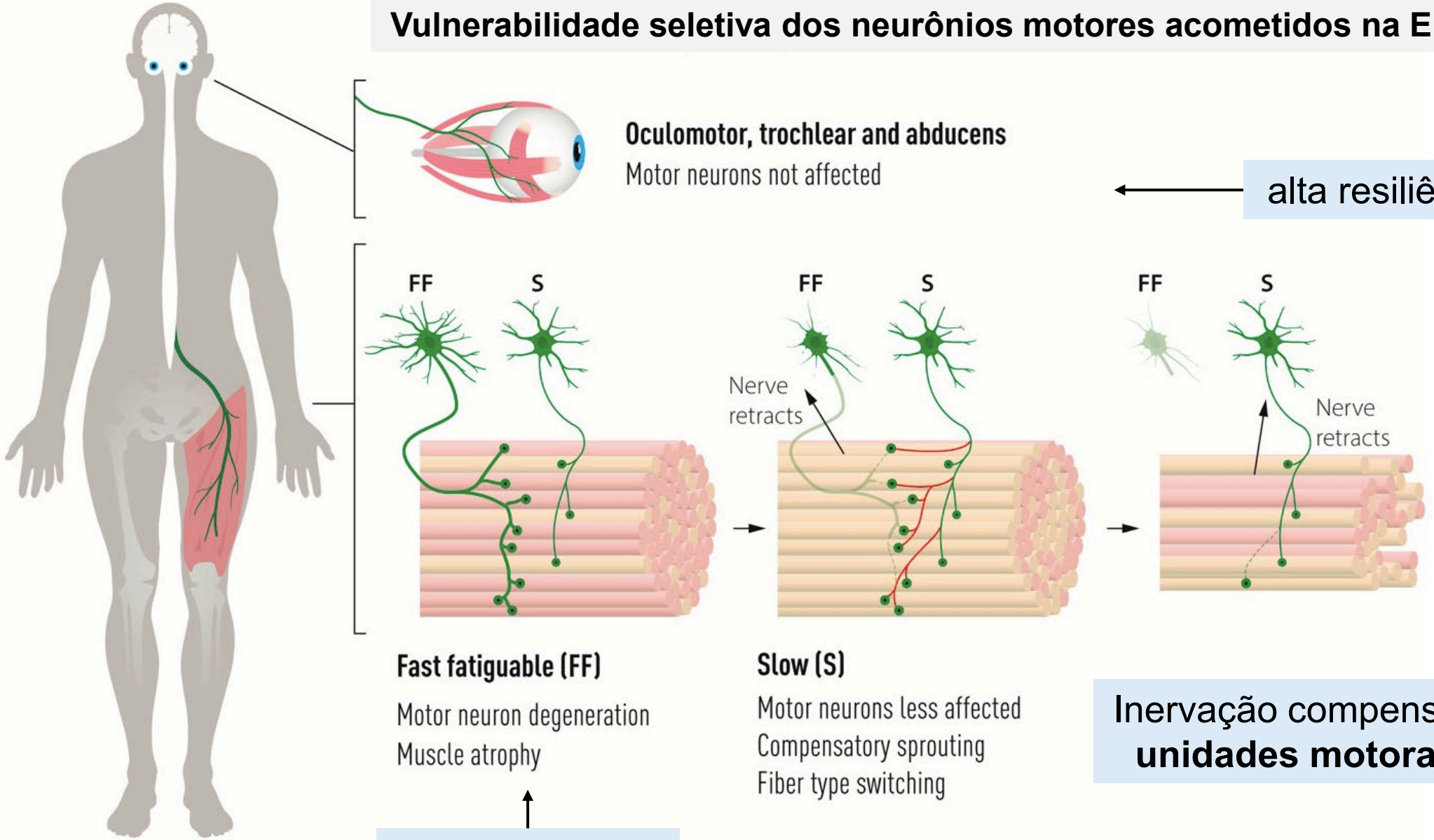
↓

Atrofia dos músculos esqueléticos

(Schweingruber & Hedlund, 2022)

Esclerose Lateral Amiotrófica: bases morfológicas

Vulnerabilidade seletiva dos neurônios motores acometidos na ELA



alta resiliência

+ vulneráveis

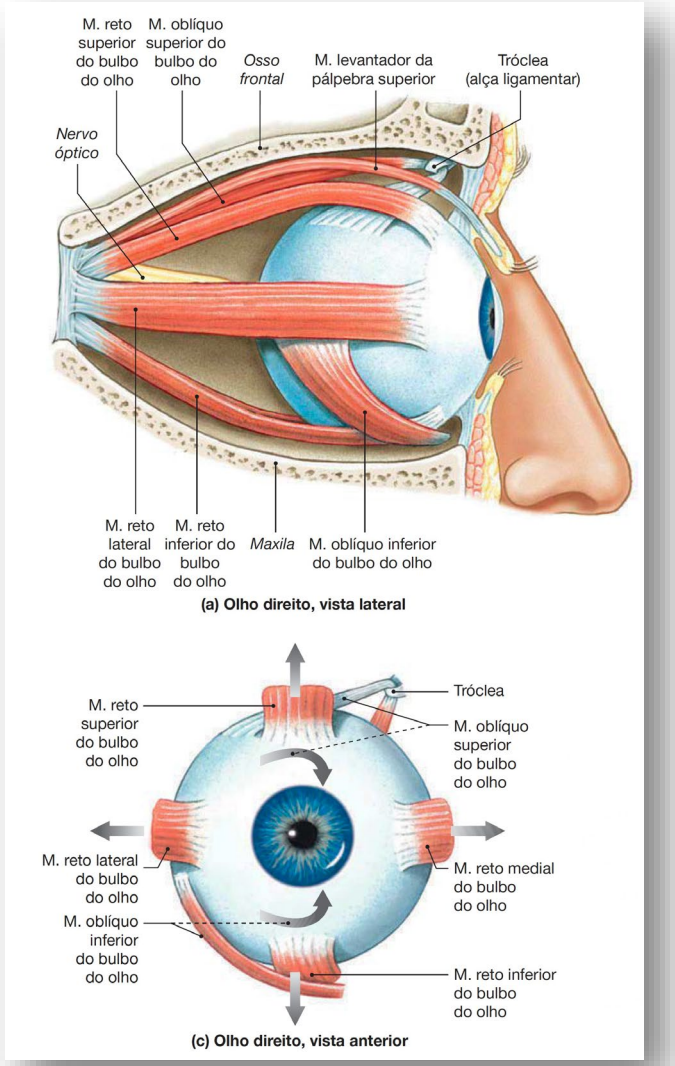
Inervação compensatória por **unidades motoras lentas**

(Schweingruber & Hedlund, 2022)

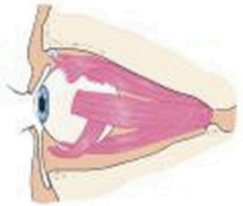
Esclerose Lateral Amiotrófica: bases morfológicas

Vulnerabilidade seletiva dos neurônios motores acometidos na ELA

Músculos extrínsecos do bulbo do olho

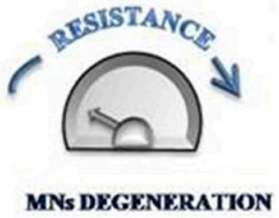


LOWER MOTOR NEURONS



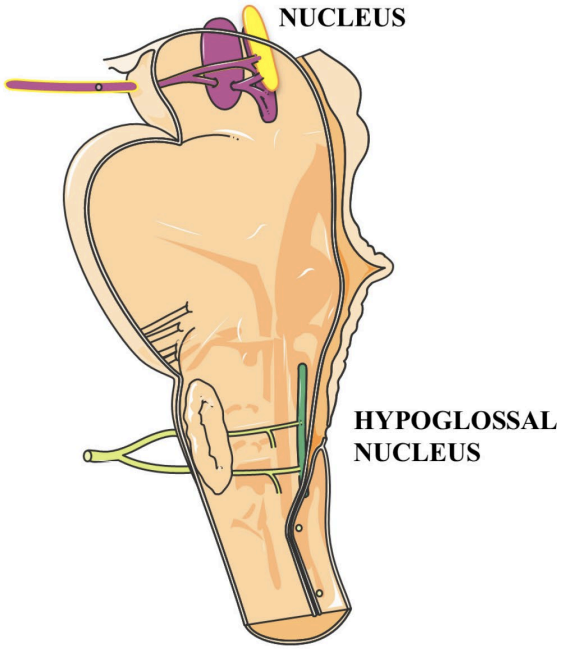
Somatic nerve fibers innervate:

- medial rectus muscles
- inferior rectus muscles
- superior rectus muscles
- inferior oblique muscles



Hypoglossal MNs innervate:

- Intrinsic muscles: superior, inferior longitudinales, transverses and verticalis
- Extrinsic muscles: genioglossus, styloglossus and hyoglossus

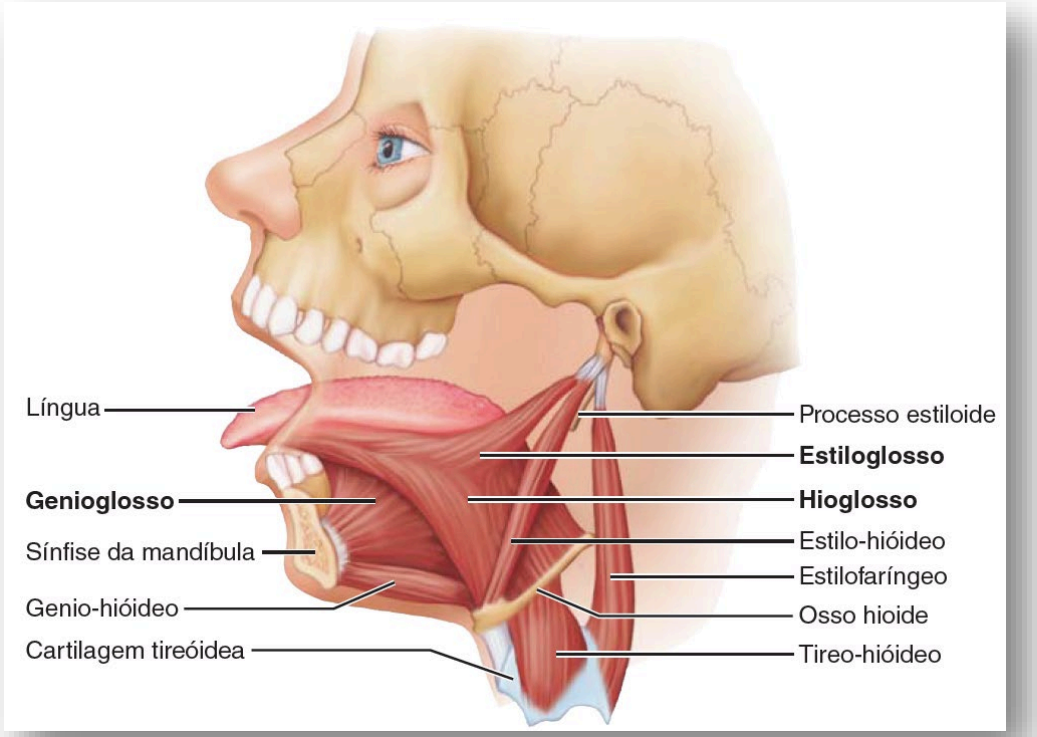


(Maugeri et al., 2020; Anatomia Humana 6ª ed. Martini, Timmons e Tallitsch;)

Esclerose Lateral Amiotrófica: bases morfológicas

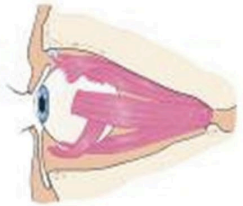
Vulnerabilidade seletiva dos neurônios motores acometidos na ELA

Músculos extrínsecos e intrínsecos da língua



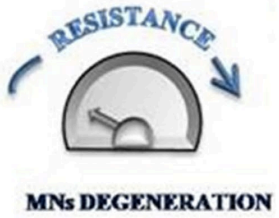
(Anatomia Humana 7ª ed. Marieb, Wilhelm e Mallatt)

LOWER MOTOR NEURONS



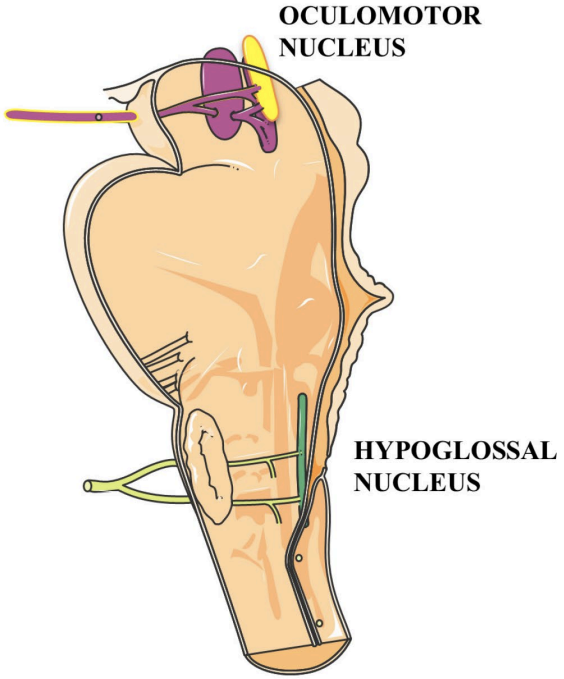
Somatic nerve fibers innervate:

- medial rectus muscles
- inferior rectus muscles
- superior rectus muscles
- inferior oblique muscles



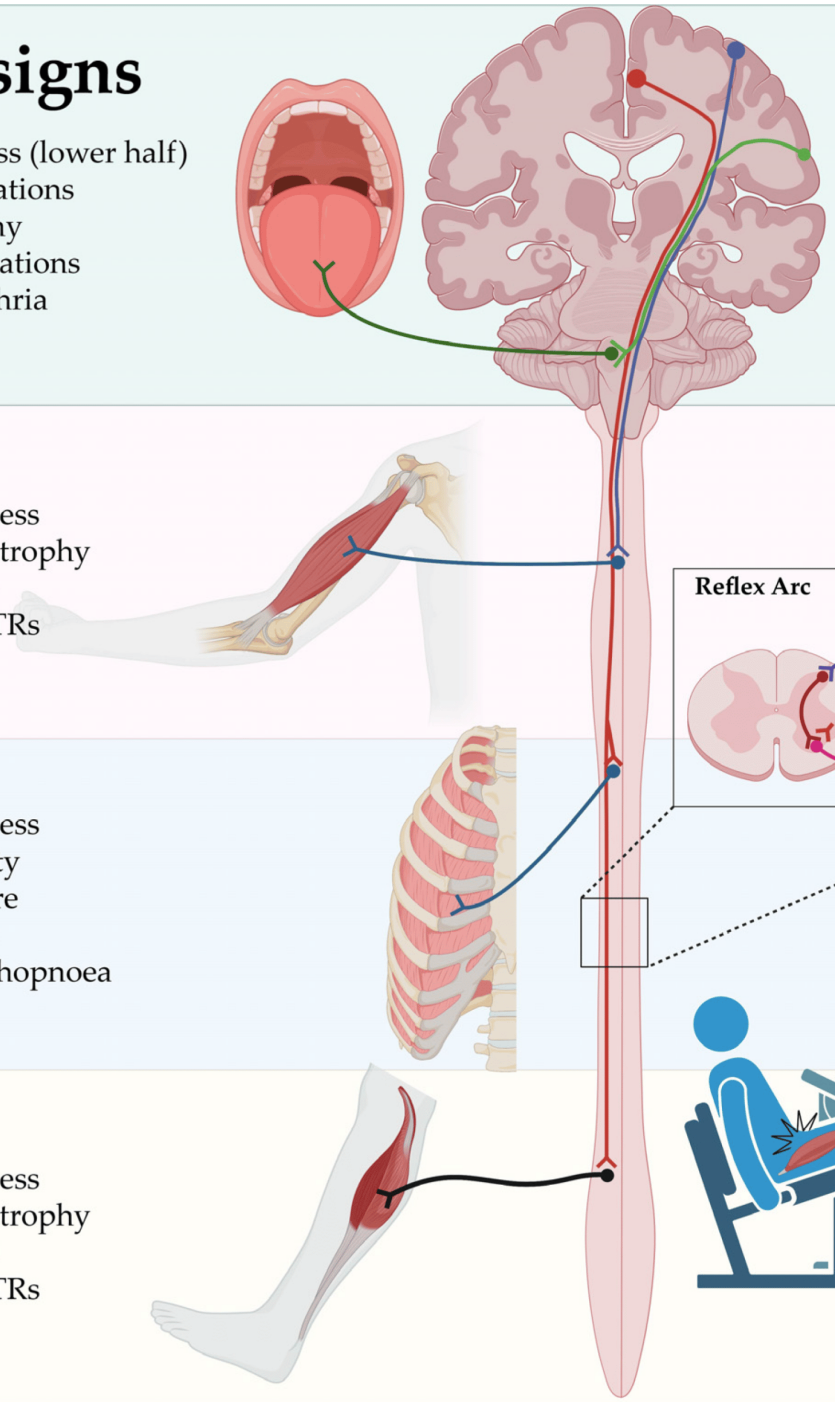
Hypoglossal MNs innervate:

- Intrinsic muscles: superior, inferior longitudinales, transverses and verticalis
- Extrinsic muscles: genioglossus, styloglossus and hyoglossus



O que causa todas essas alterações sistêmicas?

	LMN signs	UMN signs
Bulbar Face Pharynx Tongue	Facial weakness (lower half) Facial fasciculations Tongue atrophy Tonge fasciculations Flaccid dysarthria Dysphagia	⇧ or spastic muscle tone ⇩ tongue motility Spastic tongue protrusion ⇧ jaw and palmomental reflexes Spastic dysarthria Pseudobulbar affect
Cervical Upper limbs	Muscle weakness Hypotrophy/atrophy Fasciculations ⇩ or absent DTRs	⇧ or spastic muscle tone ⇧ or cloniform DTRs Preserved DTRs in atrophic muscles Hofmann's, Wartenberg's, Jacobsohn's signs
Thoracic Trunk Diaghragm	Muscle weakness Axial instability Bended posture Fasciculations Dyspnoea, orthopnoea	Absent superficial abdominal reflex ⇧ deep adominal reflex
Lumbar Lower limbs	Muscle weakness Hypotrophy/atrophy Fasciculations ⇩ or absent DTRs	⇧ or spastic muscle tone ⇧ or cloniform DTRs Preserved DTRs in atrophic muscles Pyramidal signs



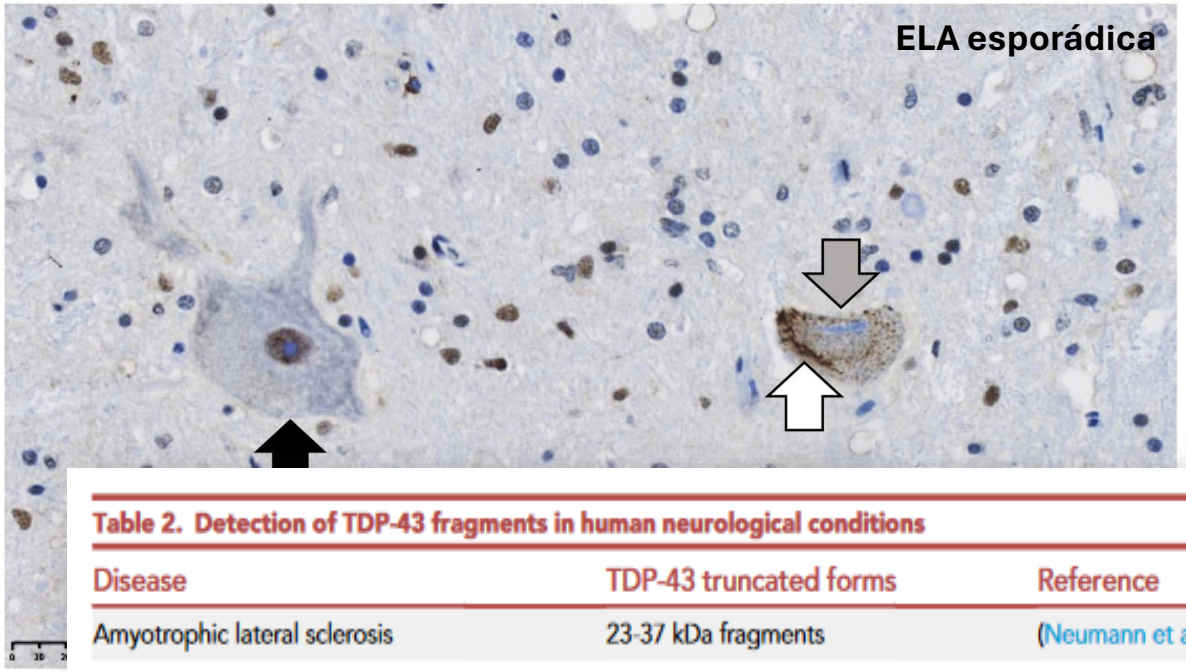
*DTR: Deep tendon reflex;
LMN: Lower motor neurons;
UMN: Upper motor neurons.

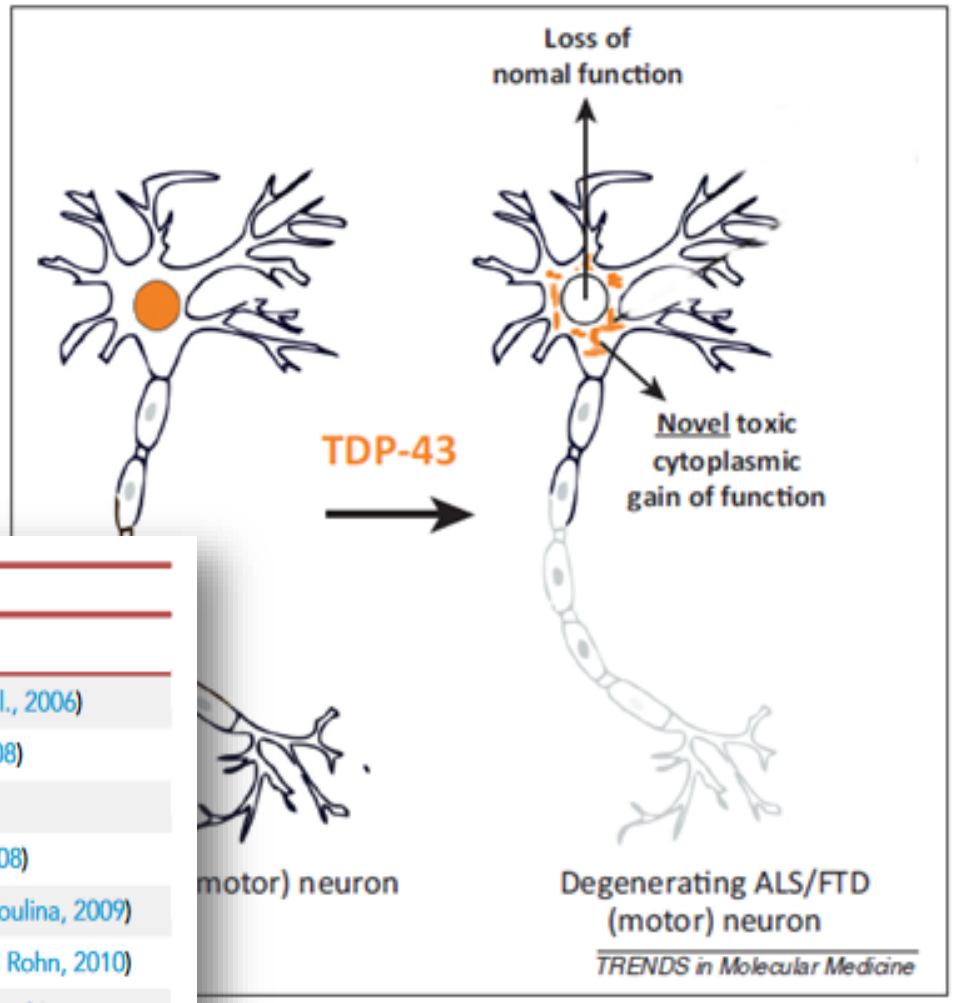
(Castro-Gomez, 2023)

Esclerose lateral amiotrófica: marcadores histopatológicos

Acúmulo de inclusões de proteínas nos neurônios motores

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)





(Broeck et al., 2013)

Table 2. Detection of TDP-43 fragments in human neurological conditions

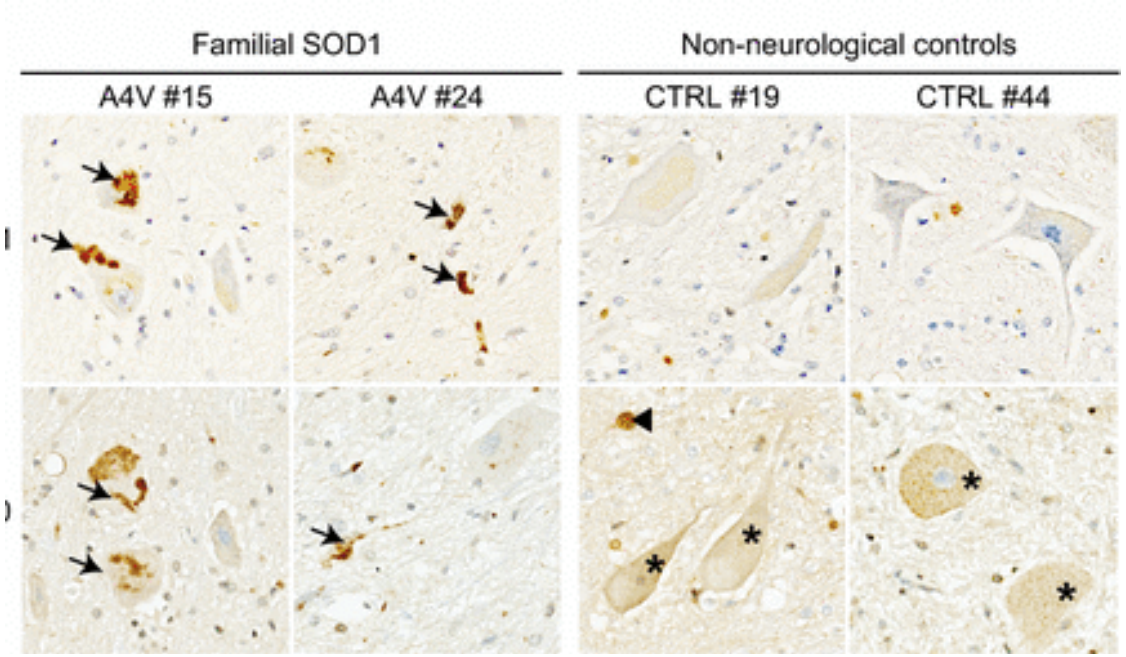
Disease	TDP-43 truncated forms	Reference
Amyotrophic lateral sclerosis	23-37 kDa fragments	(Neumann et al., 2006)
Frontotemporal lobar degeneration	23-27 kDa fragments	(Igaz et al., 2008)
Alzheimer's disease	TDP-25	(Rohn, 2008)
Corticobasal degeneration	TDP-25	(Uryu et al., 2008)
Pick disease	TDP-25 and TDP-35	(Rohn and Kokoulina, 2009)
Parkinson's disease	TDP-25 (in Lewy bodies)	(Kokoulina and Rohn, 2010)
Traumatic brain injury	35 kDa fragments	(Yang et al., 2014b)

(Changani et al., 2021)

(Benson et al., 2021)

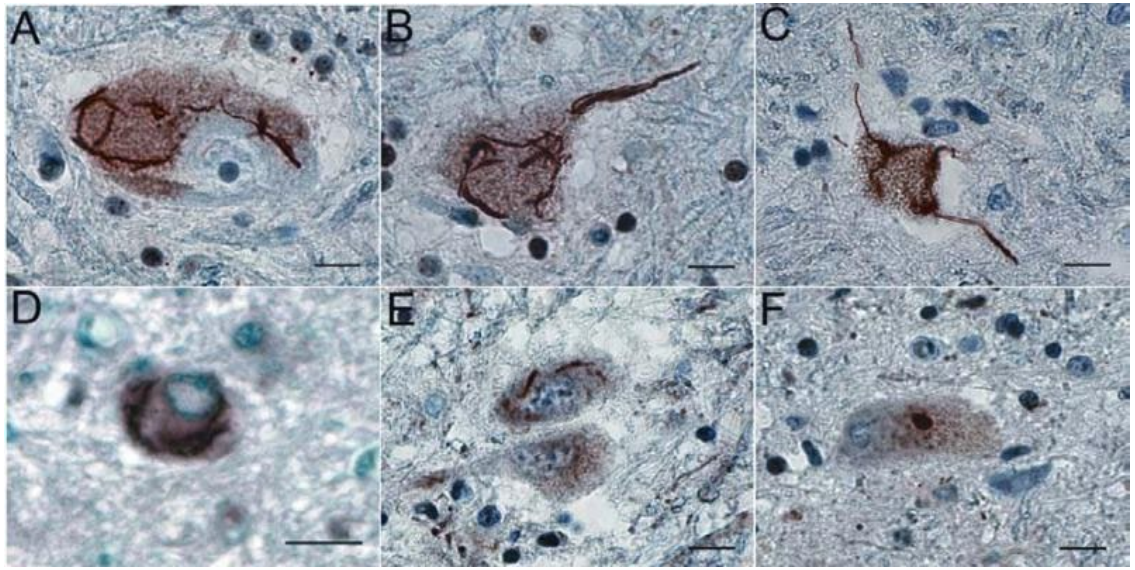
Esclerose lateral amiotrófica: marcadores histopatológicos

Agregados de SOD-1 mal-enovelada

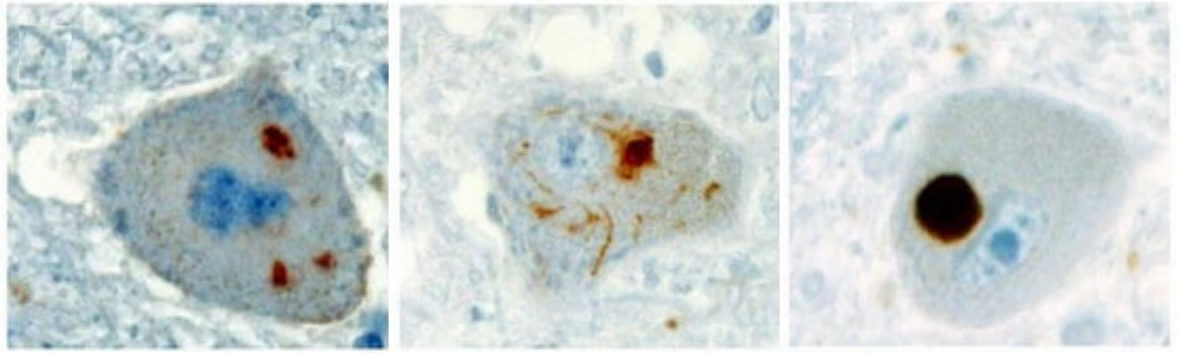


Quais são os mecanismos responsáveis pela degeneração dos neurônios motores?

Agregados de FUS (Fused-In-Sarcoma)

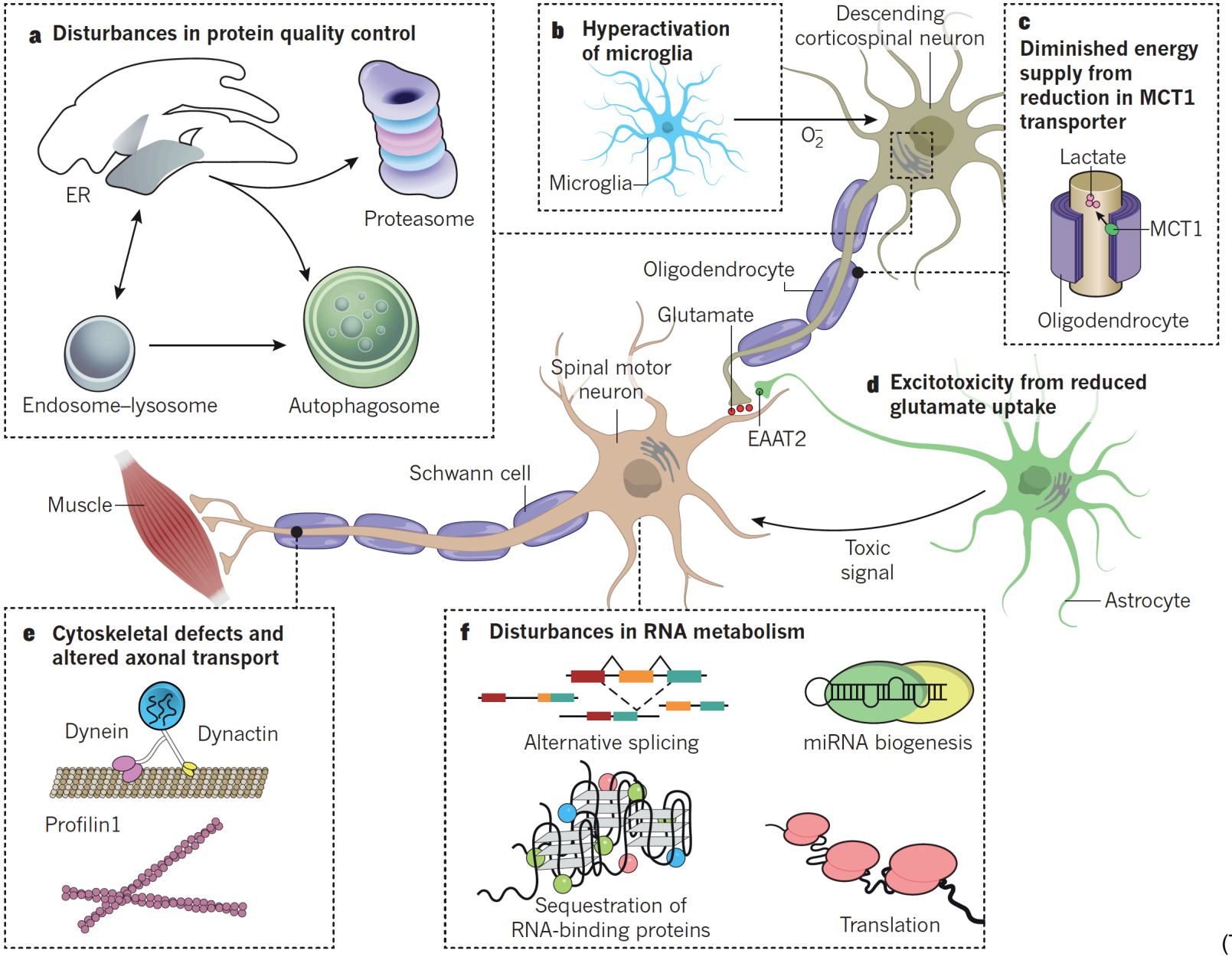


Agregados de sequestossoma-1/p62



(Da Cruz et al., 2017; Teyssou et al., 2013; Deng et al., 2010)

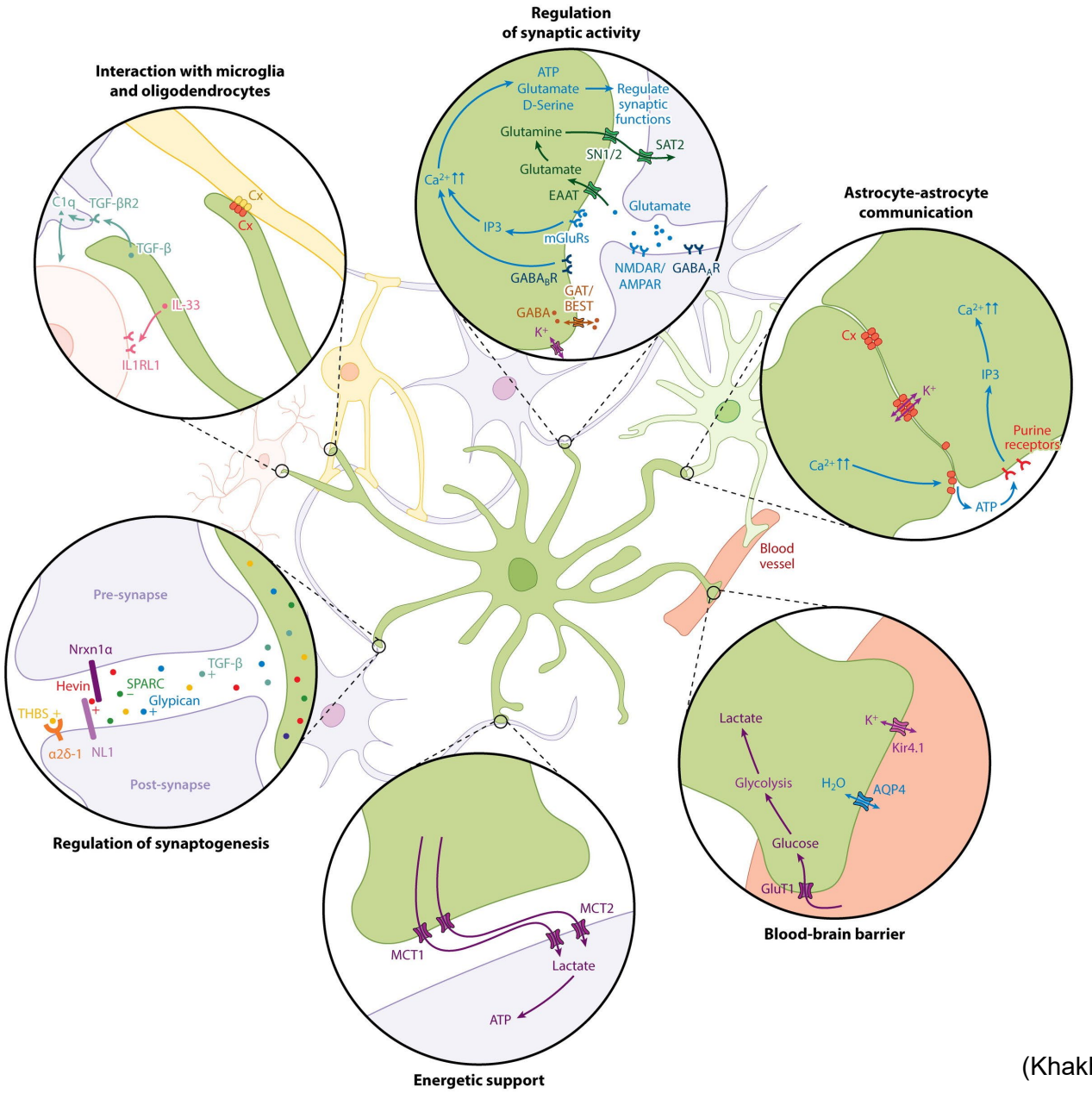
Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares



(Taylor et al. *Nature Reviews* 2016)

Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares

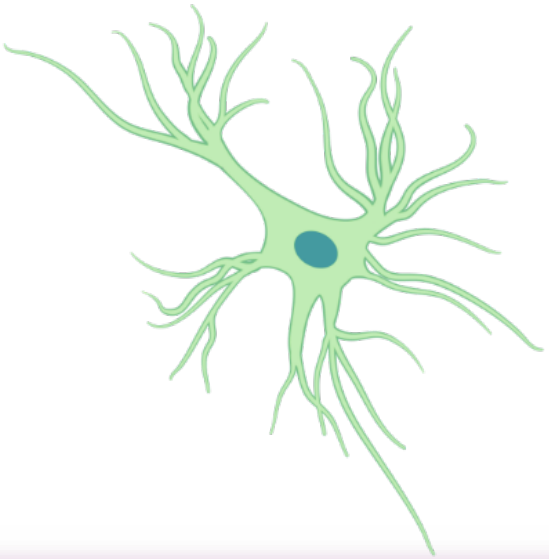
Funções dos astrócitos



(Khakh & Deneen, 2019)

Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares

Envolvimento dos astrócitos da ELA: primeiros estudos



ARTICLES

nature neuroscience

Non–cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell–based ALS model

Francesco Paolo Di Giorgio[1–4], Monica A Carrasco[2,4], Michelle C Siao[2], Tom Maniati

ARTICLES

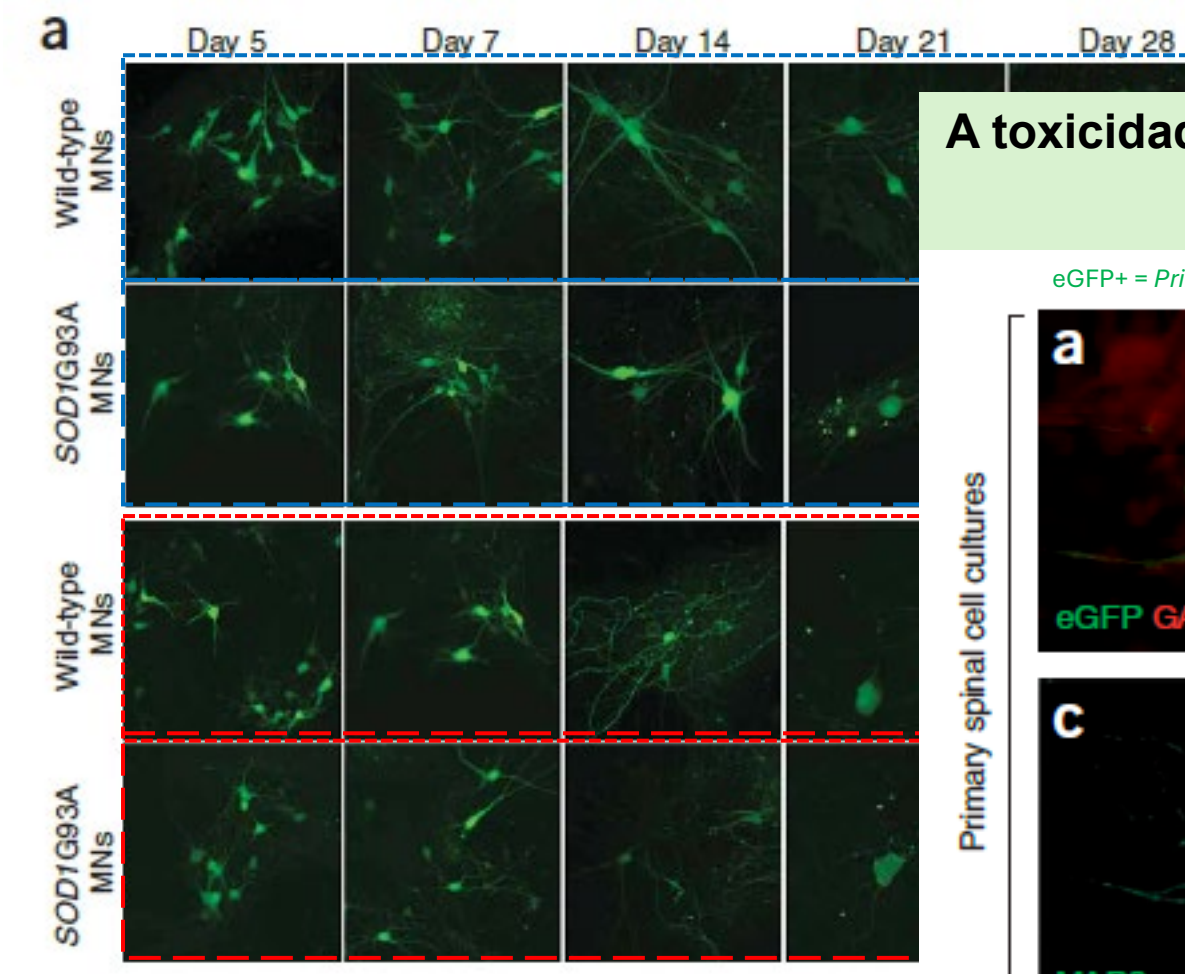
nature neuroscience

Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons

Makiko Nagai[1,6,7], Diane B Re[1,6,7], Tetsuya Nagata[1,6,7], Alcmène Chalazonitis[2], Thomas M Jessell[3–6], Hynek Wichterle[2,6] & Serge Przedborski[1,2,5,6]

Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares

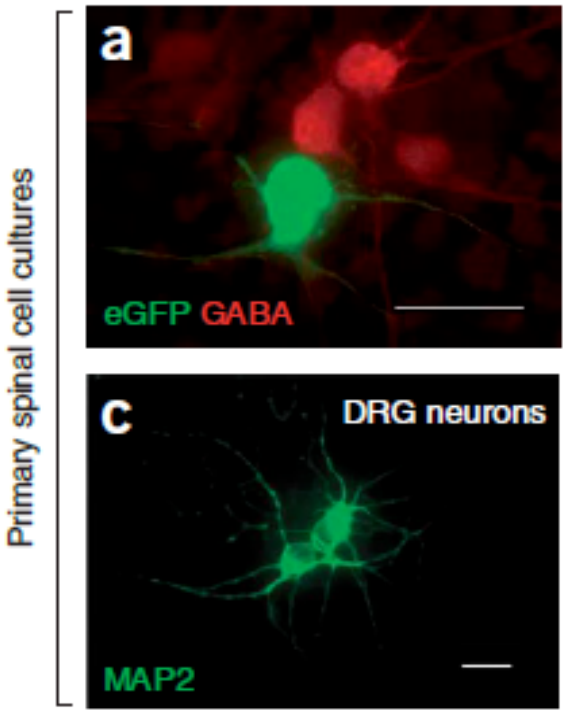
Células gliais hSOD1^{G93A} induzem a redução da sobrevivência dos neurônios motores

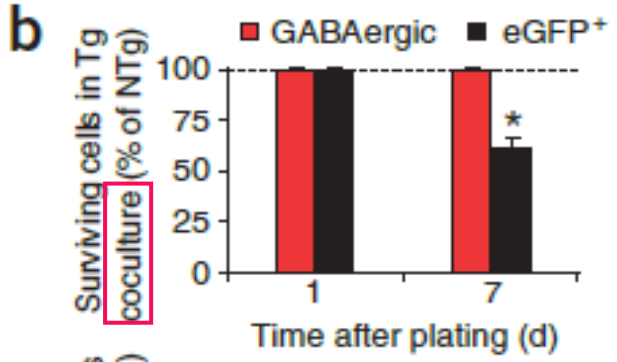


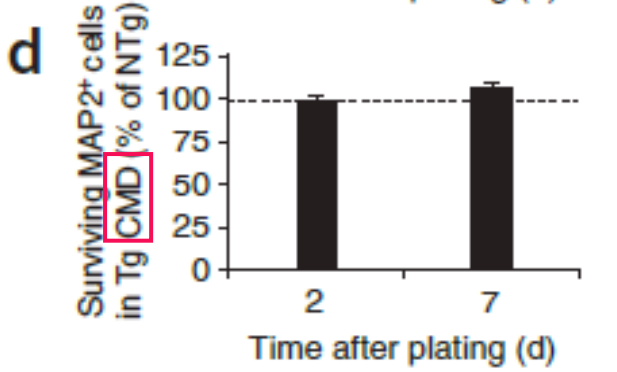
(Di Giorgio et al., 2007)

A toxicidade dos astrócitos é seletiva para os neurônios motores

eGFP+ = *Primary motor neuron*

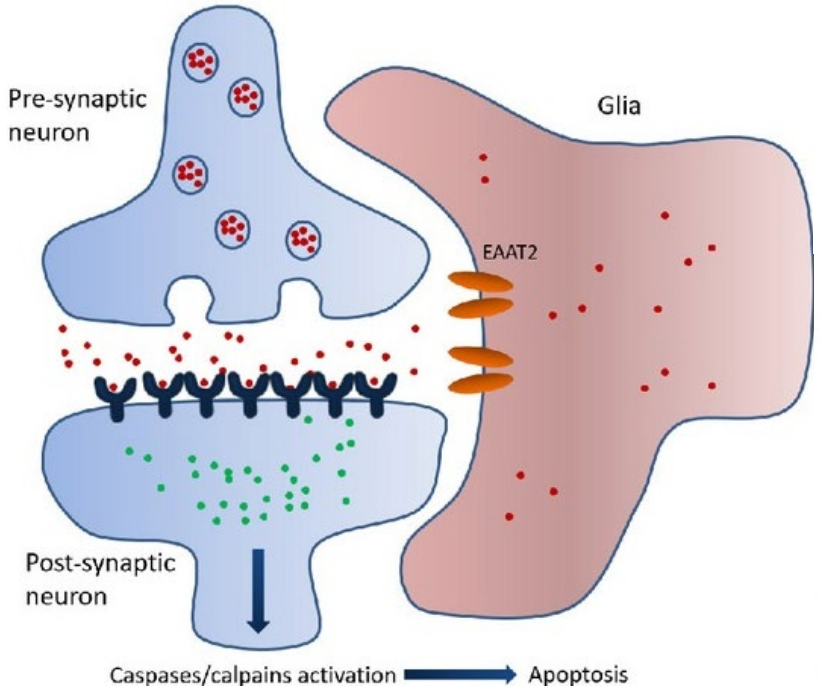


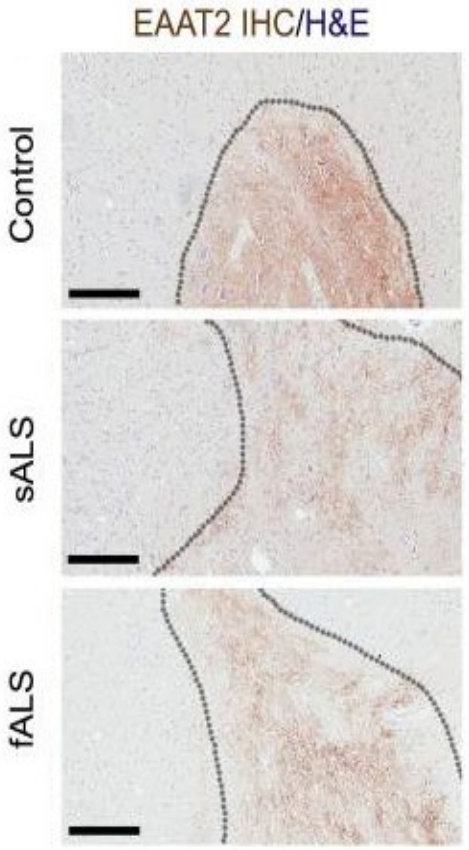


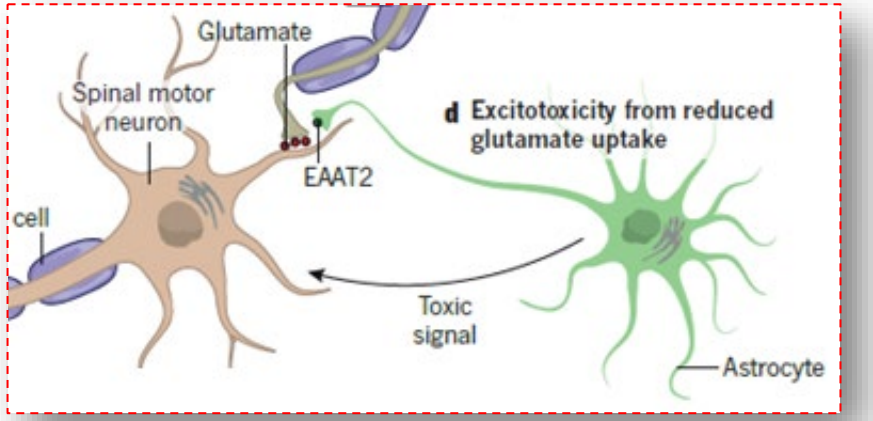


Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares

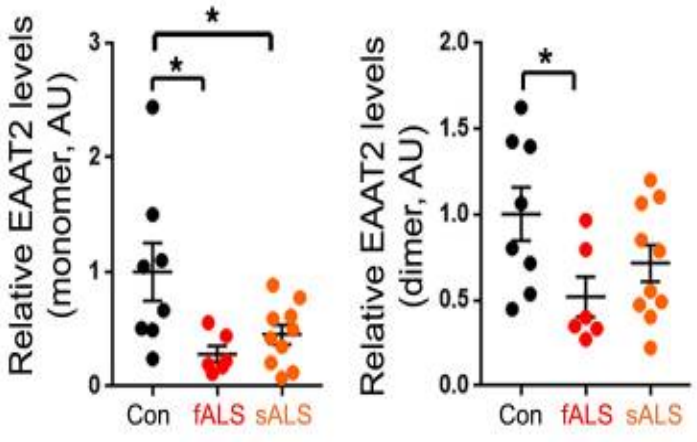
Excitotoxicidade glutamatérgica







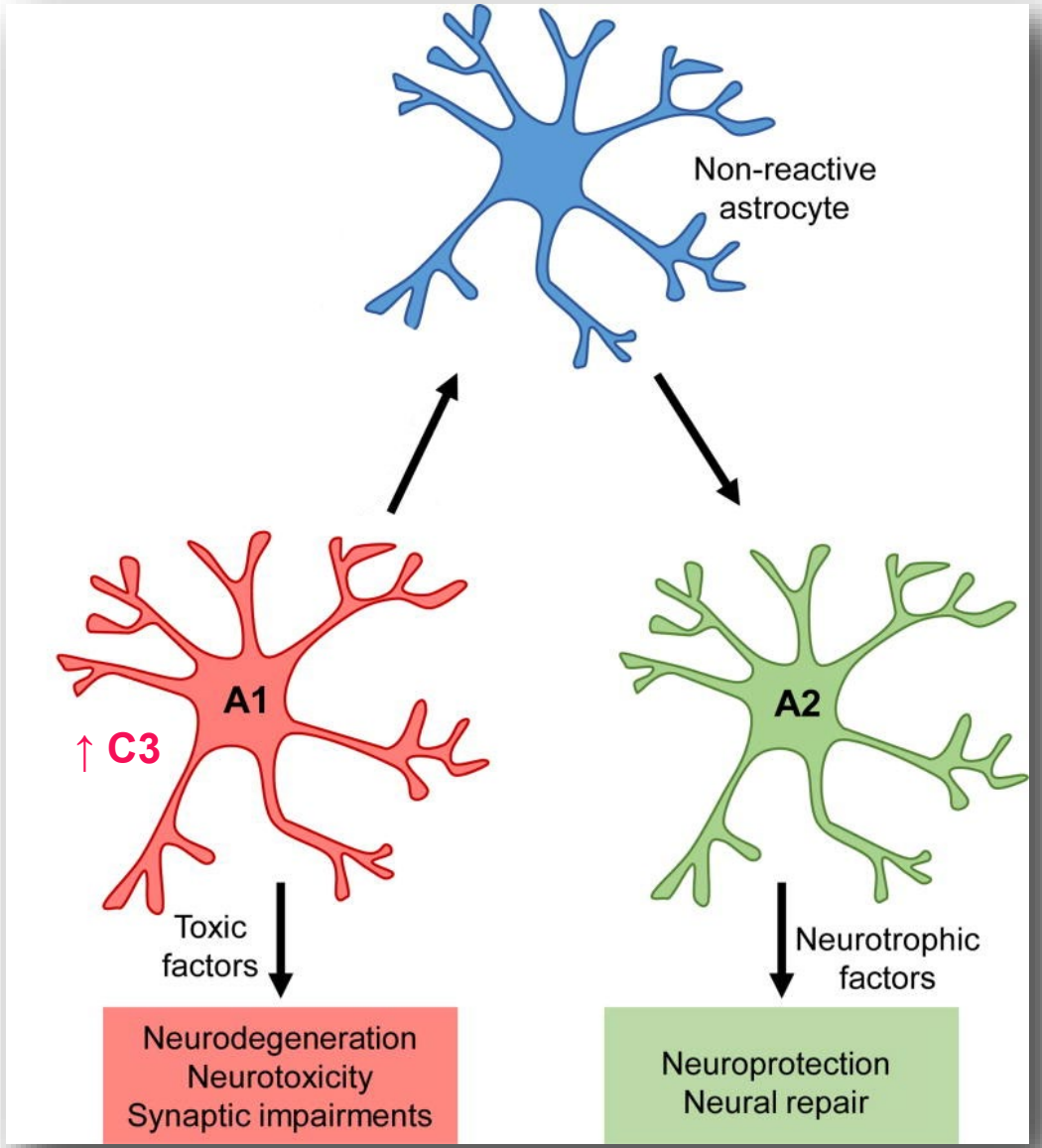
↓ transportador de glutamato nos astrócitos



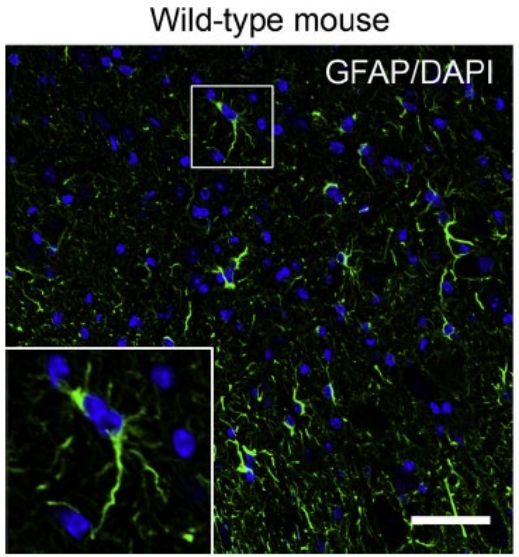
(Fontana A.C.K, 2015 & Jiang et al., 2019)

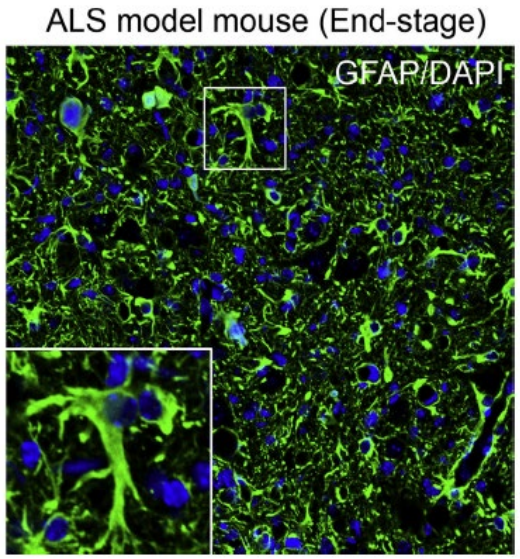
Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares

Reatividade astrocitária



(Baldwin and Eroglu, 2017)

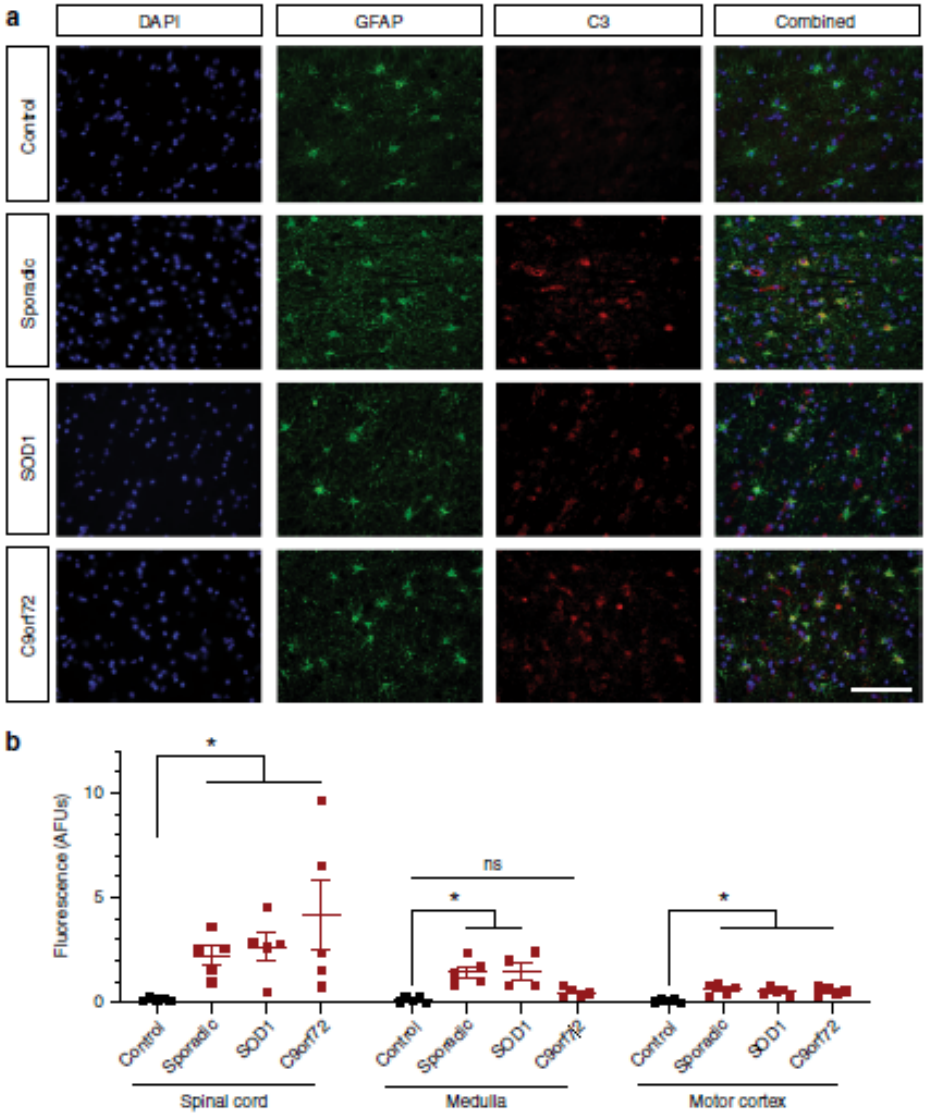


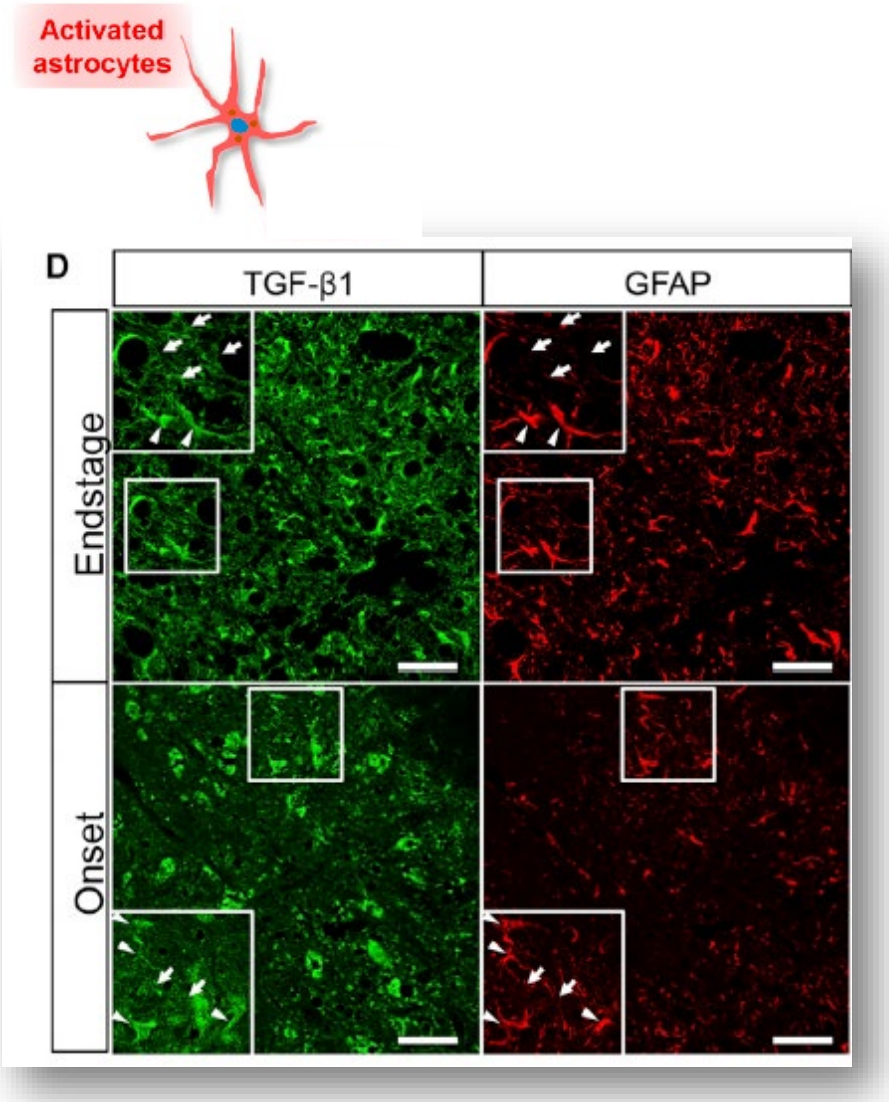


(Yamanaka & Komine, 2018)

Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares

↑ Astrogliose em diferentes subtipos de ELA

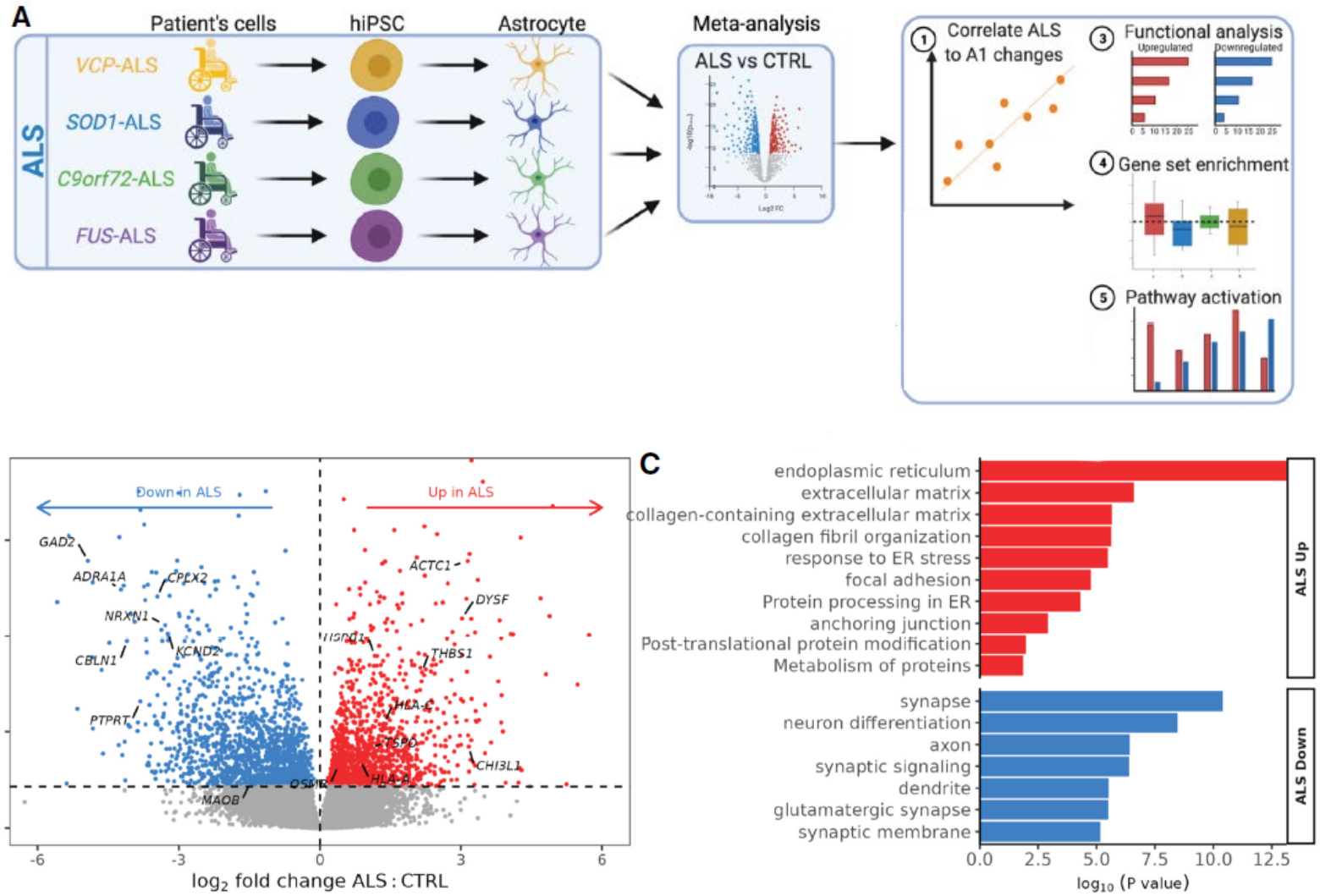




(Guttenplan et al., 2020; Endo et al., 2015)

Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares

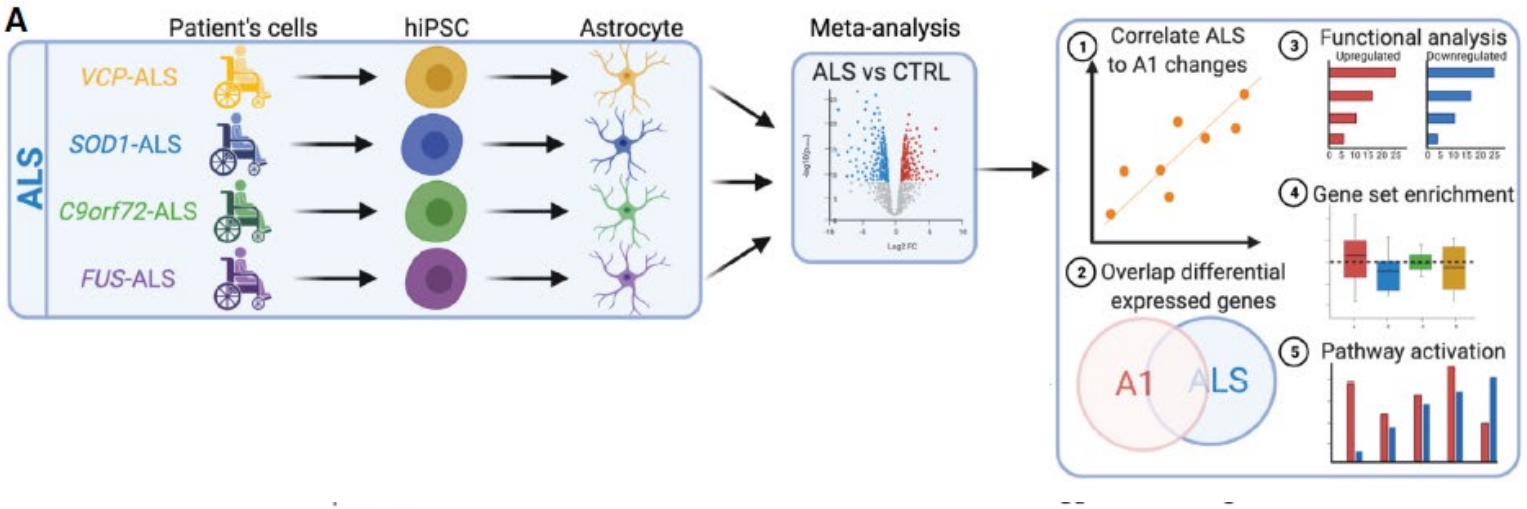
Alterações astrocitárias na ELA: expressão do fenótipo A1

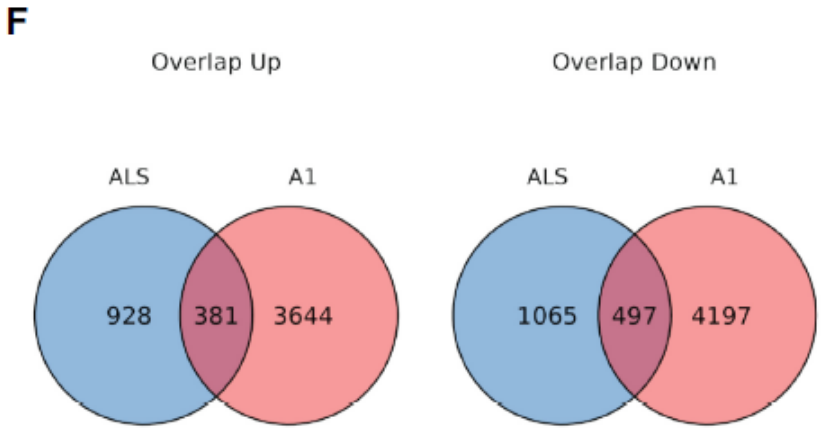


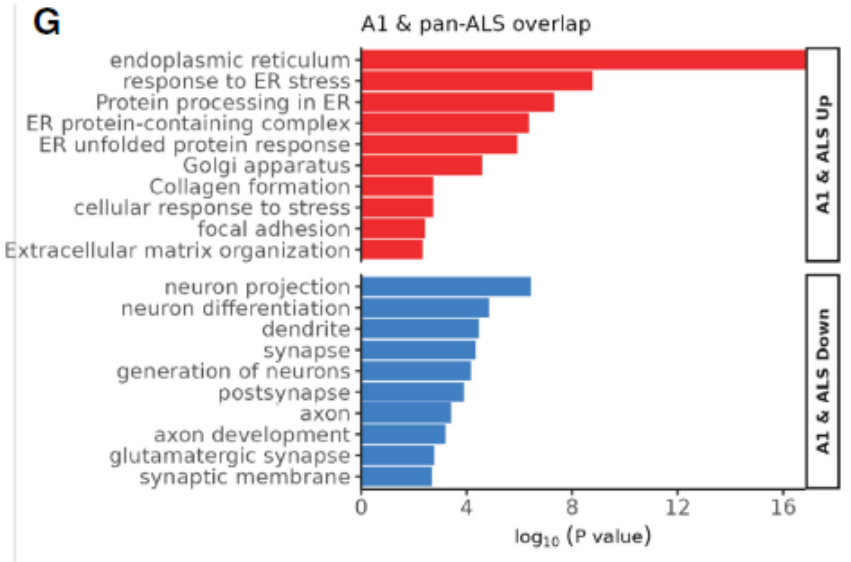
(Ziff et al, 2022)

Esclerose lateral amiotrófica: mecanismos celulares

Alterações astrocitárias na ELA: expressão do fenótipo A1



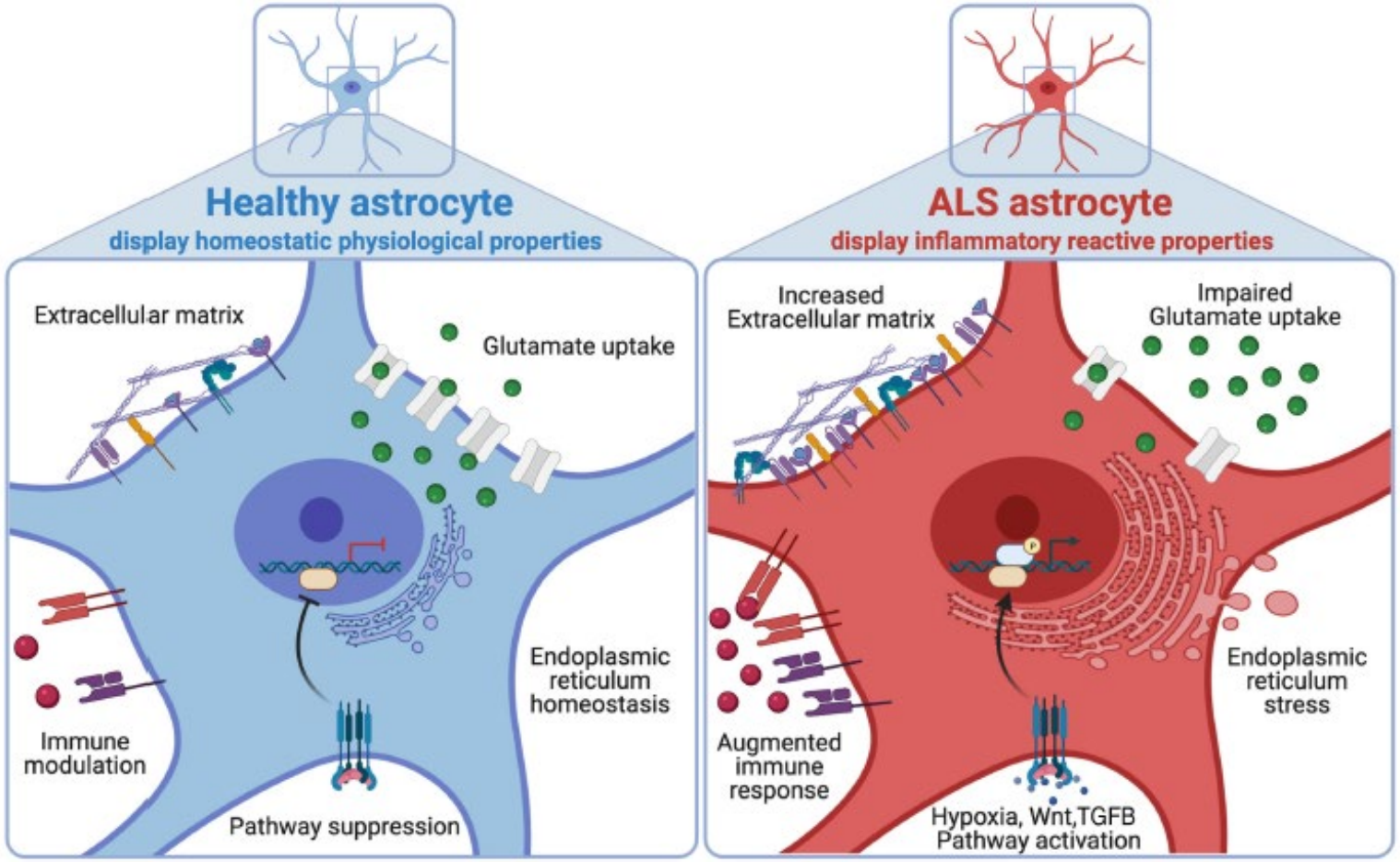




(Ziff et al, 2022)

Esclerose lateral amiotrófica: perspectivas terapêuticas

Qual é o impacto da modulação da reatividade astrocitária na ELA?

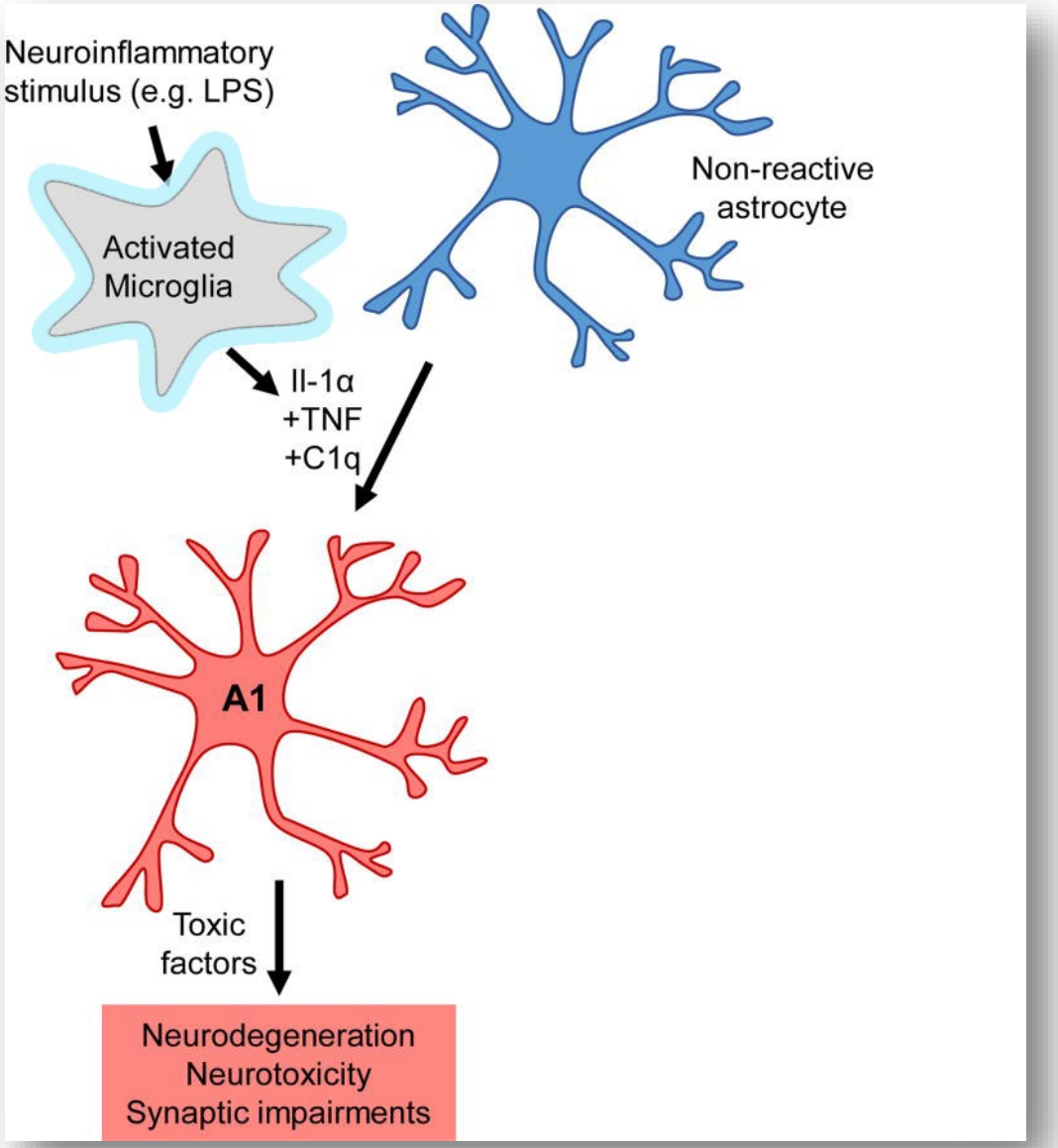


↓ Funções de suporte

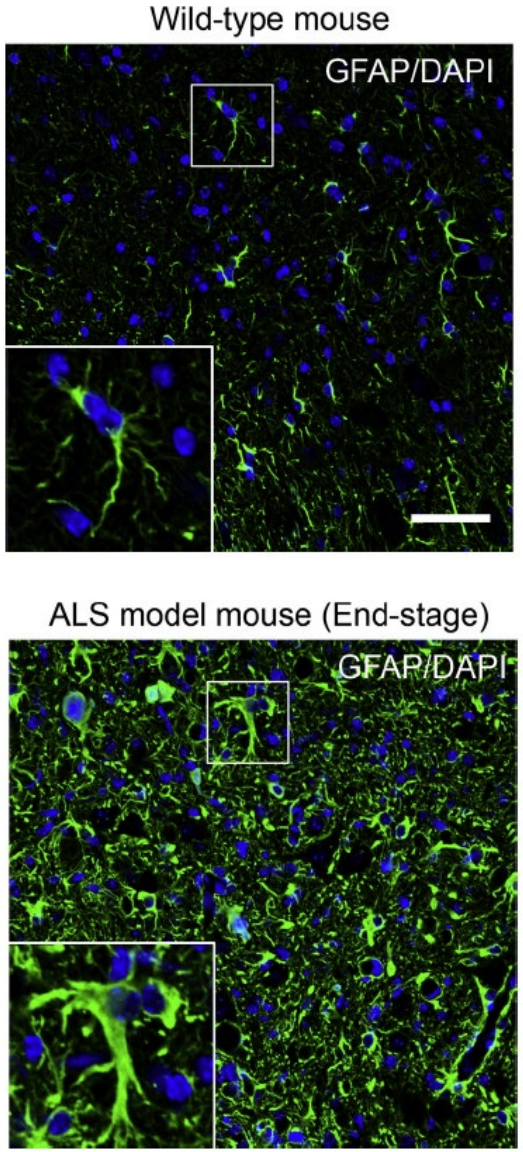
↑ Genes inflamatórios reativos

(Ziff et al, 2022)

Esclerose lateral amiotrófica: perspectivas terapêuticas

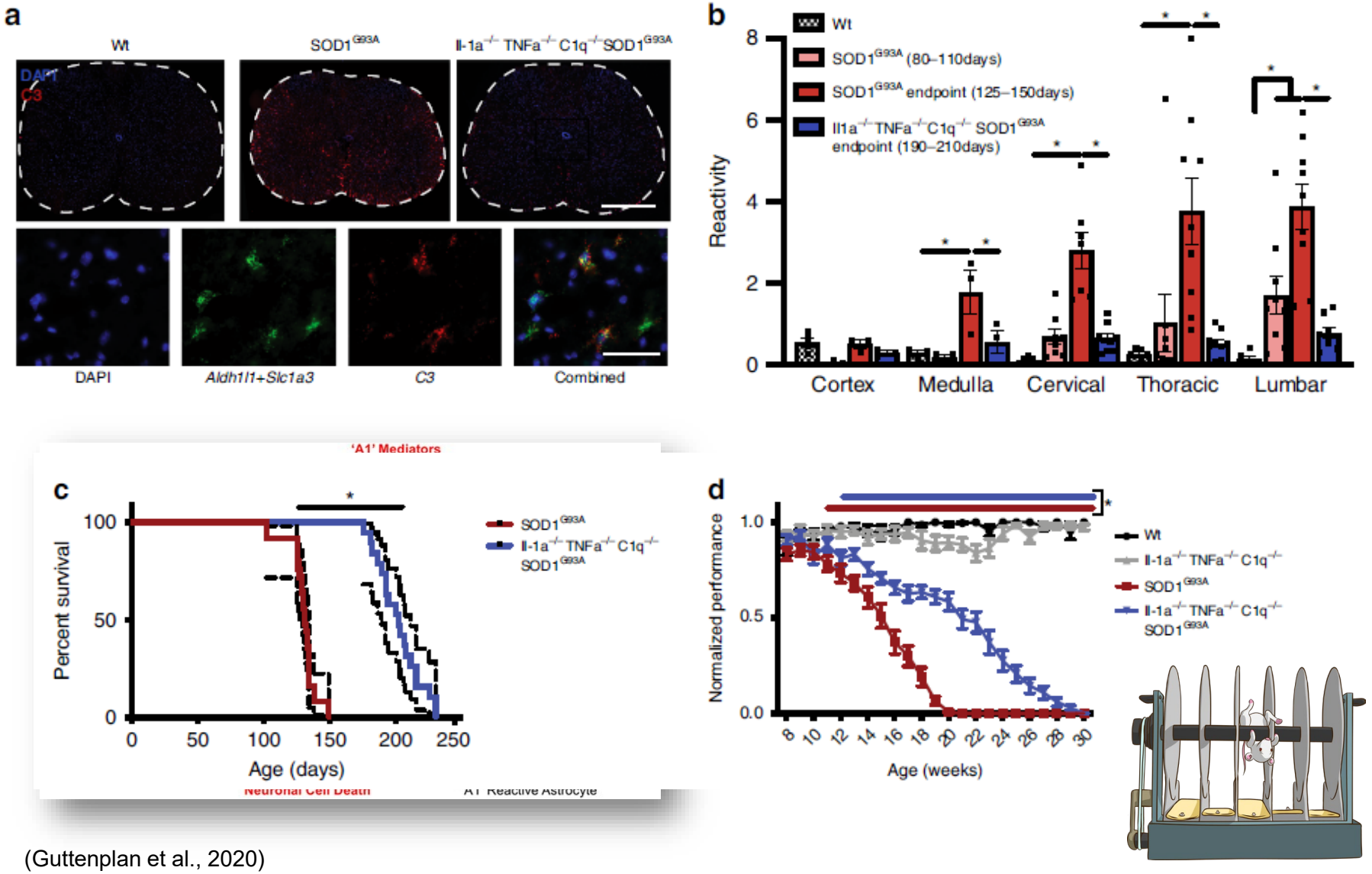


(Adaptado de Baldwin and Eroglu, 2017)



(Yamanaka & Komine, 2018)

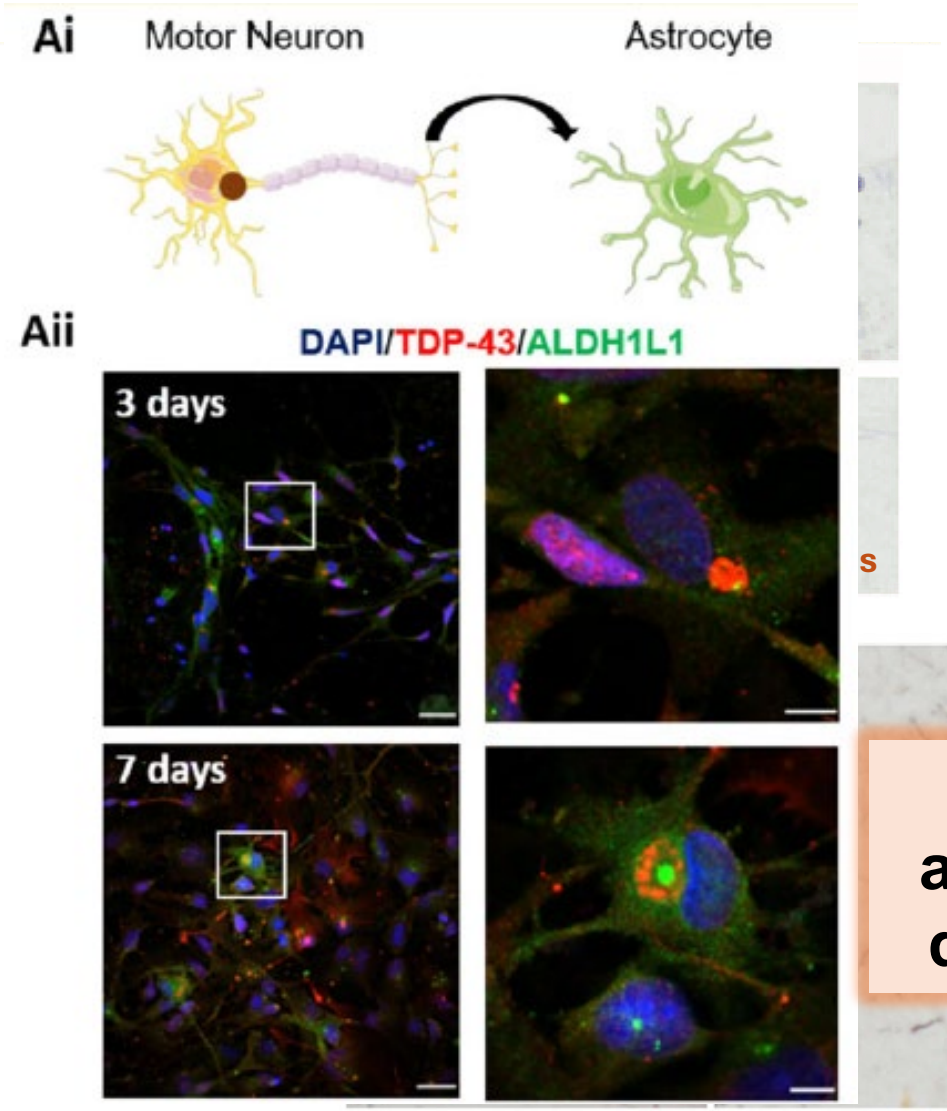
Esclerose lateral amiotrófica: perspectivas terapêuticas



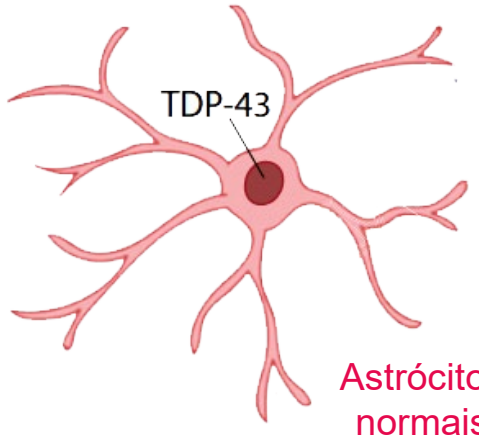
(Guttenplan et al., 2020)

Esclerose lateral amiotrófica: perspectivas terapêuticas

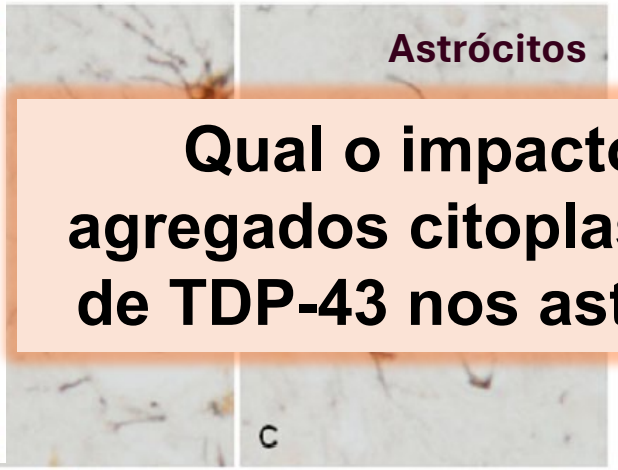
Inclusões citoplasmáticas de TDP-43 em células não-neuronais



(Smethurst et al., 2020)



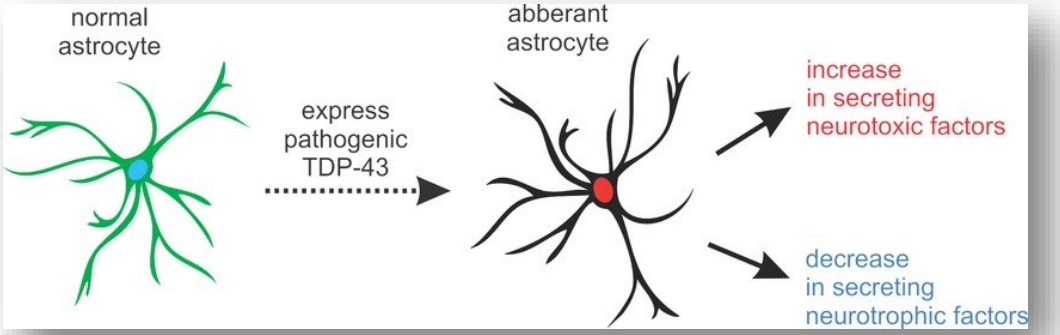
Astrócitos normais



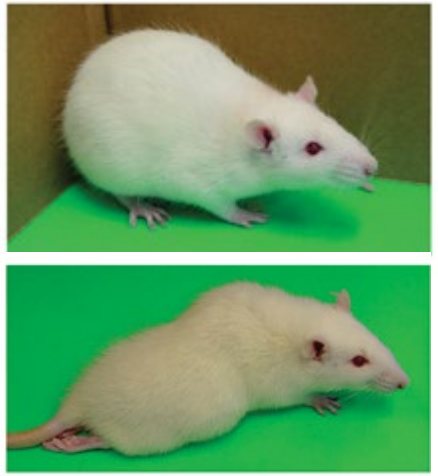
Qual o impacto dos agregados citoplasmáticos de TDP-43 nos astrócitos?

(Philips et al., 2013; Ferrer et al., 2021)

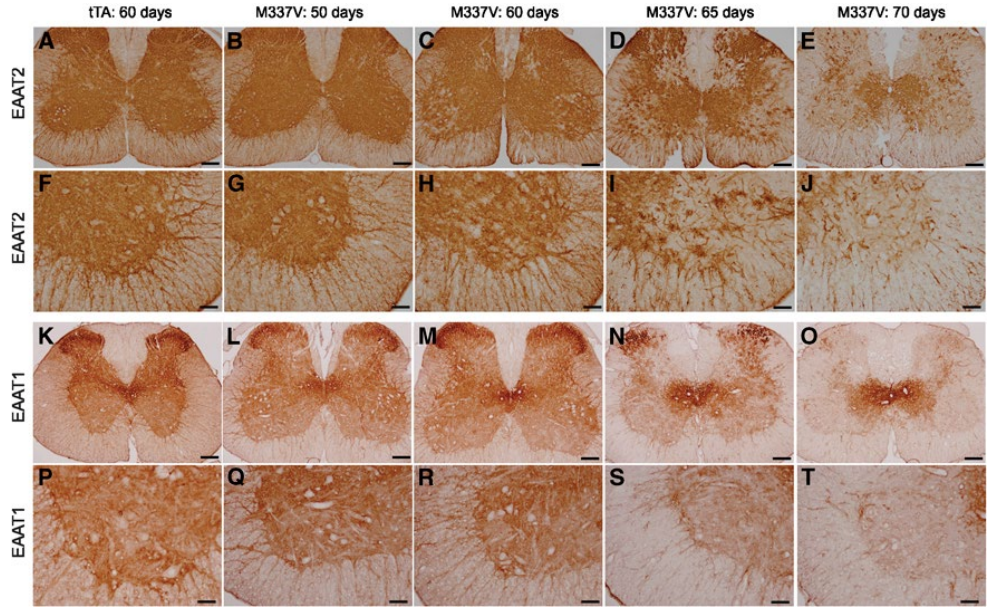
Esclerose lateral amiotrófica: perspectivas terapêuticas



Paralisia progressiva



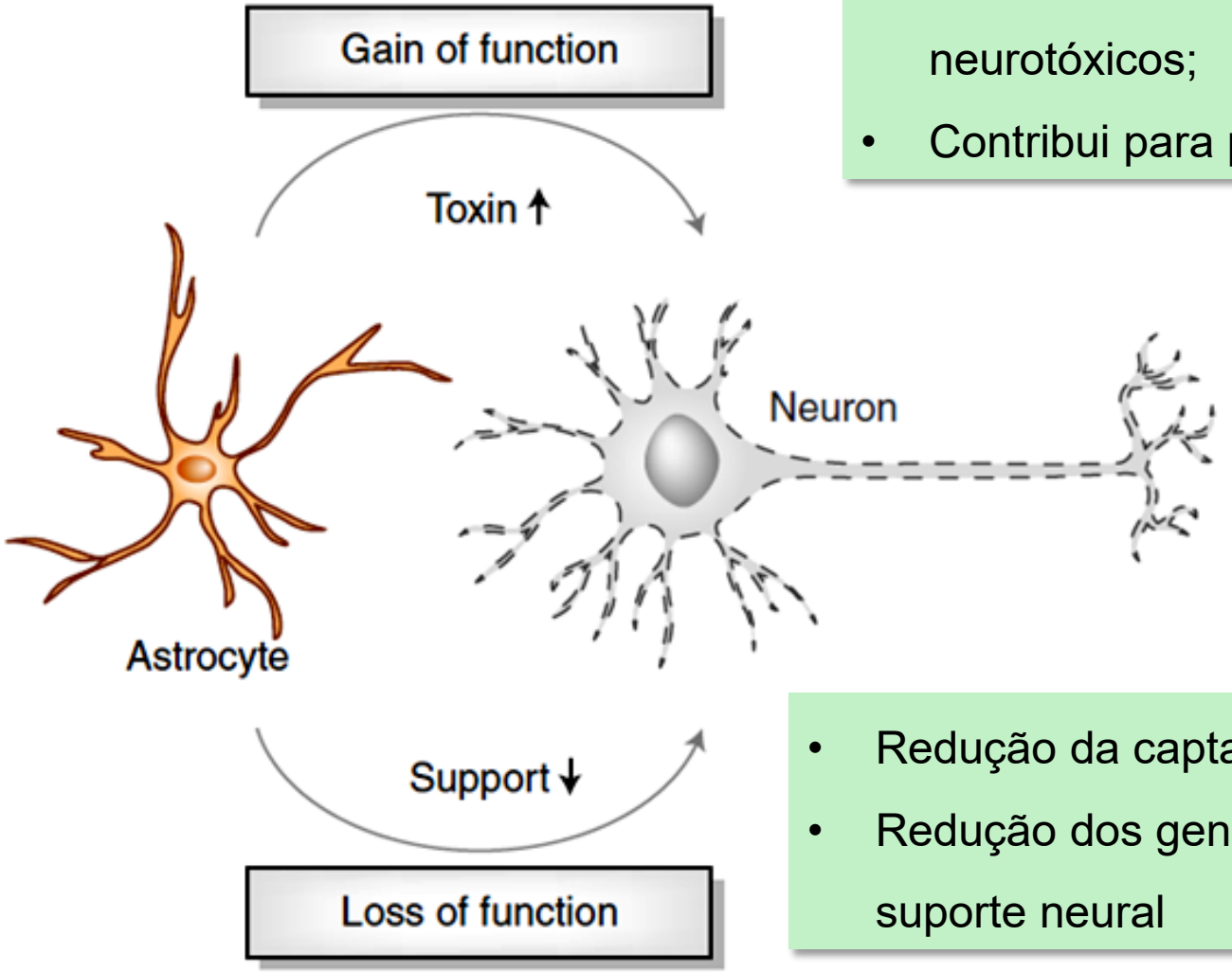
Depleção progressiva dos transportadores de glutamato



- ↑ Secreção de citocitas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNF-α);
- Alteração do perfil de expressão gênica;
- Disfunções mitocondriais nos neurônios;
- Ativação microglial;
- Desnervação dos músculos esqueléticos e paralisia progressiva;
- ↓ EAAT1 e EAAT2 na medula espinhal.

(Huang et al., 2014; Tong et al., 2013)

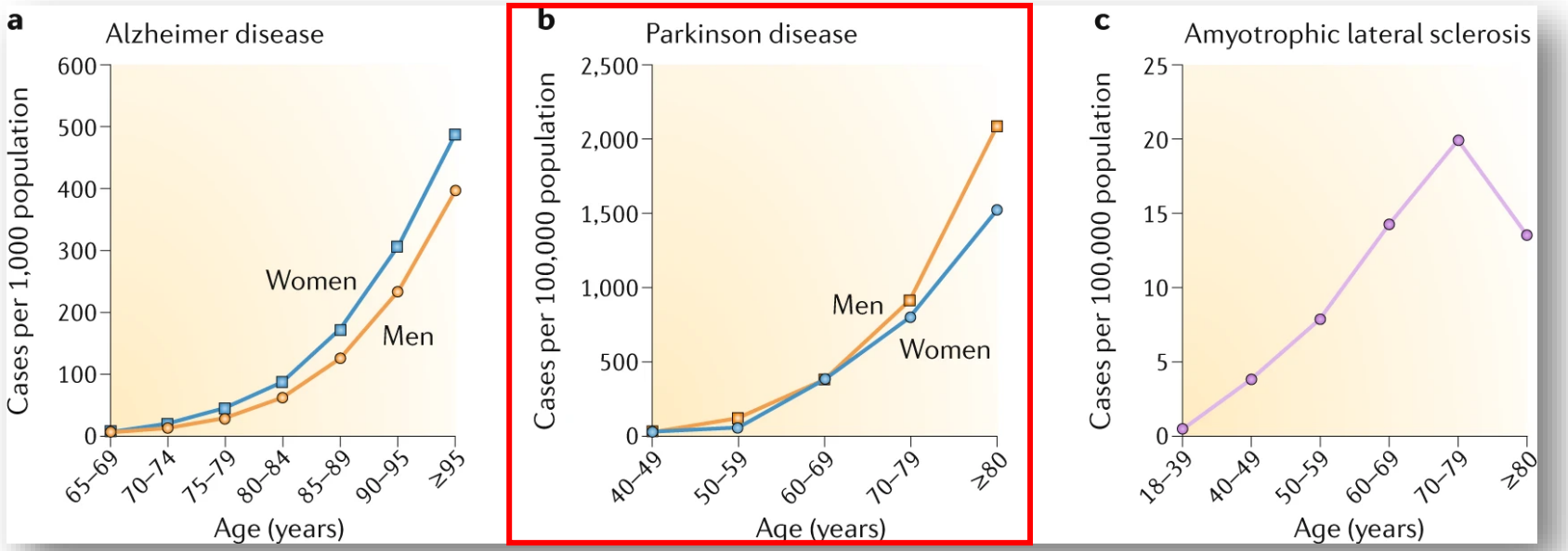
Esclerose lateral amiotrófica: perspectivas terapêuticas



- Aumento na expressão de fatores neurotóxicos;
- Contribui para progressão da ELA.

- Redução da captação de glutamato;
- Redução dos genes relacionados ao suporte neural

Doença de Parkinson



(Hou et al., *Nat Rev Neurol.* 2019)

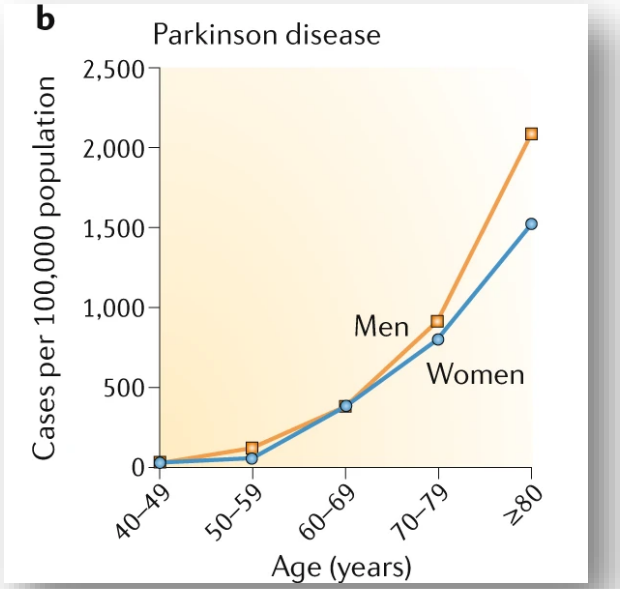
incidência aumenta de 5-10 vezes de 60-90 anos

↓

Envelhecimento é o principal fator de risco

- **2ª doença neurodegenerativa mais comum**
- 2-3% da população acima de 60 anos
- Afeta mais homens que mulheres

Doença de Parkinson

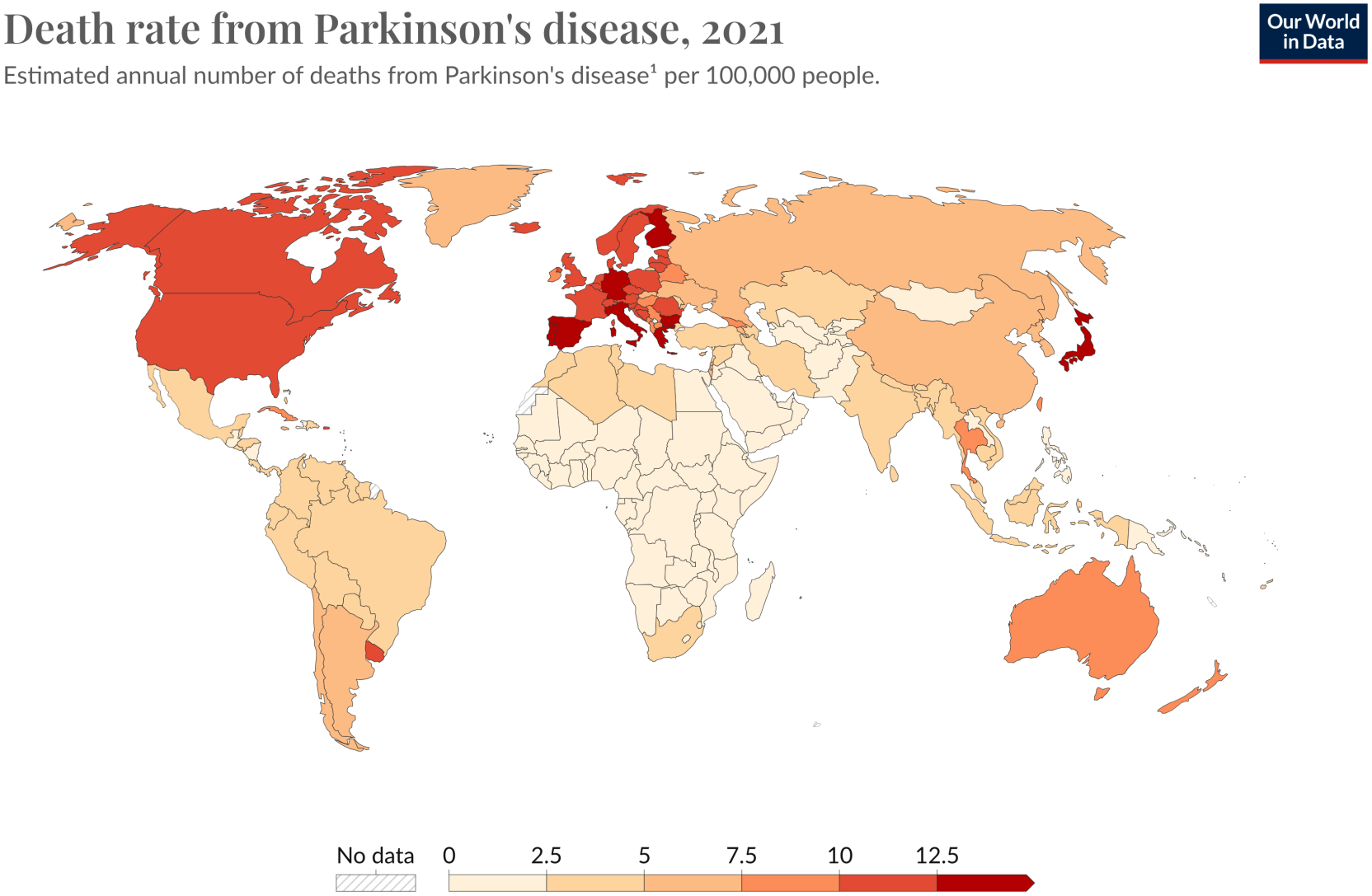


(Hou et al., *Nat Rev Neurol.* 2019)

Projeções de maior incidência acompanhando o **envelhecimento populacional**

↓

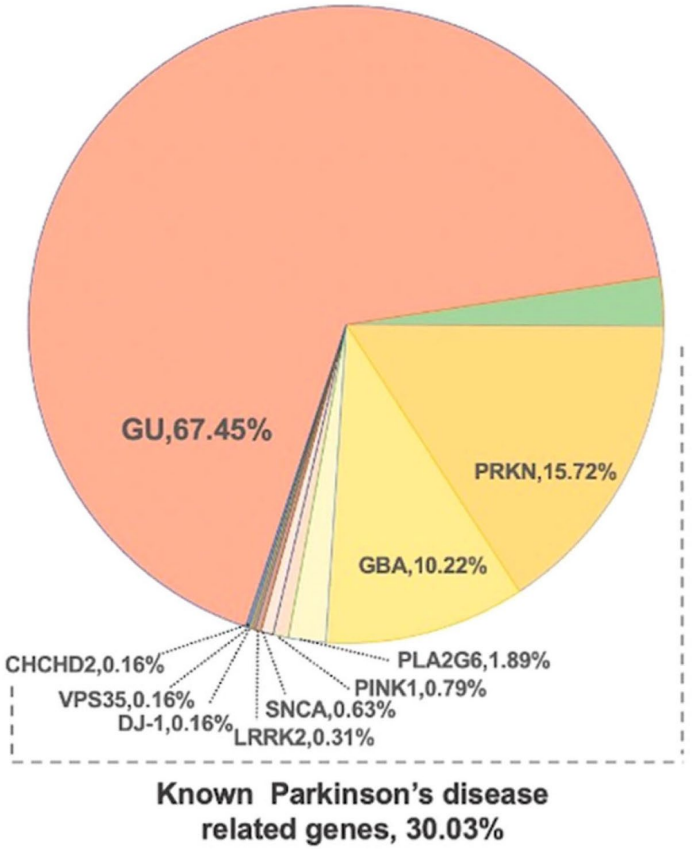
Altos custos para os sistemas de Saúde Pública

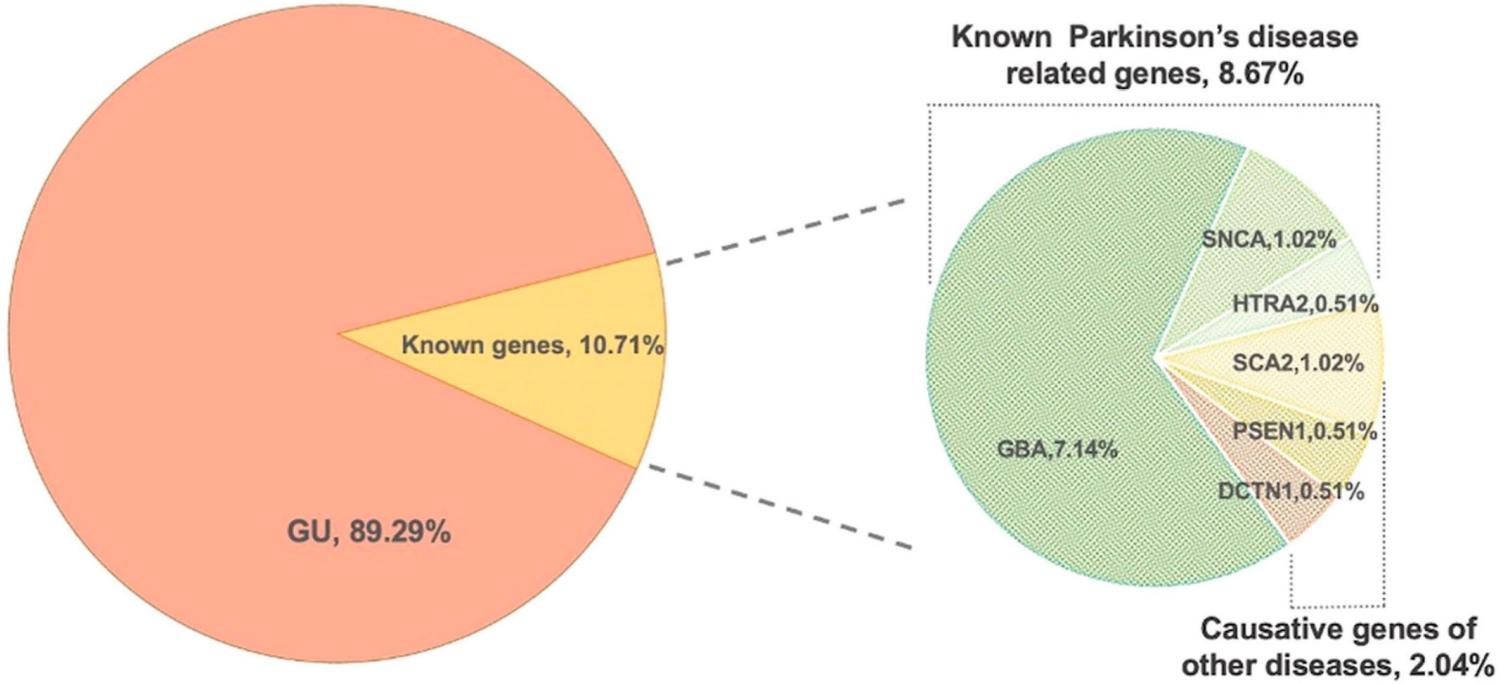


Doença de Parkinson: etiologia

Genética (5-10% dos casos)
Início precoce: antes dos 50 anos

Esporádica (>90% dos casos)
Início tardio: após os 60 anos





GBA: glicocerebrosidase
SNCA: alfa-sinucleína
PRKN: Parkina
PINK1: quinase mitocondrial

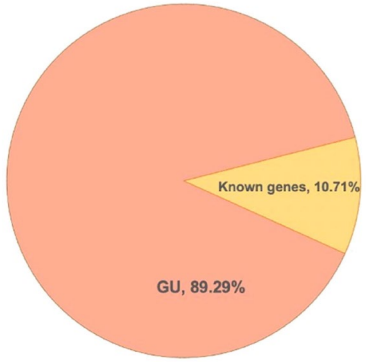
→ Desbalanço da homeostase proteica (proteostase)

*genetic undefined (GU)

(Sun et al., *NPJ Parkinsons Dis.* 2023)

Doença de Parkinson: etiologia

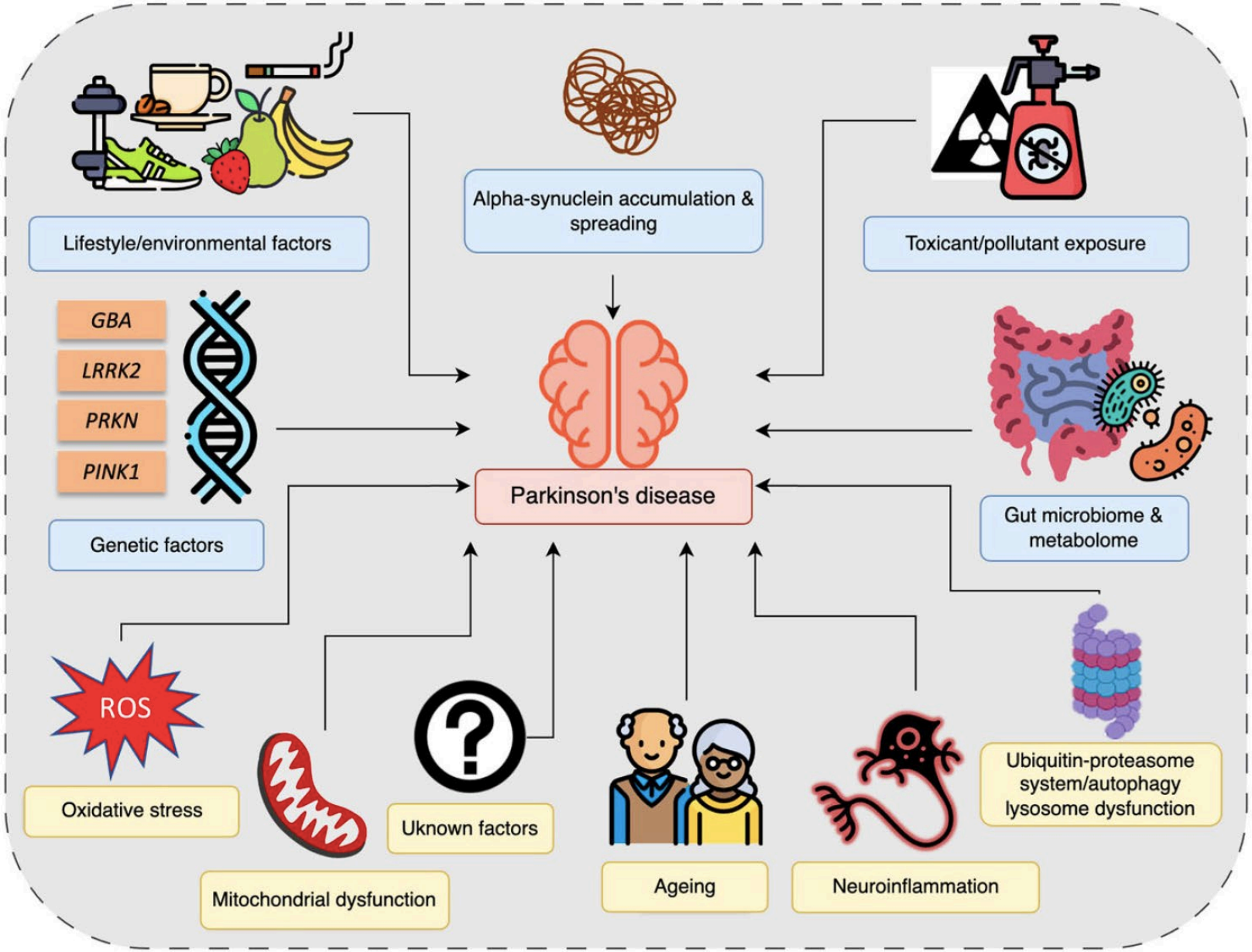
Esporádica



~90% genética indefinida

DP é uma doença heterogênea, que envolve uma combinação de fatores:

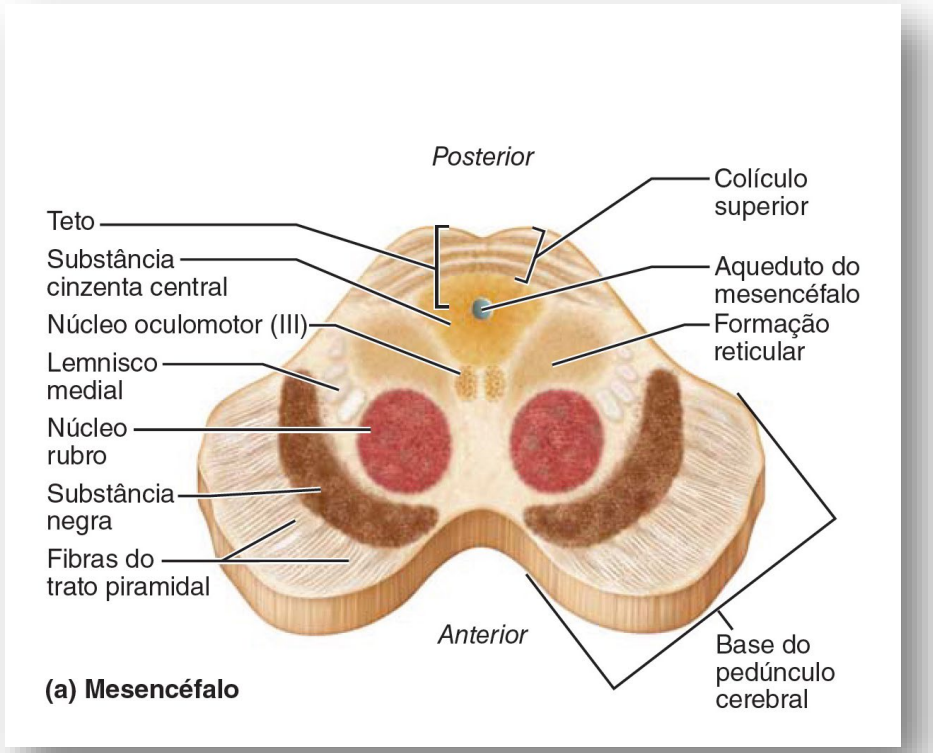
- **Genéticos**
- **Biológicos**
- **Ambientais**
- **Estilo de vida**



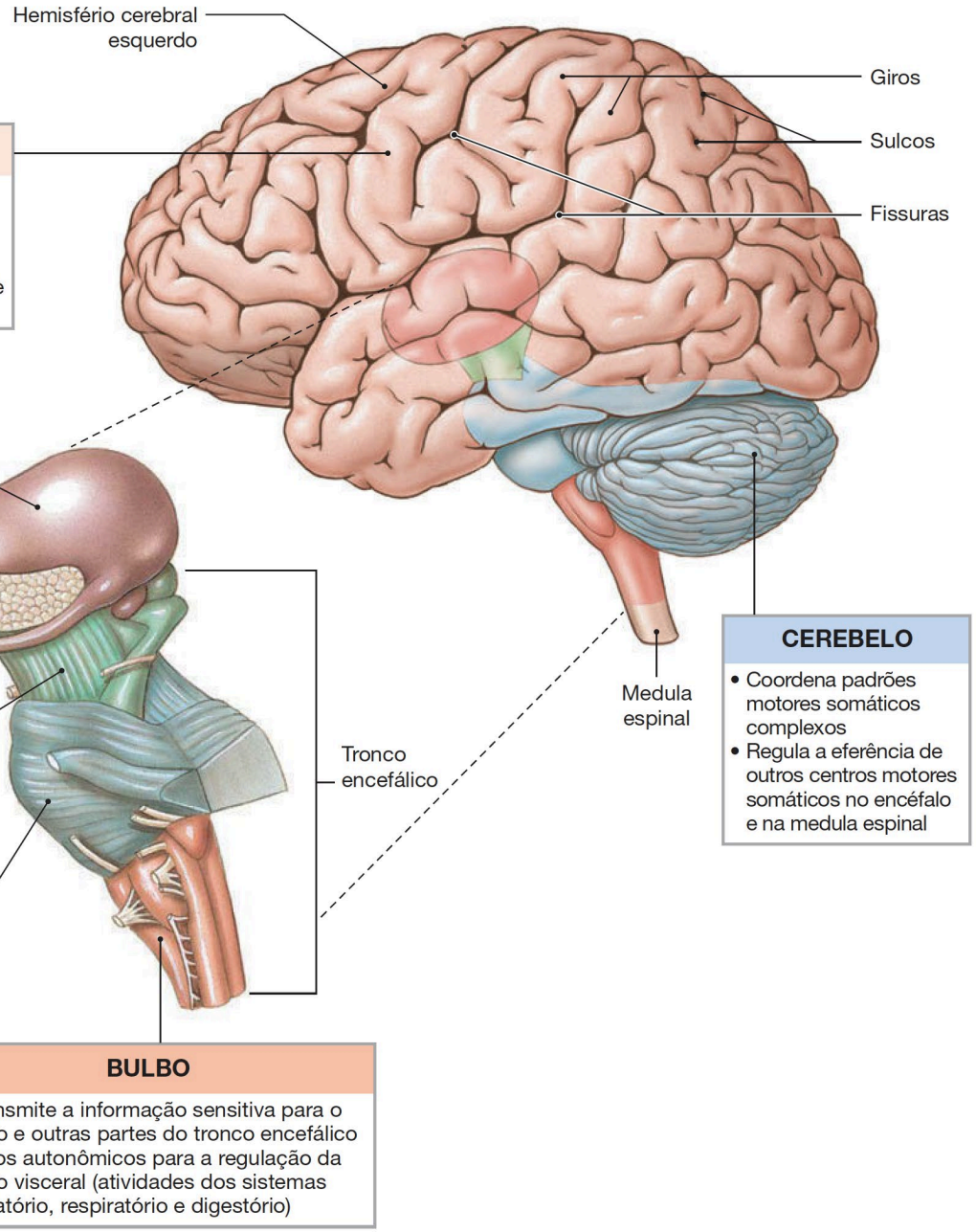
(Müller-Nedebock et al., *NPJ Parkinsons Dis*. 2023)

Doença de Parkinson: bases morfológicas

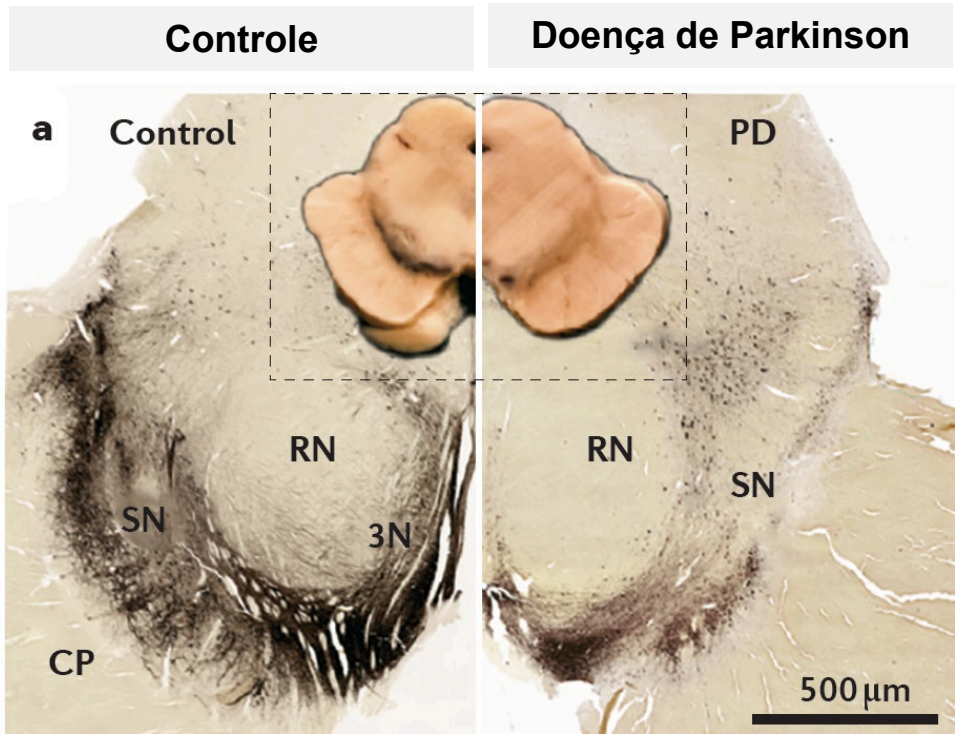
Principais divisões do encéfalo e o mesencéfalo



(Anatomia Humana 6ª ed. Martini, Timmons e Tallitsch;
Anatomia Humana 7ª ed. Marieb, Wilhelm e Mallatt)



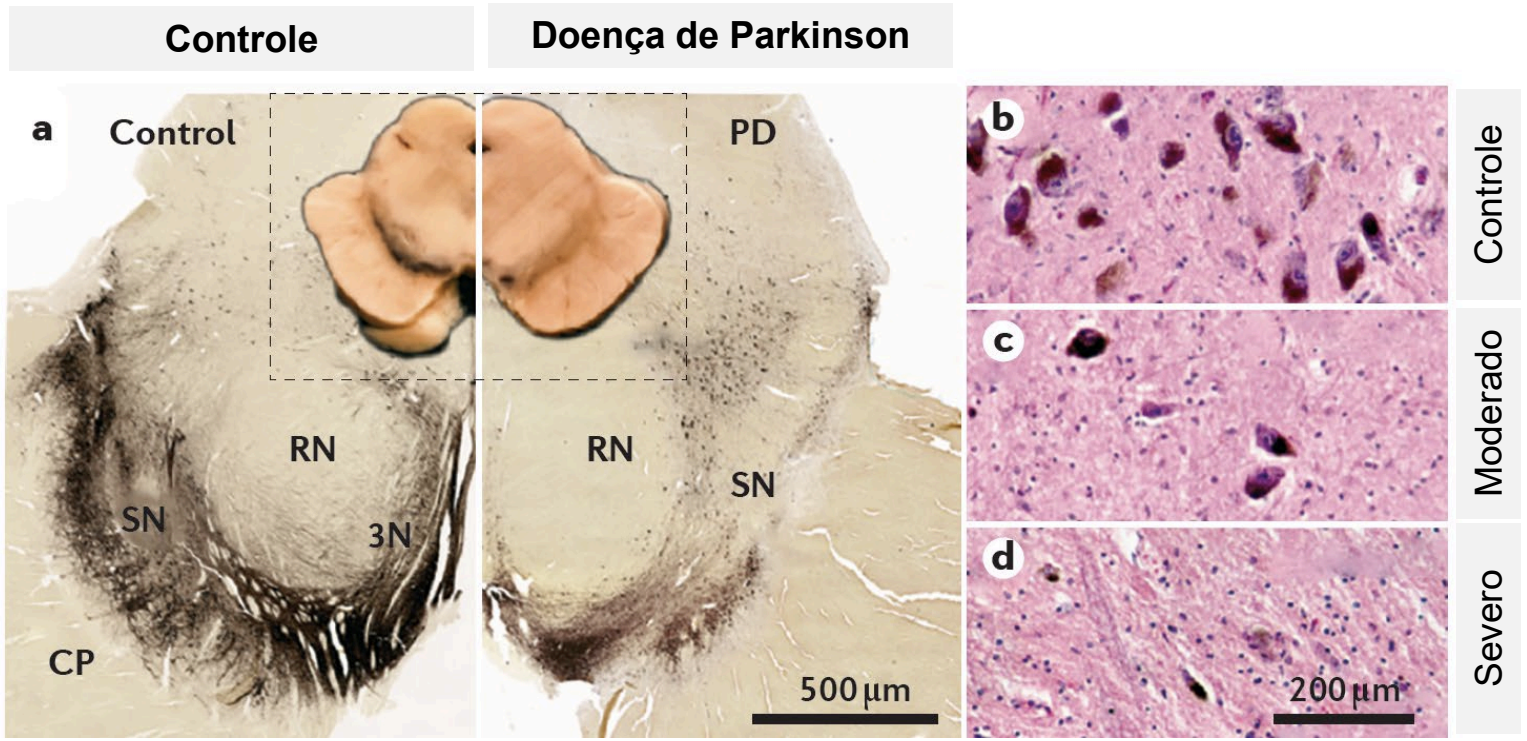
Doença de Parkinson: bases morfológicas



Despigmentação da substância negra

(Poewe et al., *Nat Rev Dis Primers.* 2017)

Doença de Parkinson: bases morfológicas



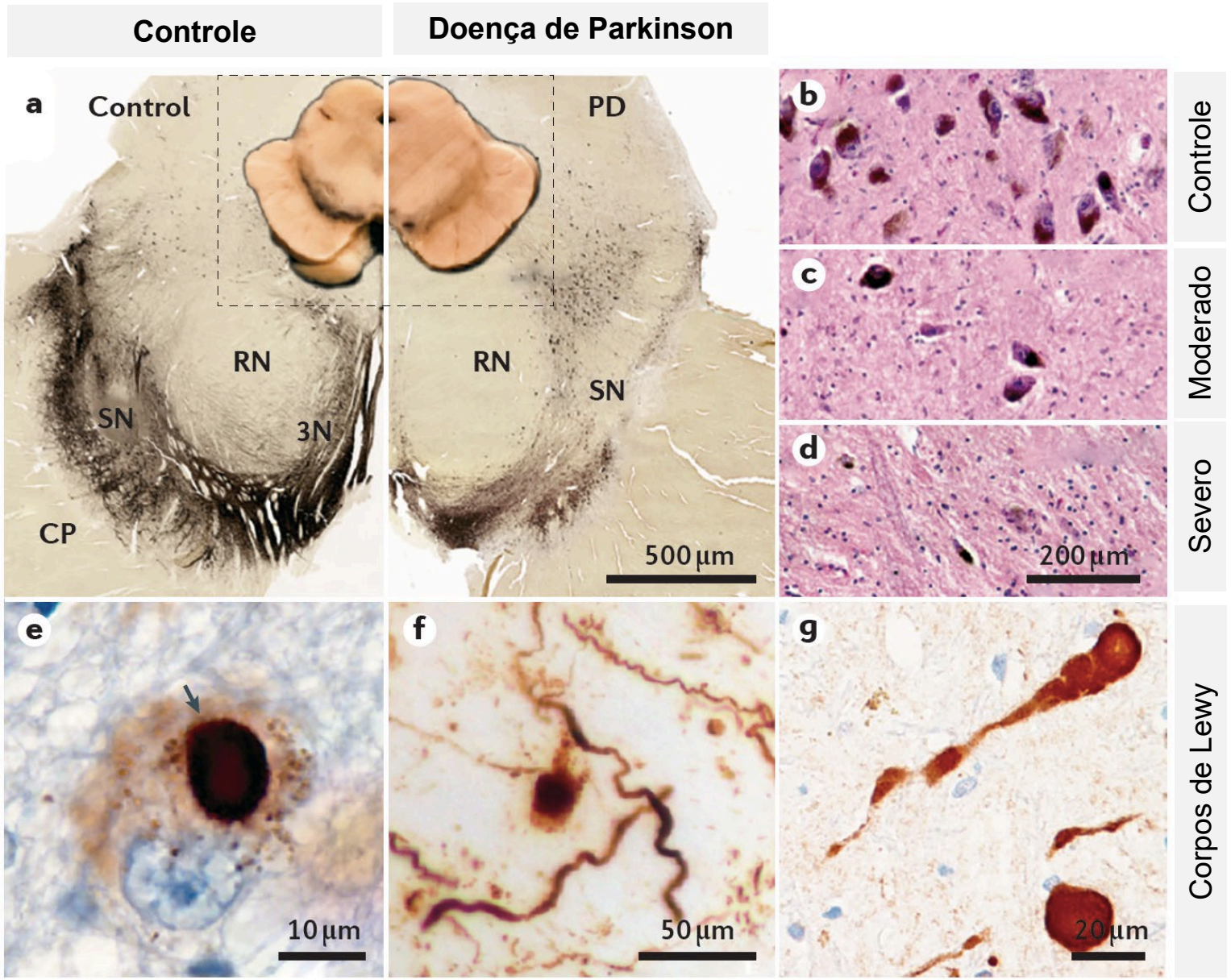
Despigmentação da substância negra

↓

Morte seletiva de **neurônios dopaminérgicos** na **substância negra *pars compacta* (SNpc)**

(Poewe et al., *Nat Rev Dis Primers.* 2017)

Doença de Parkinson: bases morfológicas



Despigmentação da substância negra

↓

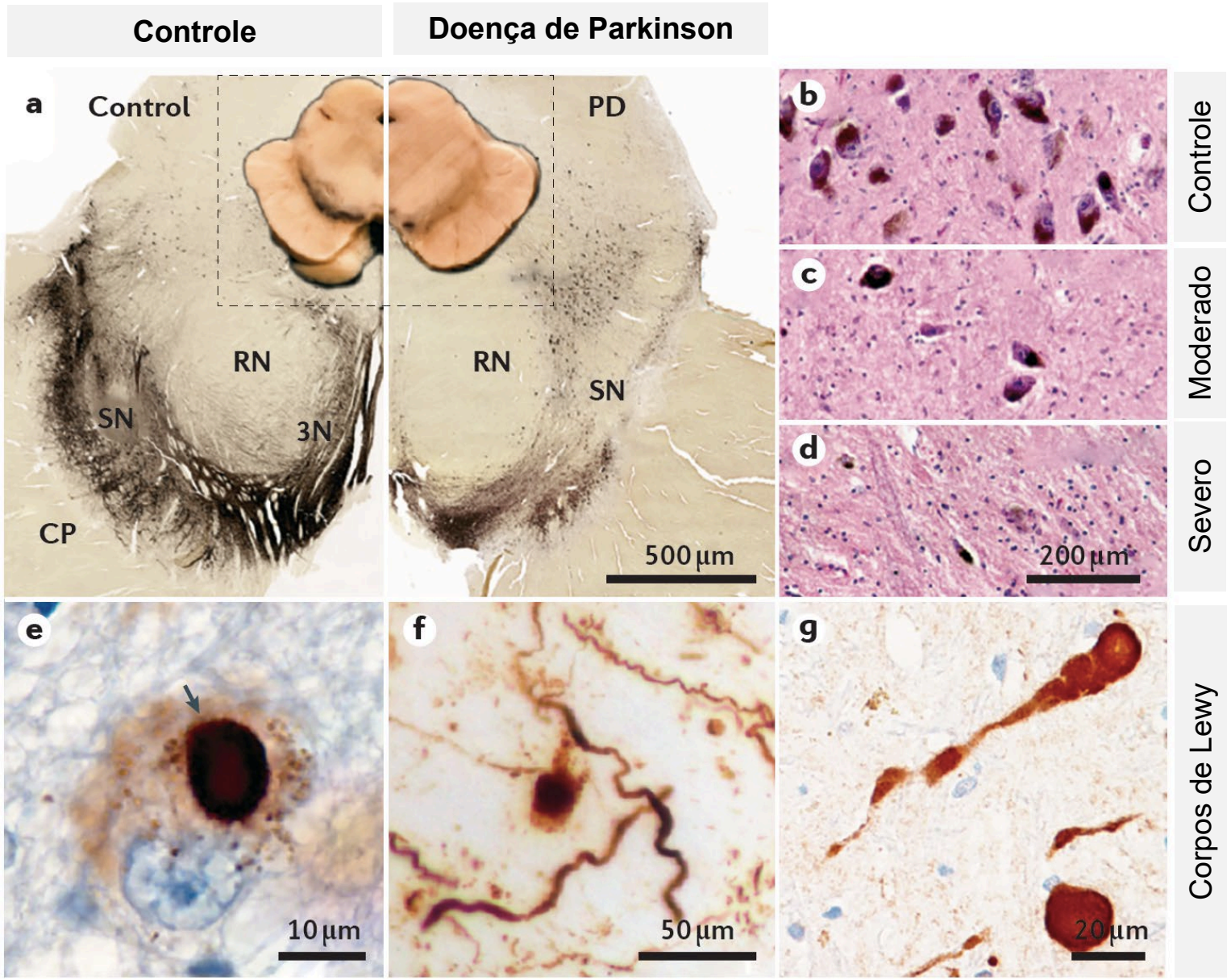
Morte seletiva de **neurônios dopaminérgicos** na **substância negra *pars compacta* (SNpc)**

↓

Acúmulo de agregados intracelulares da proteína α-sinucleína: **corpos de Lewy**

(Poewe et al., *Nat Rev Dis Primers.* 2017)

Doença de Parkinson: bases morfológicas



Despigmentação da substância negra

↓

Morte seletiva de **neurônios dopaminérgicos** na **substância negra *pars compacta* (SNpc)**

↓

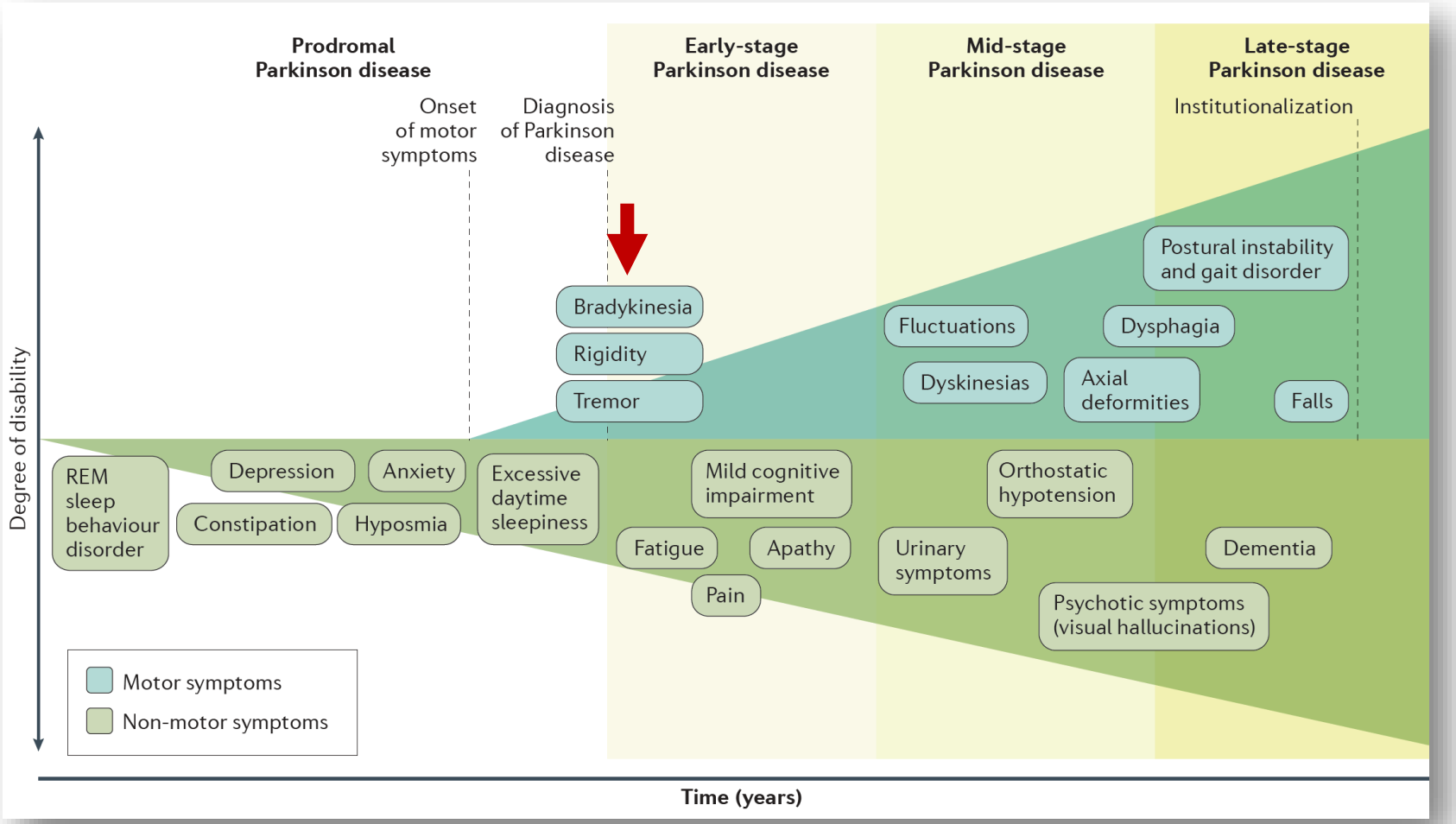
Acúmulo de agregados intracelulares da proteína α-sinucleína: **corpos de Lewy**

(Poewe et al., *Nat Rev Dis Primers.* 2017)

Doença de Parkinson: bases morfológicas e sintomas

Ilustração:Shutterstock.com (adaptado)

Sintomas motores: **perda de ~40-60% dos neurônios dopaminérgicos**, associada a uma **redução do nível de dopamina** no estriado

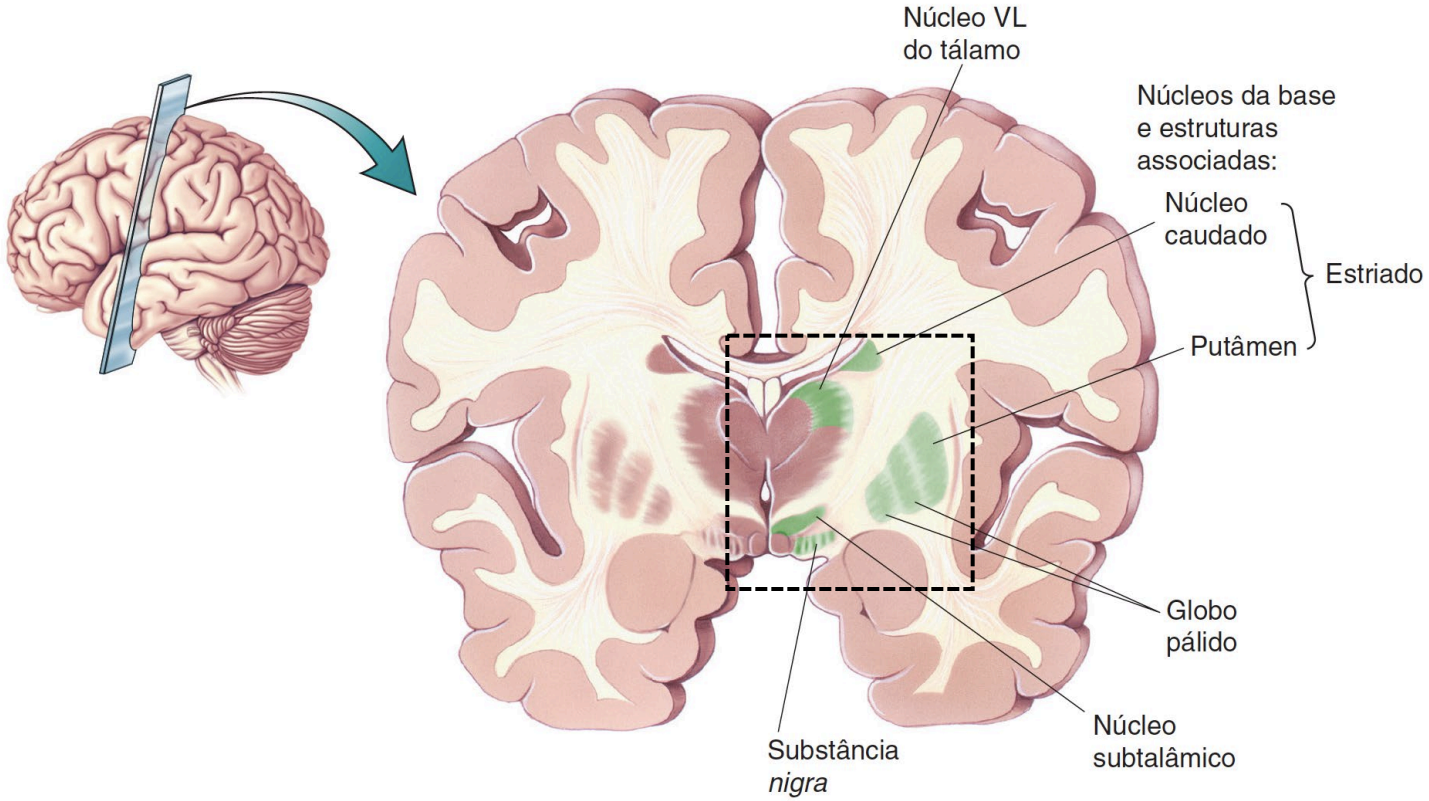


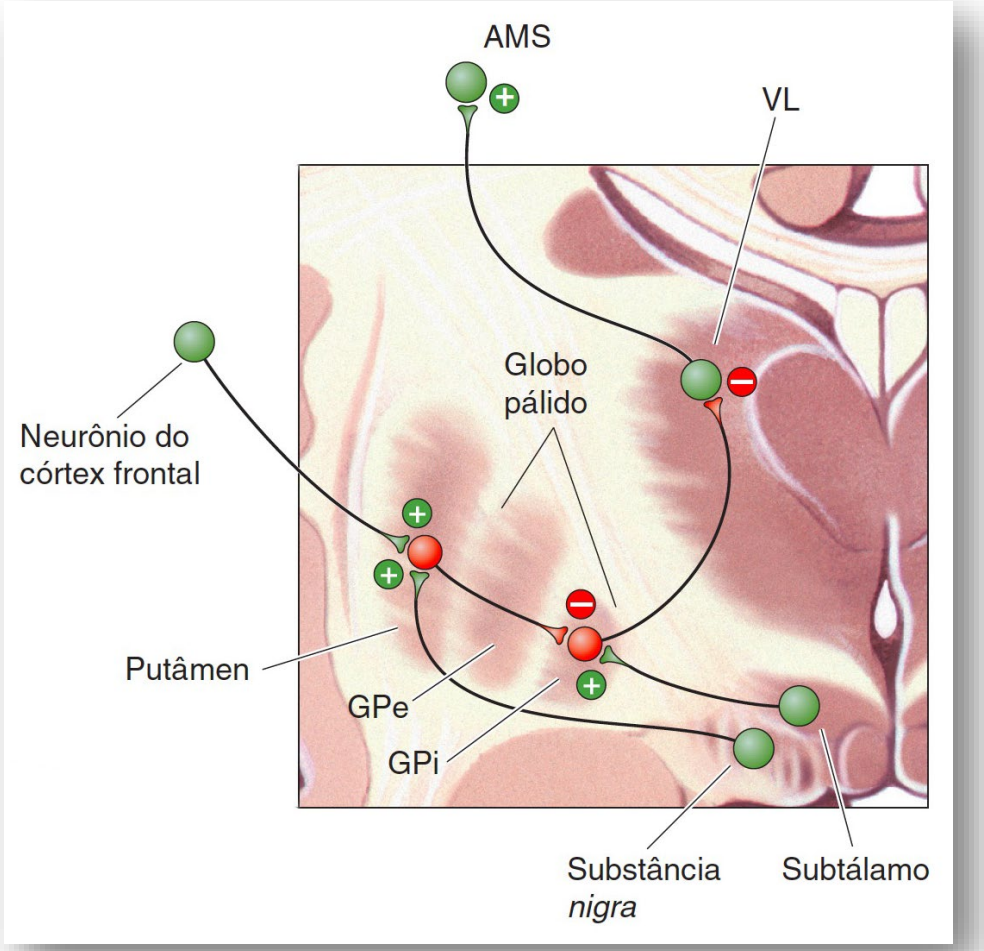
(Poewe et al., *Nat Rev Dis Primers.* 2017)

Doença de Parkinson: bases morfológicas e sintomas

Por que os sintomas da DP são motores? Qual é o papel da dopamina?

Os núcleos da base e estruturas associadas:
trato nigroestriatal e o controle da motricidade

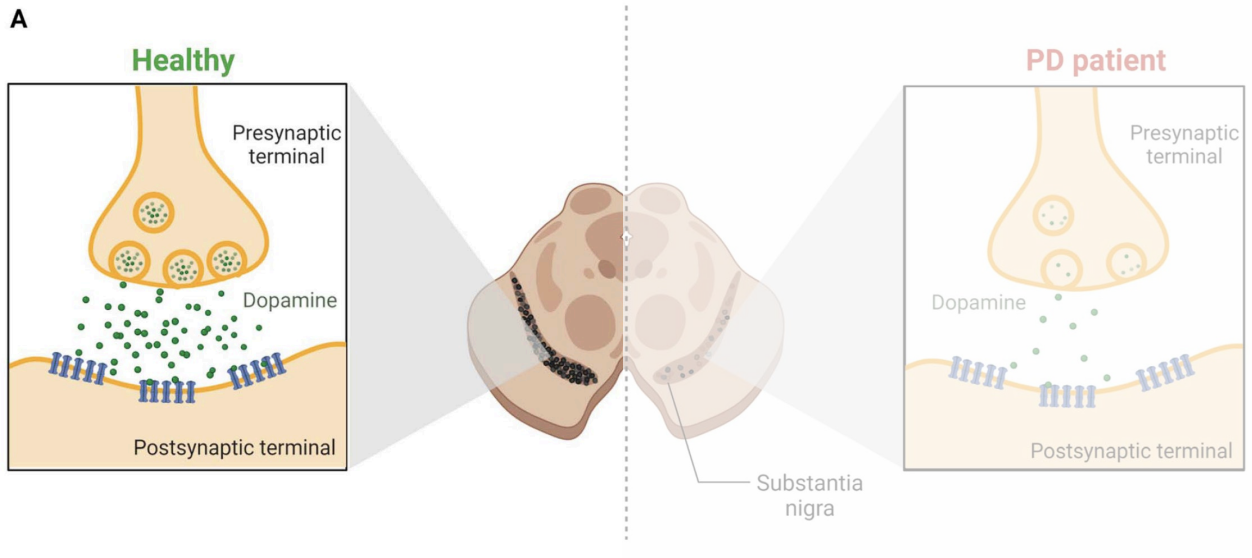




(Neurociências 4ª ed. Bear, Connors e Paradiso)

Doença de Parkinson: bases morfológicas e sintomas

Por que os sintomas da DP são motores? Qual é o papel da dopamina?



Via direta

Via indireta

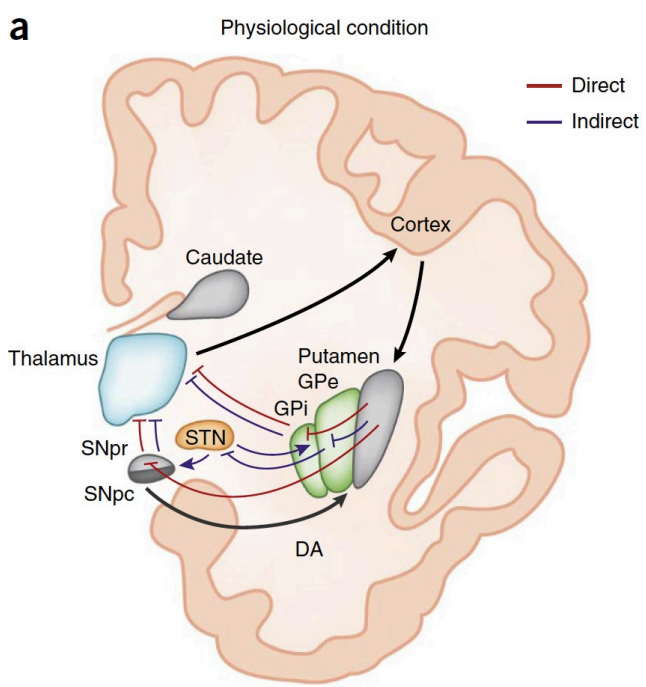
Dopamina

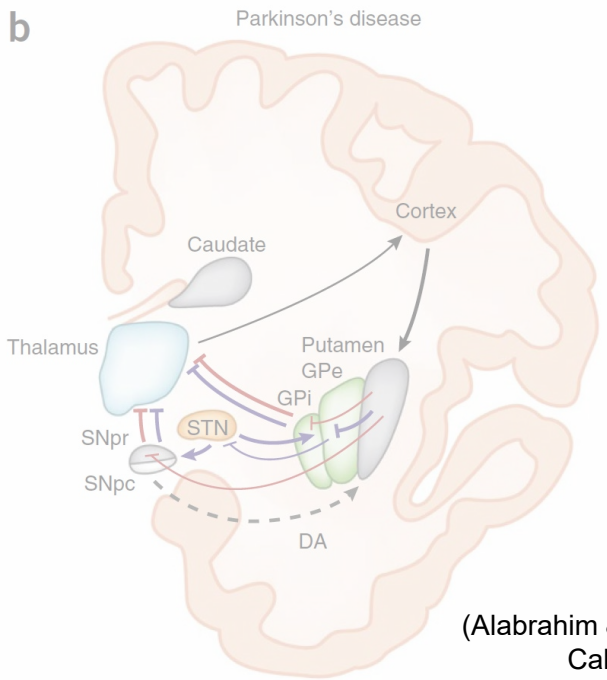
Facilita os movimentos voluntários

Receptores D1

Inibe os movimentos indesejados

Receptores D2

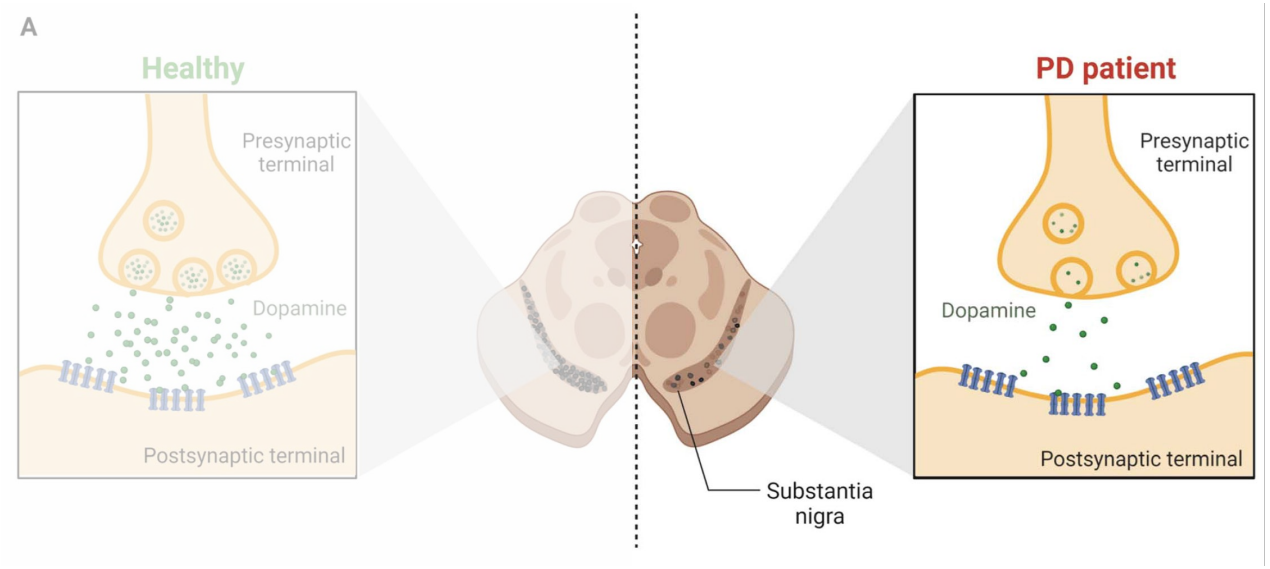




(Alabrahim & Azzazy, *Nanoscale Adv.*, 2022; Calabresi et al., *Nat Neurosci.* 2014)

Doença de Parkinson: bases morfológicas e sintomas

Por que os sintomas da DP são motores? Qual é o papel da dopamina?



Via direta

Via indireta

Dopamina

Facilita os movimentos voluntários

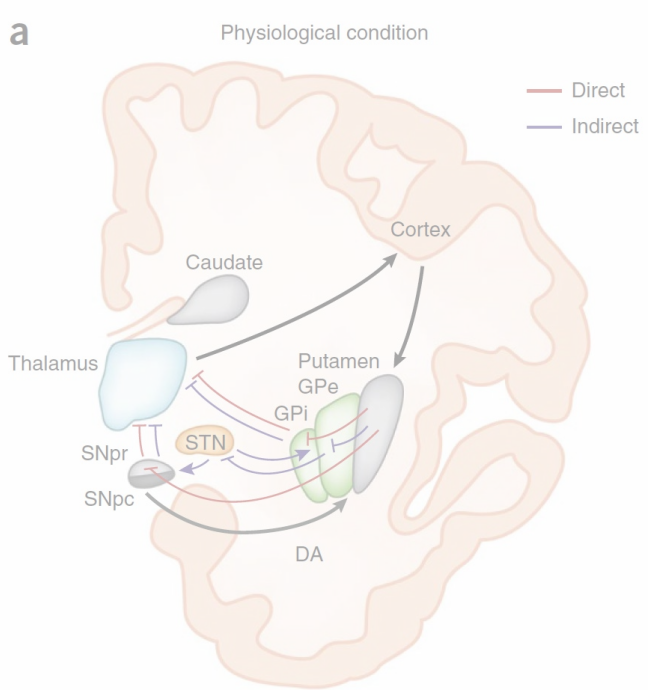
Inibe os movimentos indesejados

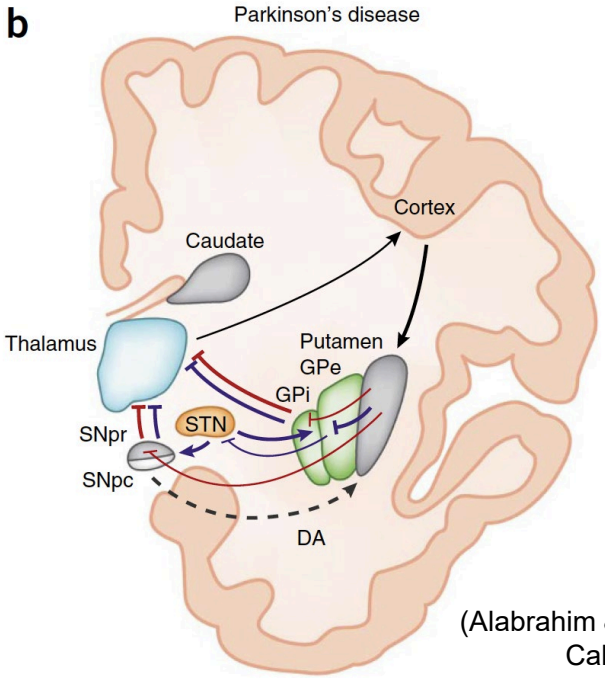
Receptores D1

Receptores D2

Atividade reduzida, contribuindo para **bradicinesia**

Hiperatividade, contribuindo para **rigidez e tremores**

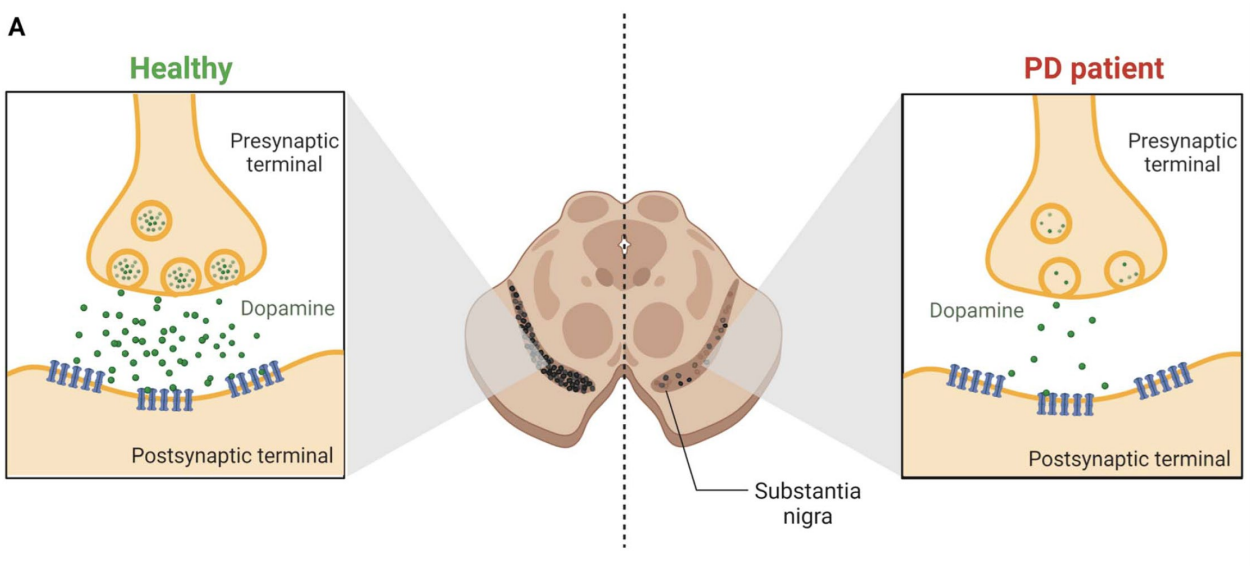




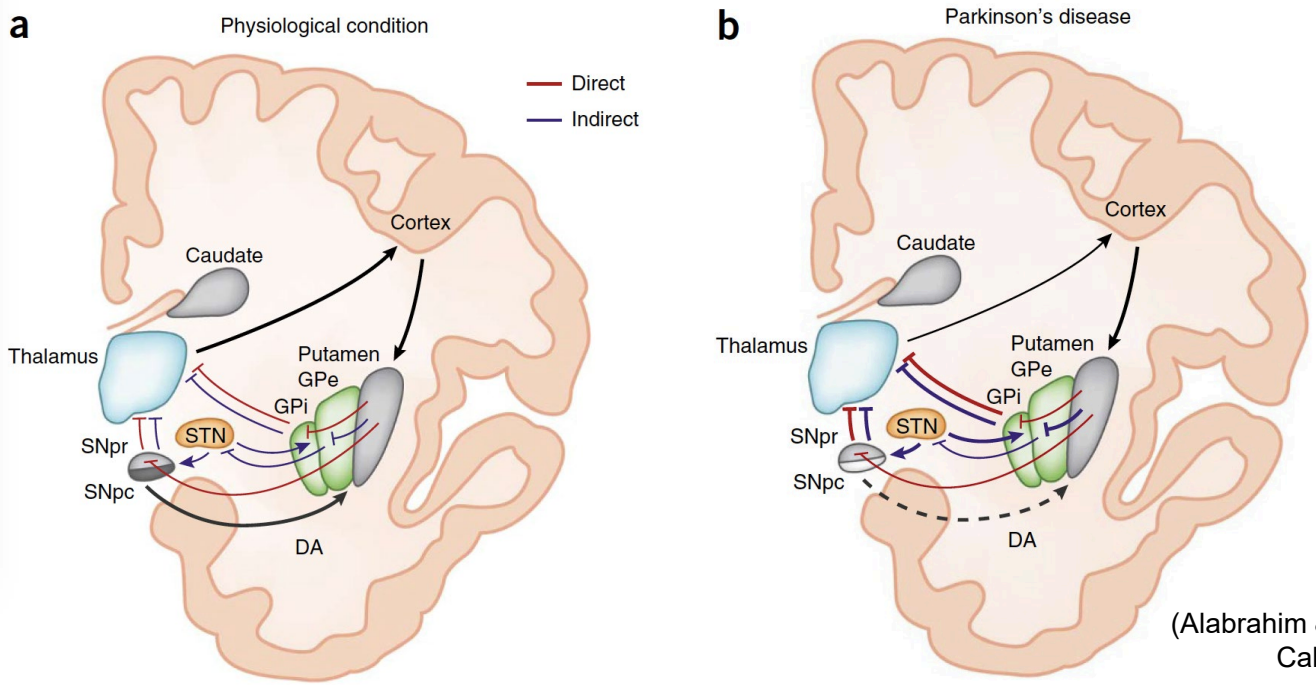
(Alabrahim & Azzazy, *Nanoscale Adv.*, 2022; Calabresi et al., *Nat Neurosci.* 2014)

Doença de Parkinson: bases morfológicas e neuroimagem

Por que os sintomas da DP são motores? Qual é o papel da dopamina?



(Adaptado de Blesa et al., *Nat Rev Neurosci.* 2022)

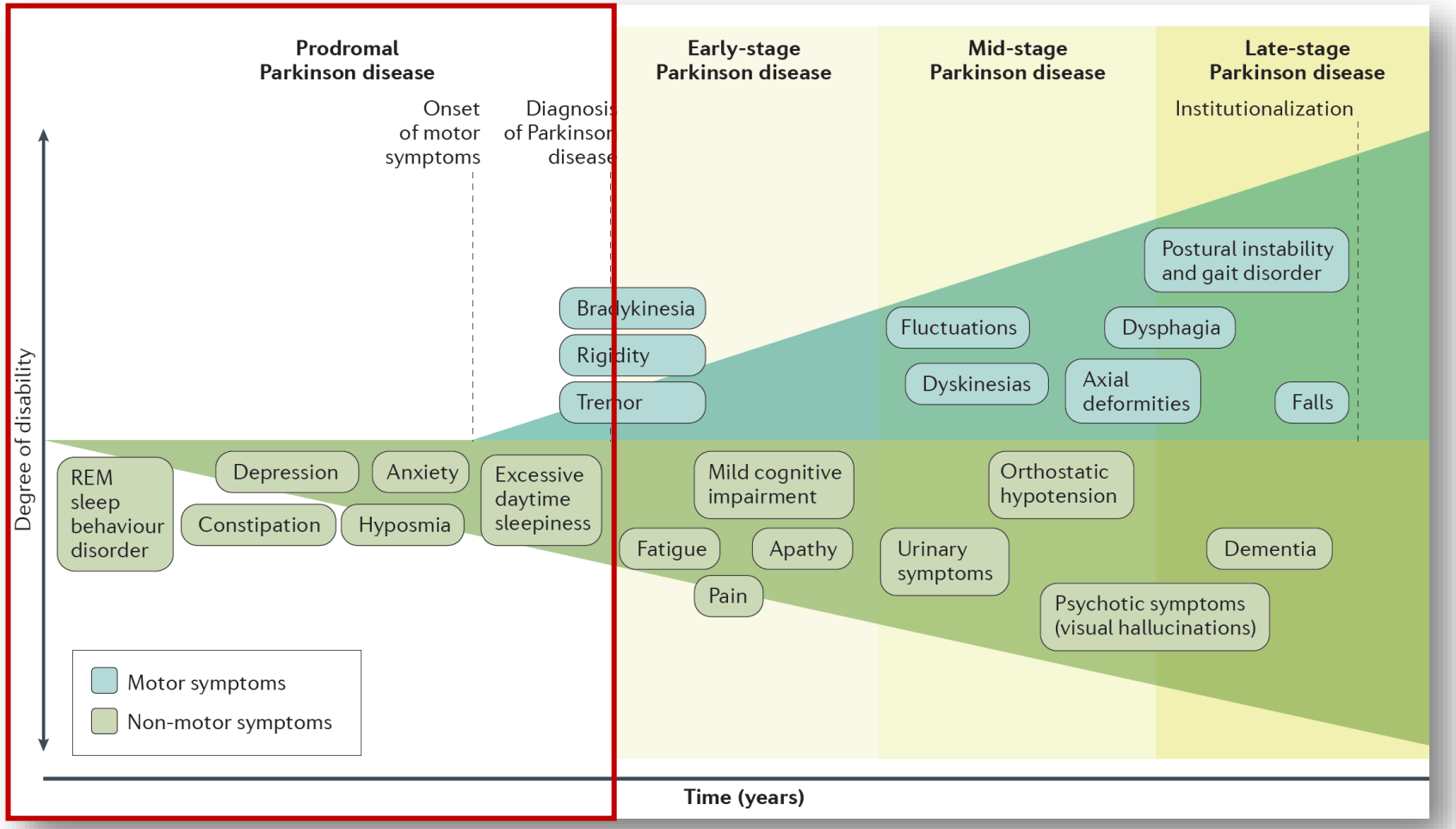


(Alabrahim & Azzazy, *Nanoscale Adv.*, 2022; Calabresi et al., *Nat Neurosci.* 2014)

Doença de Parkinson: manifestações clínicas

E quanto aos sintomas não motores da DP?

Fase pré-motora ou prodrômica da DP



(Poewe et al., *Nat Rev Dis Primers.* 2017)

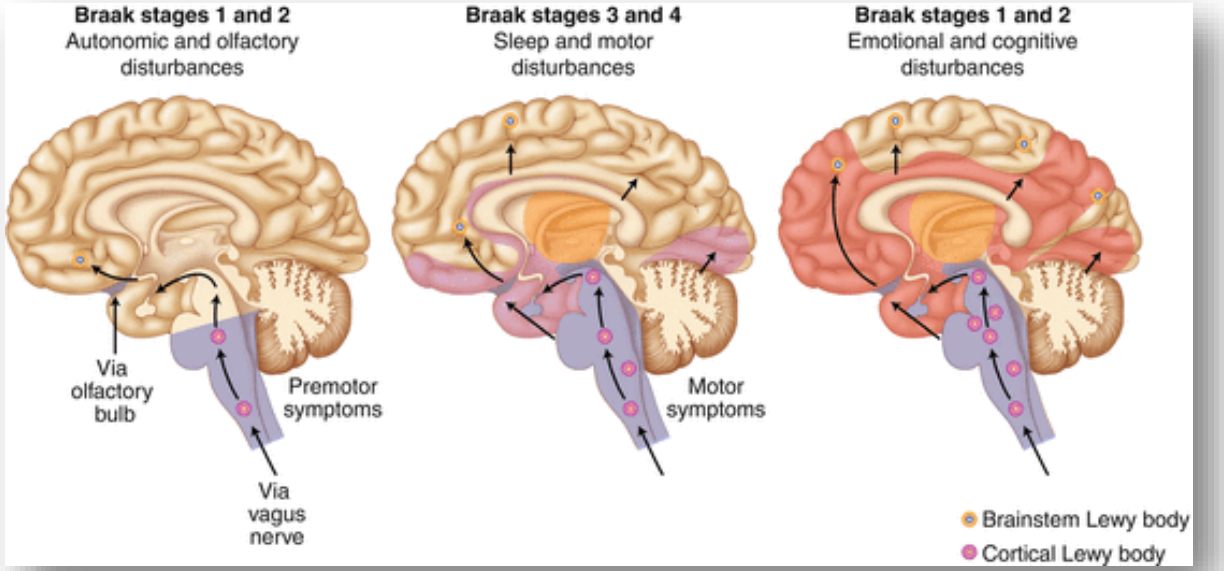
Prodromal PD

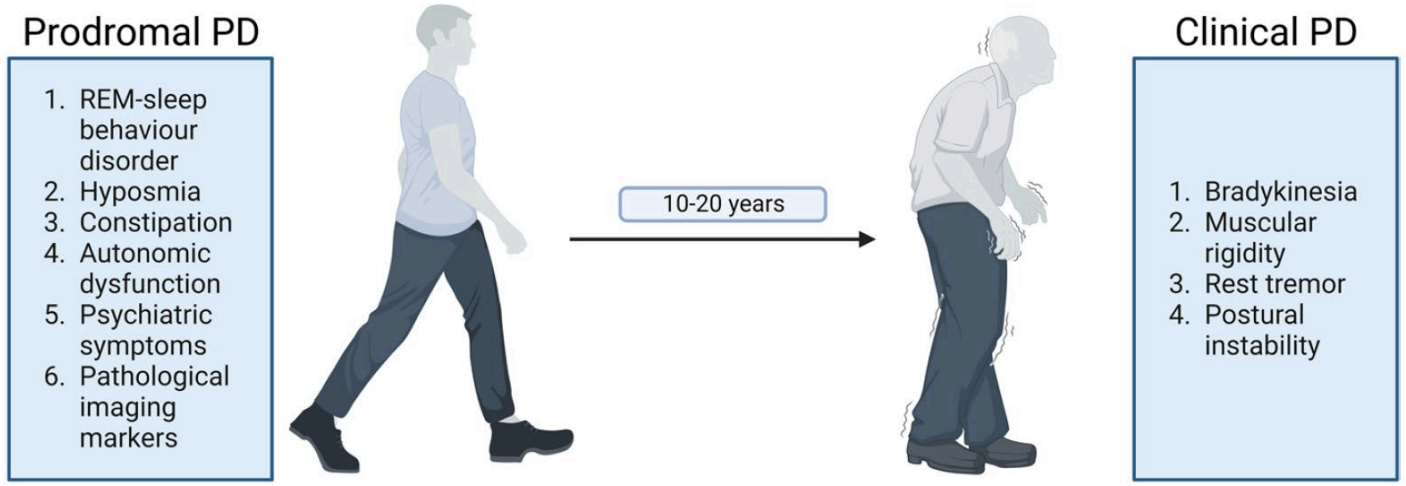
1. REM-sleep behaviour disorder
2. Hyposmia
3. Constipation
4. Autonomic dysfunction
5. Psychiatric symptoms
6. Pathological imaging markers

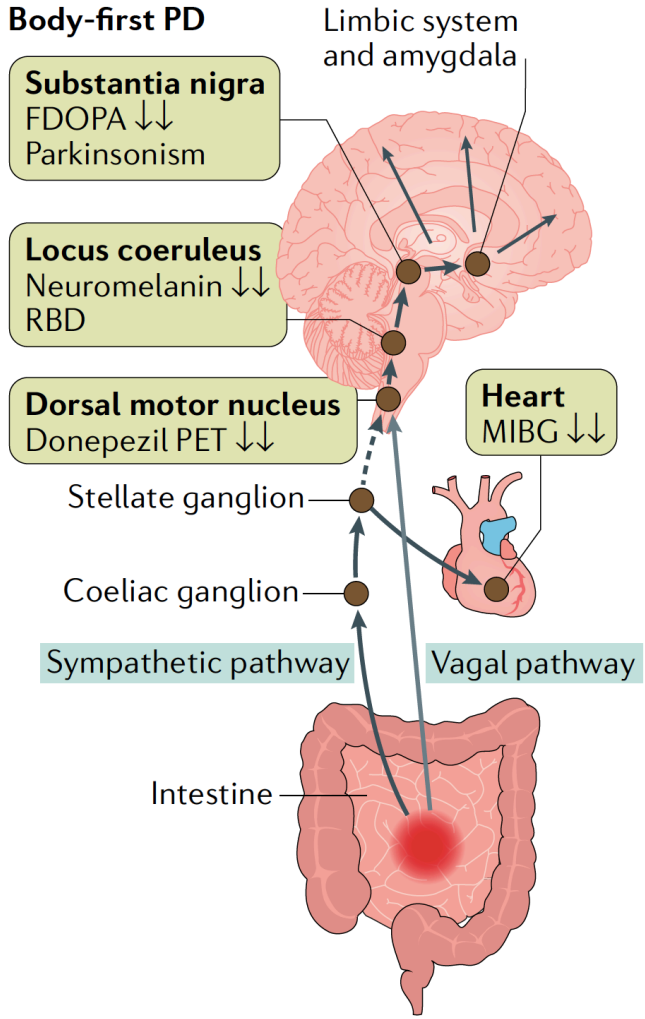
Ilustração:Shutterstock.com (adaptado)

Doença de Parkinson: bases morfológicas e mecanismos

Estadiamento de Braak: progressivo acúmulo de corpos de Lewy em diferentes áreas anatômicas



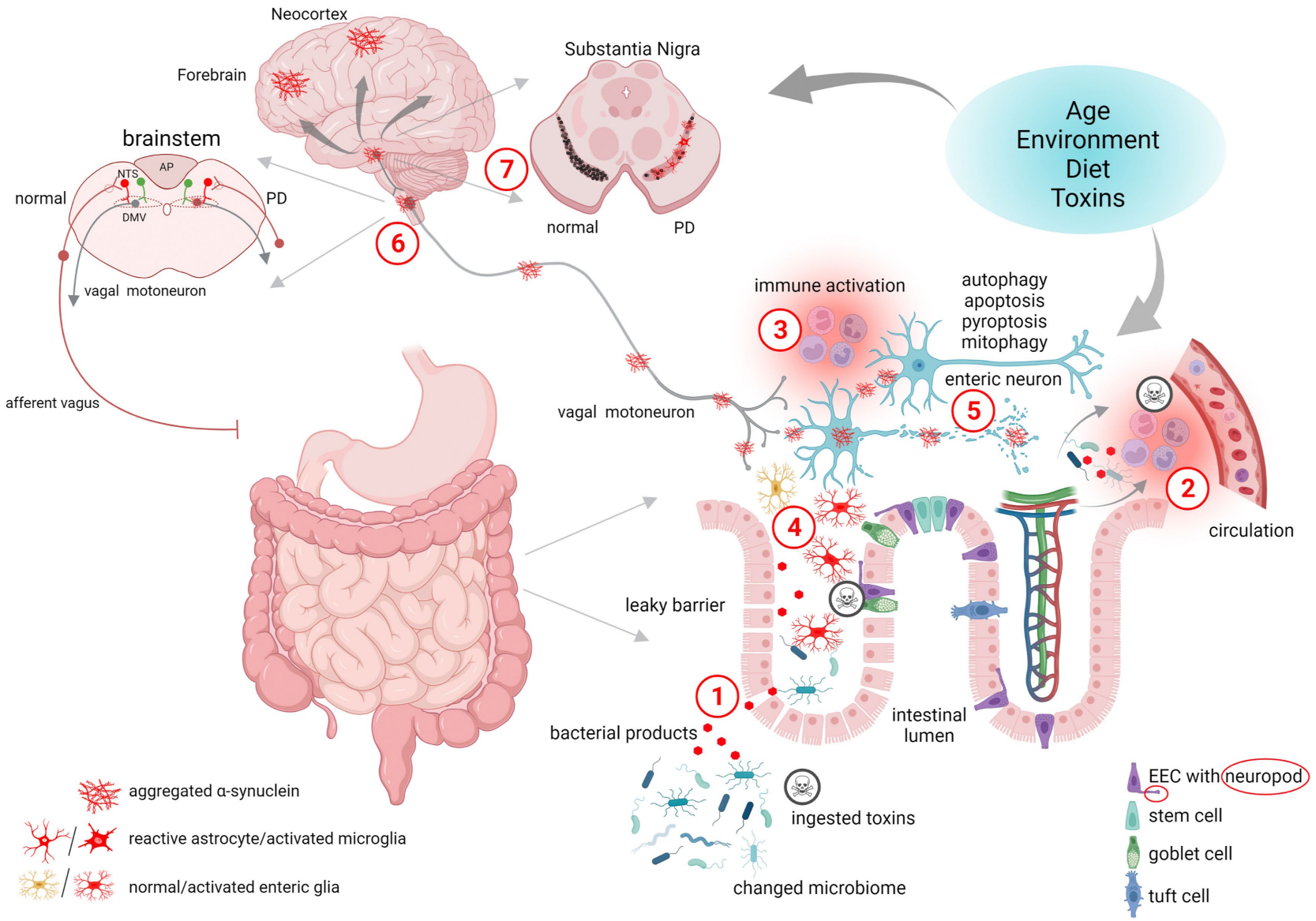




*iodo-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG): análogo da noradrenalina

(Aniszewska et al., *Brain Behav.* 2022; Berg et al., *Nat Rev Neurol.* 2022; Koeglsperger et al., *Mol Neurodegener* 2023)

Doença de Parkinson: toxicidade da α-sinucleína em múltiplos sistemas



1) Disbiose e aumento da permeabilidade intestinal

2) Entrada de patógenos para a circulação sistêmica

3) Resposta inflamatória

4) Mal enovelamento de α-syn em neurônios entéricos

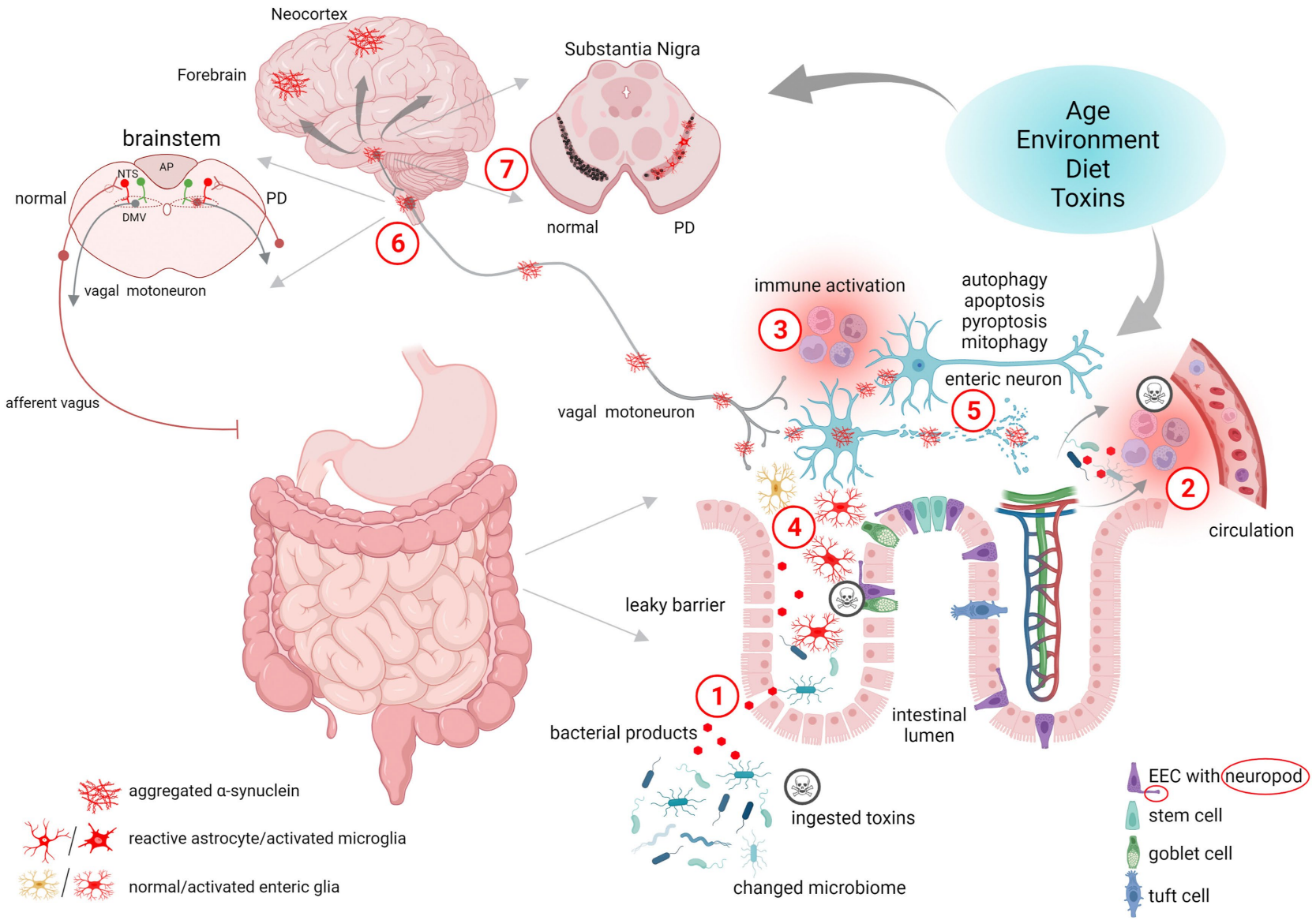
5) Transporte da α-syn para o SNC via nervo vago

6) Espalhamento de α-syn no SNC

7) Neurodegeneração e astrogliose reativa na SNpc

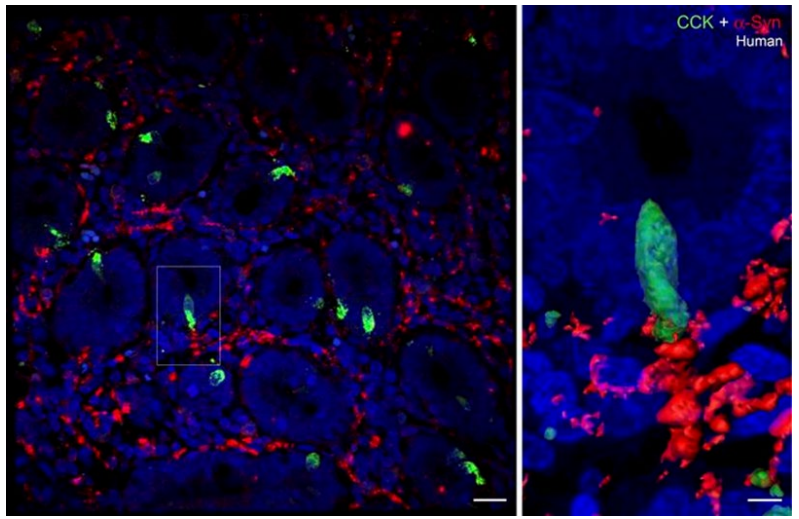
(Mawe et al., *Gastroenterology*, 2022)

Doença de Parkinson: toxicidade da α-sinucleína em múltiplos sistemas



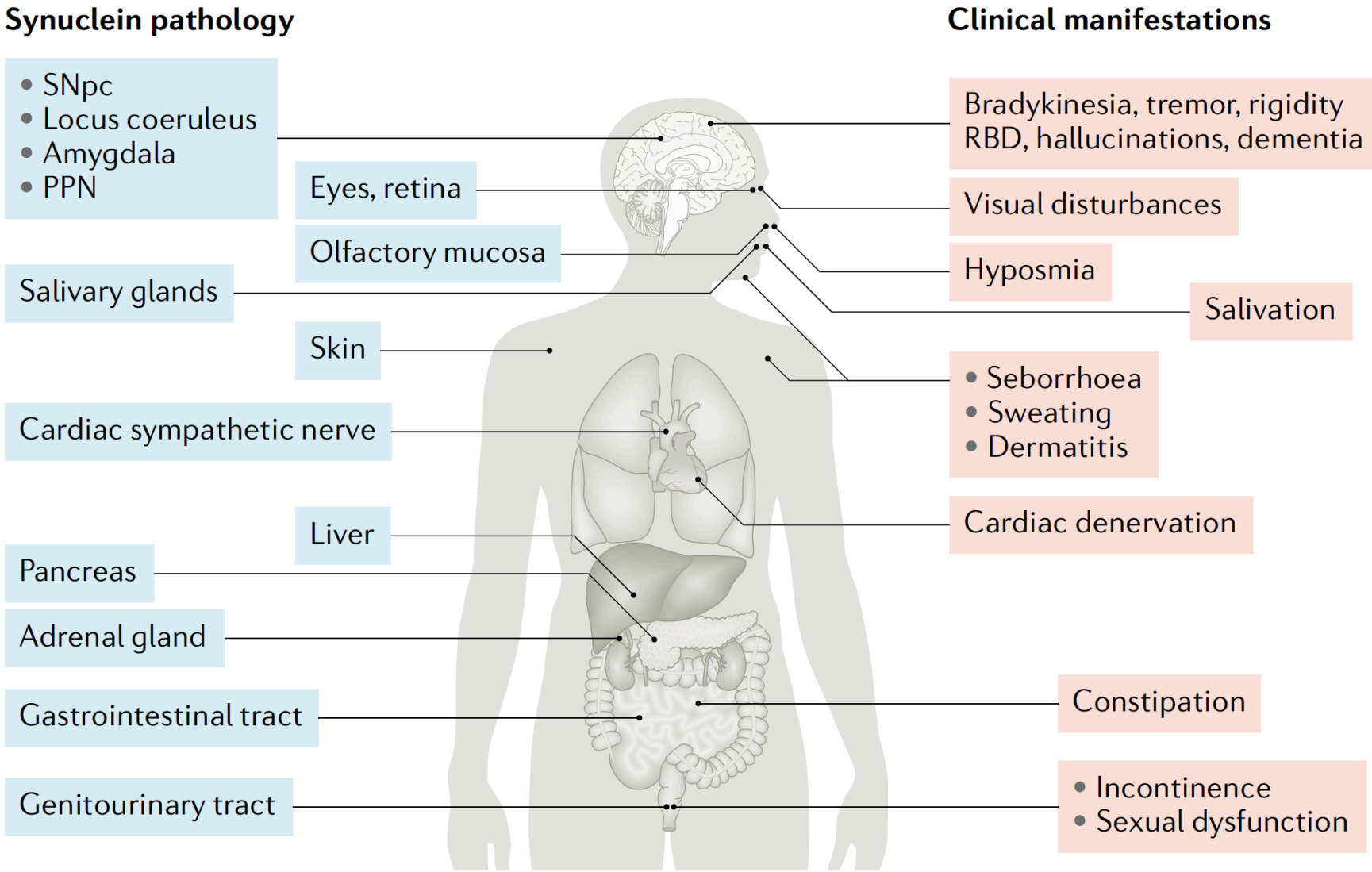
(Mawe et al, Gastroenterology, 2022)

Expressão de α-sinucleína em células enteroendócrinas no duodeno humano

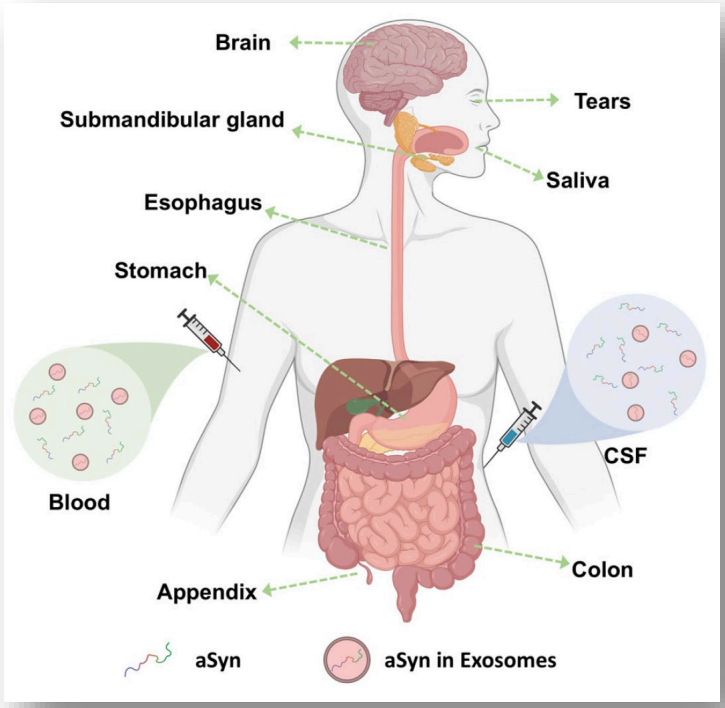


(Chandra et al, *JCI Insight*, 2017)

Doença de Parkinson: toxicidade da α-sinucleína em múltiplos sistemas



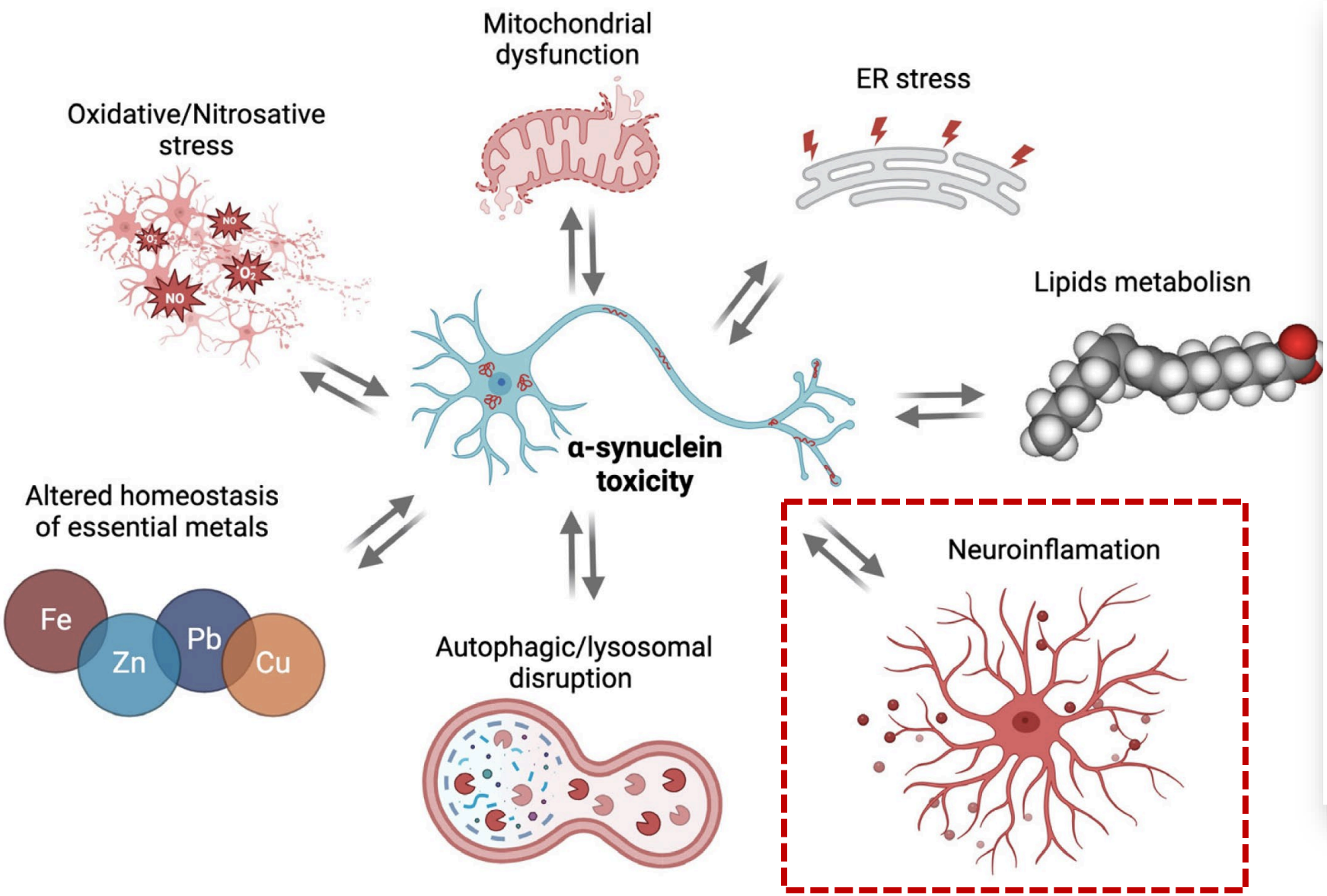
α-sinucleína como um potencial biomarcador para DP

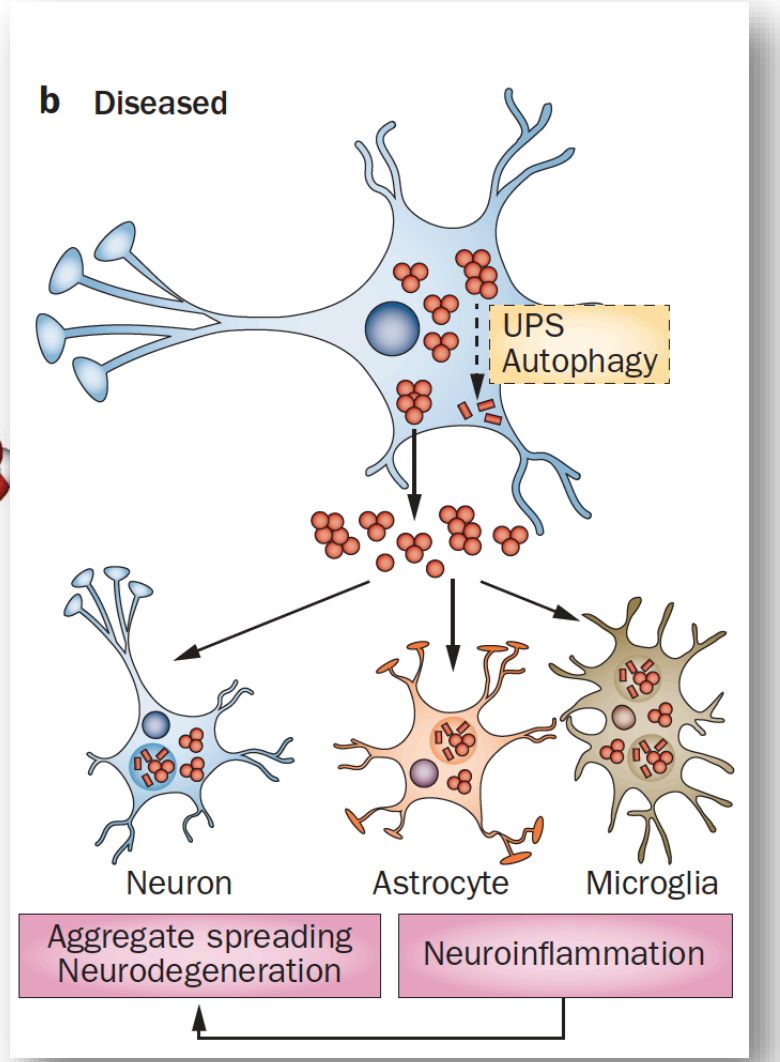


(Magalhaes & Lashuel, *NPJ Parkinsons Dis* 2022;
Blesa et al., *Nat Rev Neurosci.* 2022)

Doença de Parkinson: mecanismos celulares e moleculares

Toxicidade mediada pela α-sinucleína e espalhamento entre neurônios e células gliais

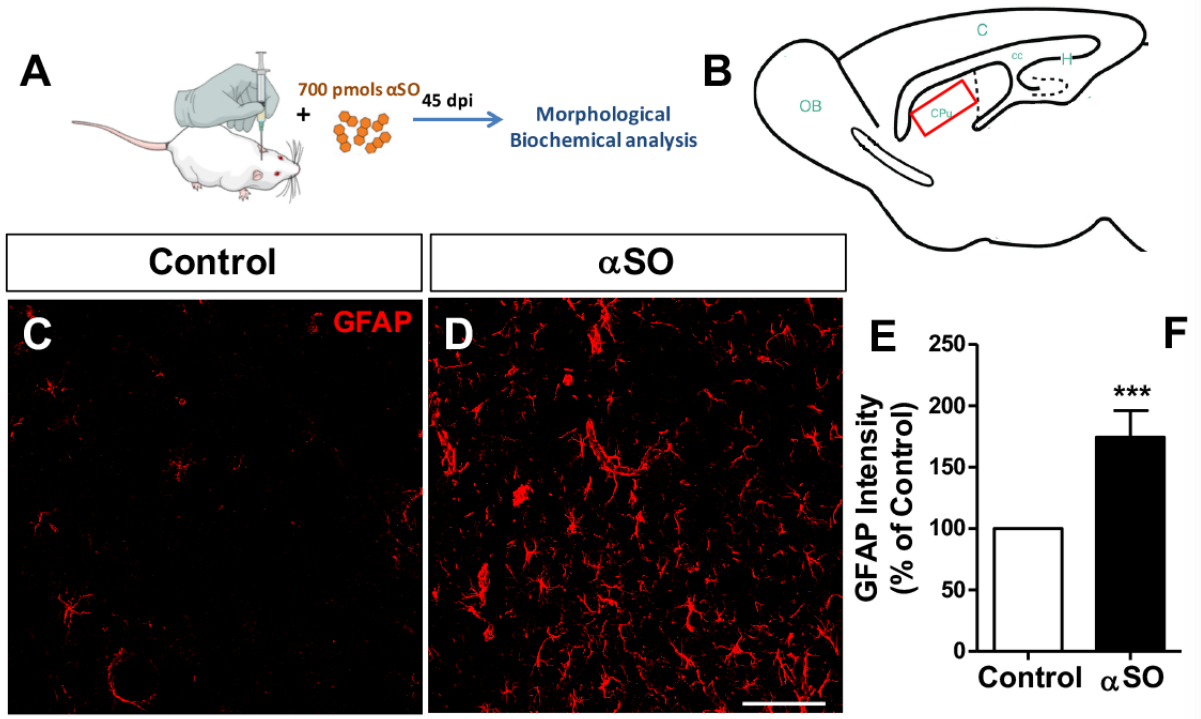




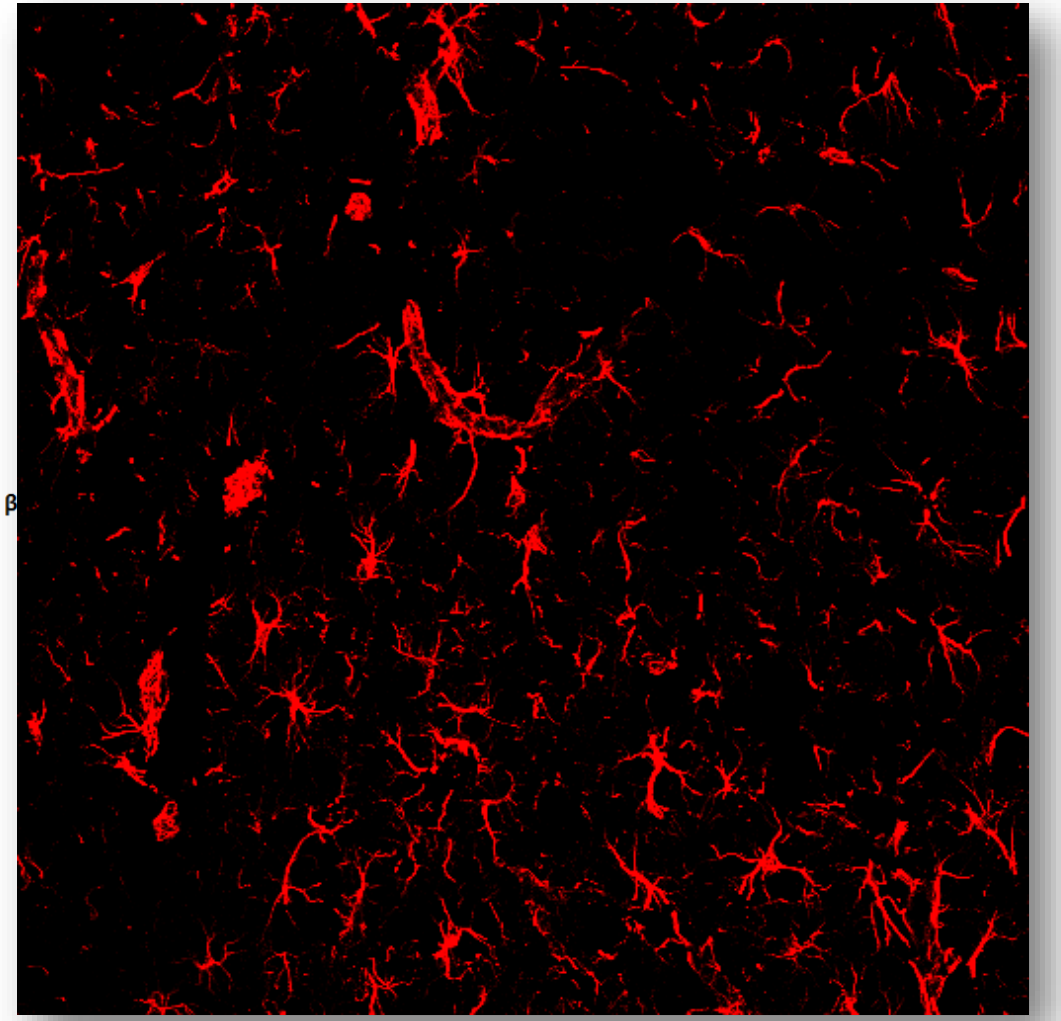
(Lee et al. *Nat. Rev. Neurol*. 2020; Mazzotta & Conte, *Cells* 2024)

Doença de Parkinson: mecanismos celulares e moleculares

Injeção de αSO induz reatividade astrocitária em camundongos



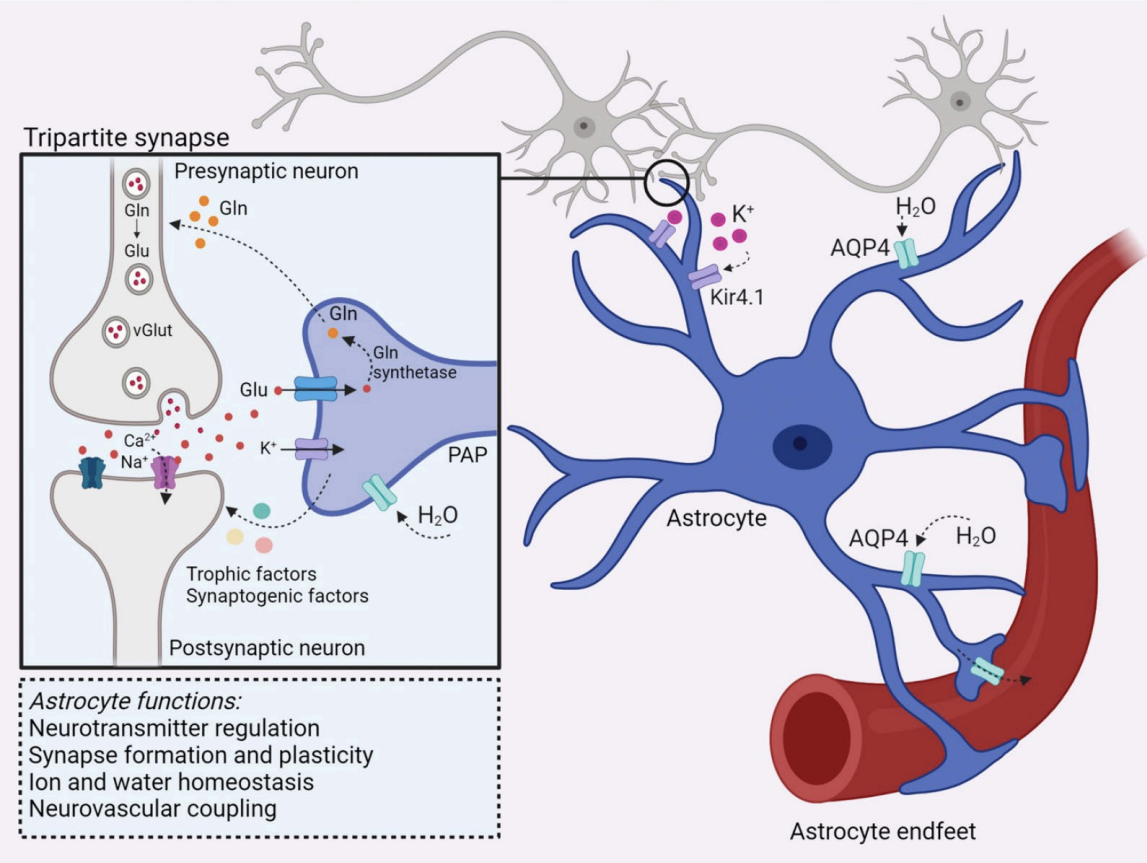
- Reatividade astrocitária
- ↑ Produção de NO
- ↑ Produção de citocinas



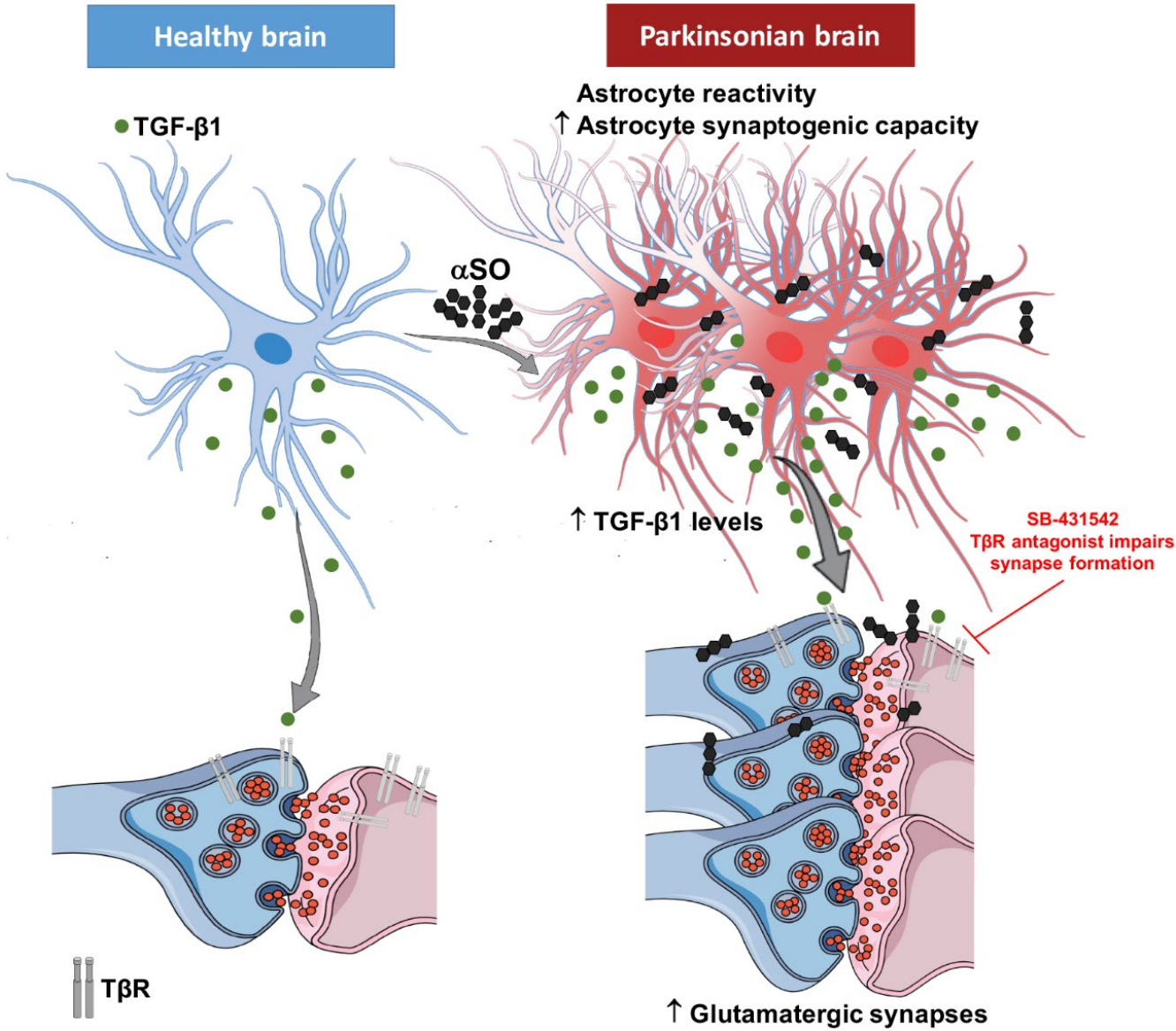
(Diniz, Matias *et al.*, *J. Neurochem.* 2019)

Doença de Parkinson: mecanismos celulares e moleculares

Funções dos astrócitos: formação sináptica



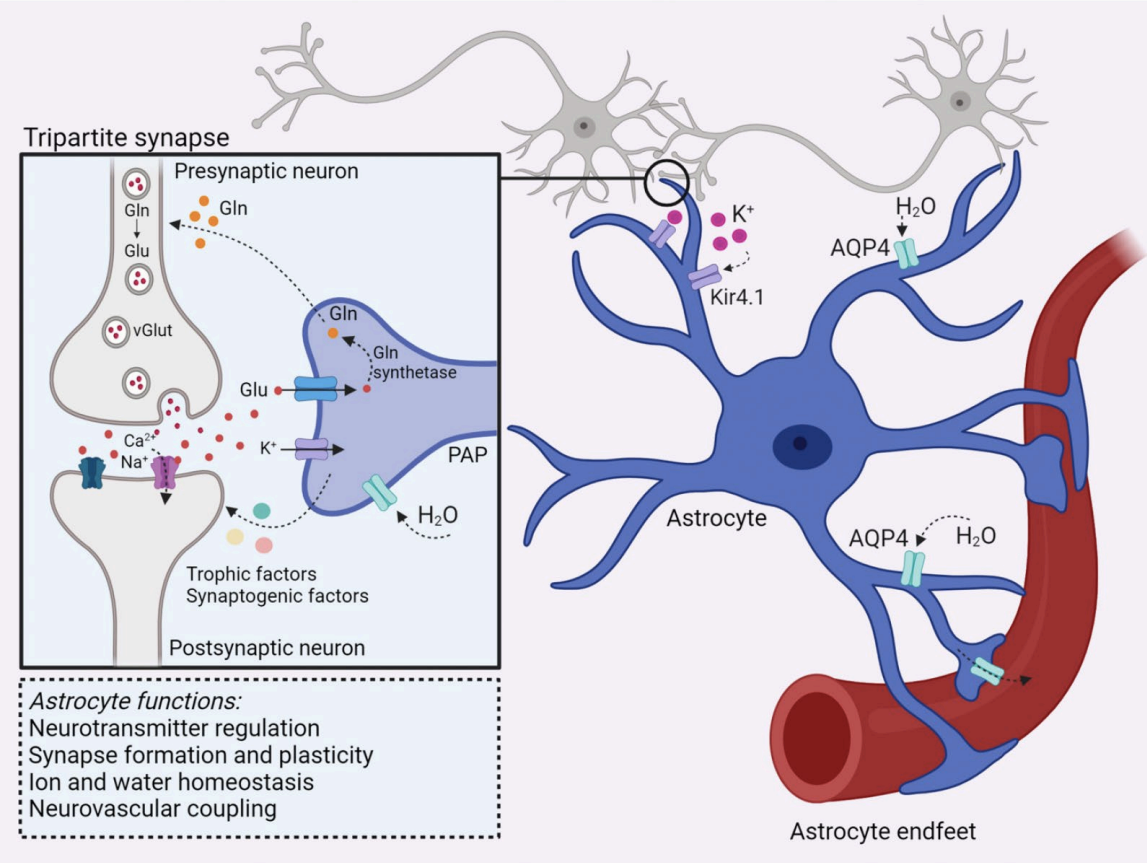
(Cabral-Miranda, Matias e Gomes, *Ageing Res Rev.* 2024)



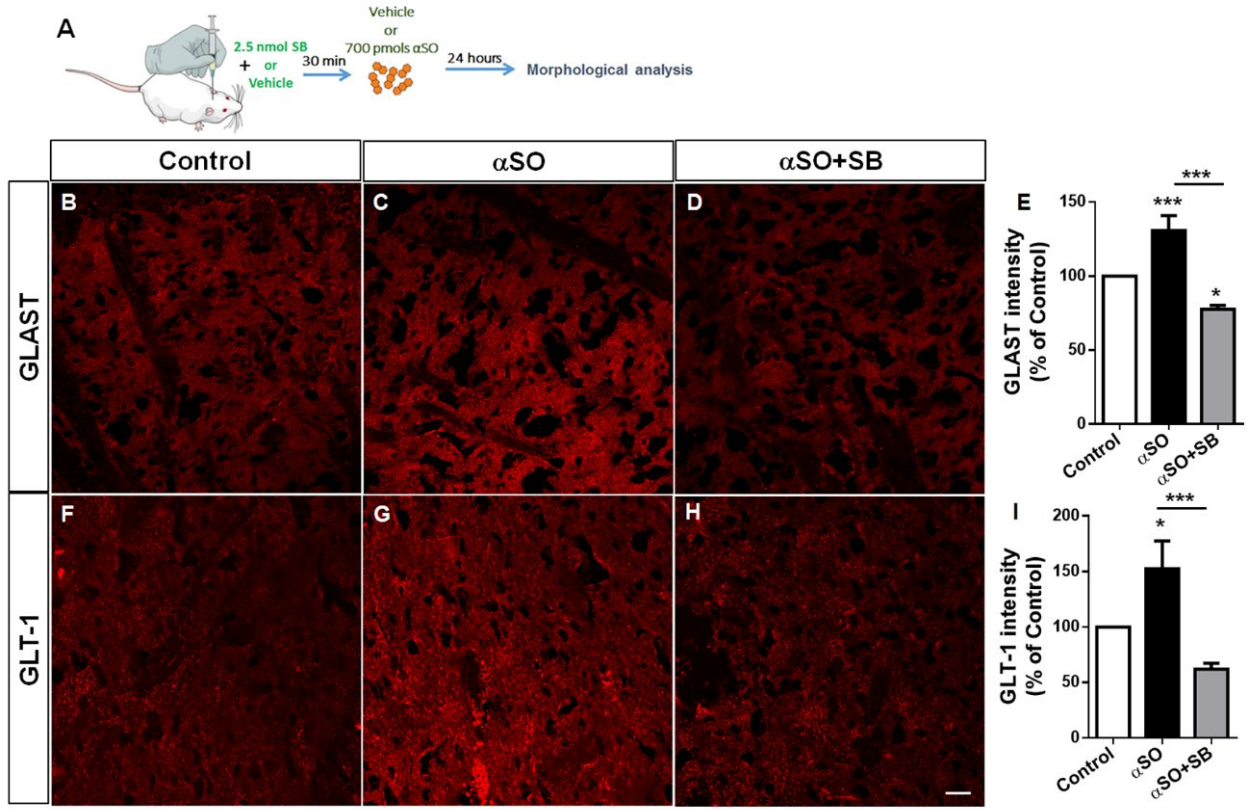
(Diniz, Matias *et al.*, *J. Neurochem.* 2019)

Doença de Parkinson: mecanismos celulares e moleculares

Funções dos astrócitos: homeostase glutamatérgica



(Cabral-Miranda, Matias e Gomes, *Ageing Res Rev.* 2024)

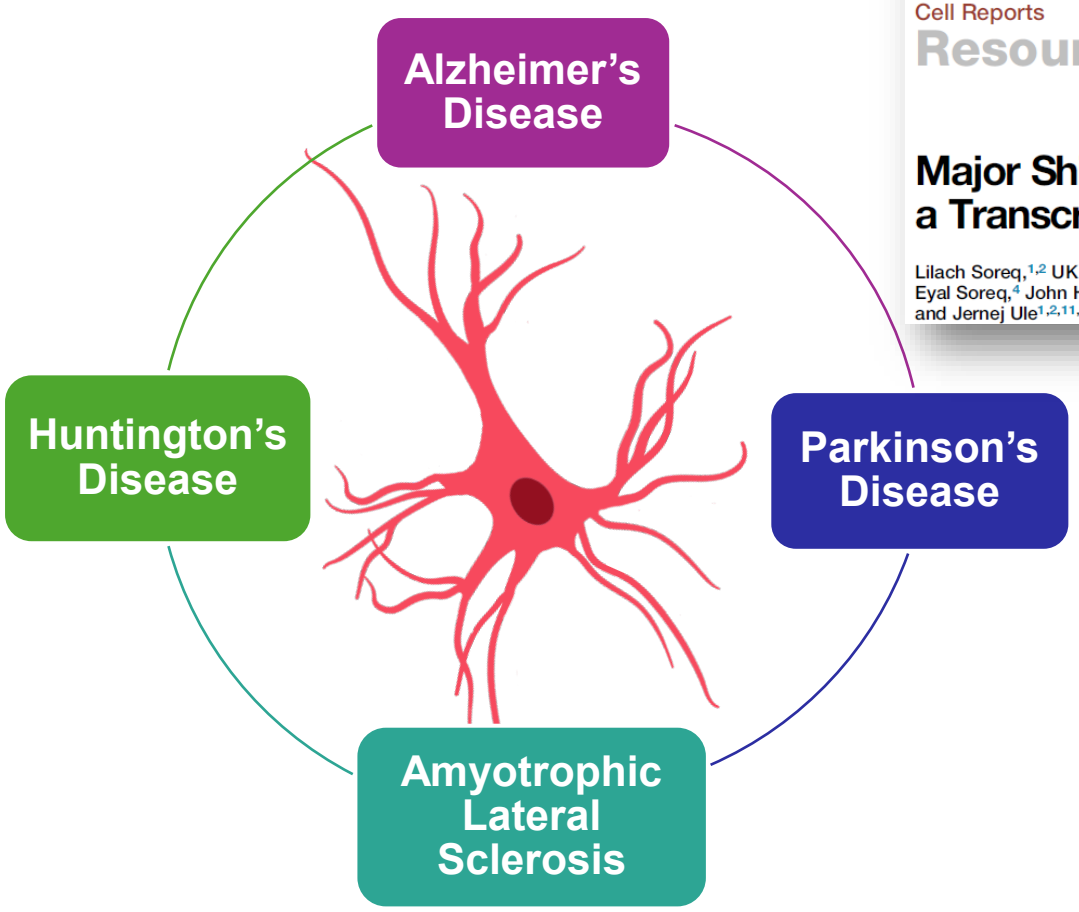


- αSO aumenta GLAST e GLT-1
- αSO induz aumento da captação de glutamato astrocitário

(Diniz *et al., Neurochem. Int.* 2020)

Doença de Parkinson: as células gliais como alvos terapêuticos

Envolvimentos dos astrócitos em Doenças Neurodegenerativas



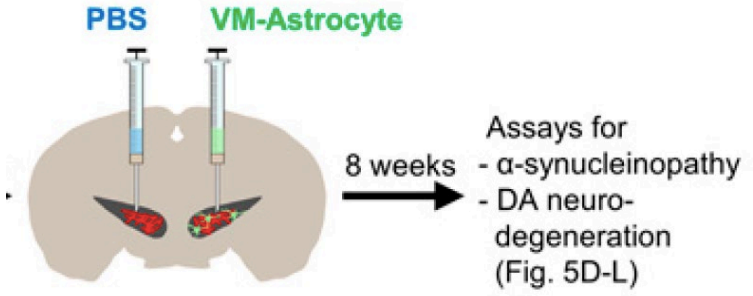
Doença de Parkinson: perspectivas terapêuticas

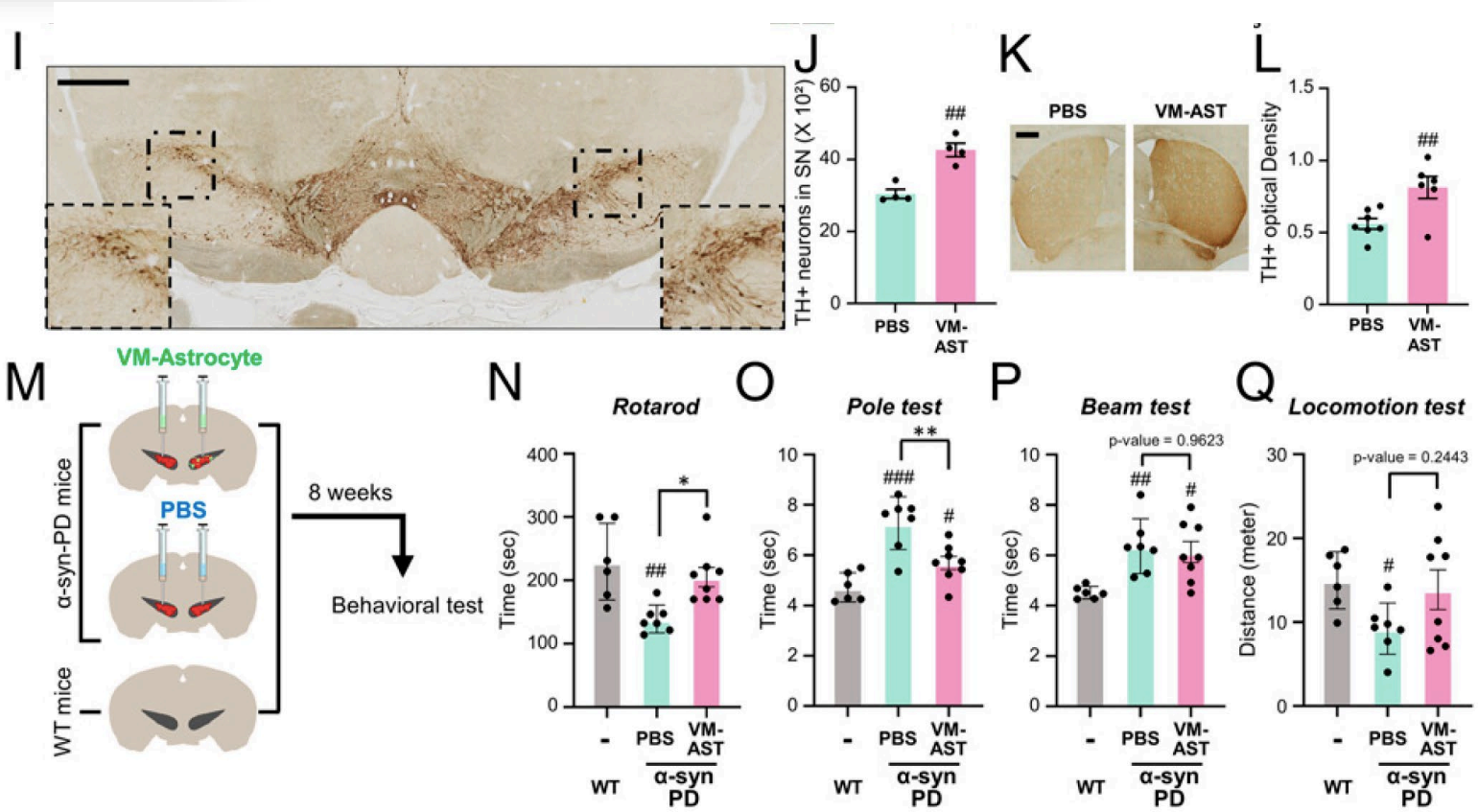
PNAS RESEARCH ARTICLE | NEUROSCIENCE OPEN ACCESS

Therapeutic functions of astrocytes to treat α-synuclein pathology in Parkinson's disease

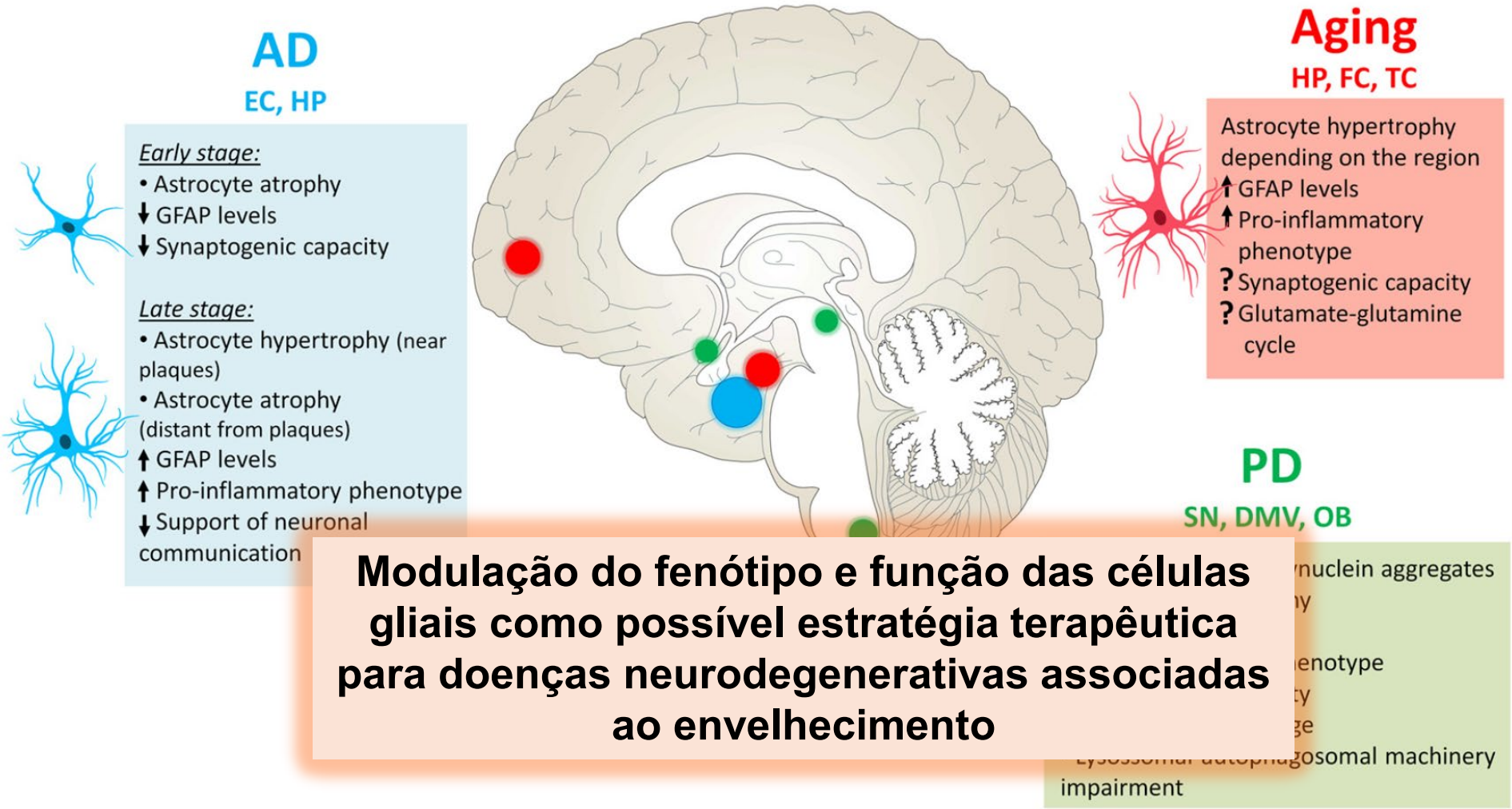
Yunseon Yang[a,b,c,1], Jae-Jin Song[a,b,c,1], Yu Ree Choi[d,e], Seong-hoon Kim[a,b,c], Min-Jong Seok[a,b,c], Noviana Wulansari[a,b,c], Wahyu Handoko Wibowo Darsono[a,b,c], Oh-Chan Kwon[a,b,c], Mi-Yoon Chang[a,b], Sang Myun Park[d,e,2], and Sang-Hun Lee[a,b,c,2]

Edited by Anders Björklund, Lund University, Lund, Sweden; received June 10, 2021; accepted April 20, 2022





Doença de Parkinson: perspectivas terapêuticas



Modulação do fenótipo e função das células gliais como possível estratégia terapêutica para doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento

(Matias et al., *Front. Aging Neurosci.*, 2019)

Recordando...

- Doenças crônicas e degenerativas:
  - Conceito e tipos
  - Impacto epidemiológico no Brasil e no mundo
  - O Envelhecimento como fator de risco
  - Doenças Neurodegenerativas
    - Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de Parkinson
      - Etiologia
      - Bases morfológicas
      - Manifestações clínicas
      - Mecanismos celulares e moleculares
      - Perspectivas terapêuticas