



AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA

THE ROLES OF MICROGLIA IN THE PROGRESSION OF ASTROCYTOMA - LITERARY REVIEW ARTICLE

LAS FUNCIONES DE LA MICROGLÍA EN LA PROGRESIÓN DEL ASTROCITOMA - ARTÍCULO DE REVISIÓN LITERARIA

Alexandre Leite Emidio¹, Gabriel Martins Braga¹, Sabrina Santos Ferreira¹, Nathalia Cruz Victo²

e4114286

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i11.4286>

PUBLICADO: 11/2023

RESUMO

Este artigo apresenta as interações entre o glioma conhecido como astrocitoma, que possui 4 graus de malignidade de acordo com a OMS, e a célula imunológica cerebral microglia, assim como os mecanismos desta célula afetam o astrocitoma com sua diferenciação fenotípica em antitumoral (M1) e pro-tumoral (M2), tal qual outros fatores que ajudam na progressão do tumor, além das mutações nos genes IDH1, IDH2, TP53 e NF1 que podem desencadear a formação do astrocitoma. O artigo traz como objetivo a análise da interação entre a microglia e o astrocitoma, que se trata de um dos cânceres cerebrais mais comuns, como a célula imune através de certos mecanismos combate a neoplasia e através de outros contribui para a progressão do tumor. Como método para a análise desse tema foram utilizados livros eletrônicos, artigos científicos nacionais e internacionais indexados em base de dados como Google acadêmico, Scielo, Pubmed, entre outros para a confecção deste trabalho, os artigos selecionados foram escolhidos quanto ao desenvolvimento, resultados e discussões sobre o assunto com informações relevantes para o projeto. Após a análise, foi possível estabelecer a importância da mutação genética das células presentes na estrutura cerebral para desencadear a neoplasia a partir da mutação de genes como NF1, IDH1 e IDH2, além da mutação do gene TP53 que é importante no desenvolvimento de tumores. Também foi possível concluir que a microglia tem um papel importante na progressão do câncer através de sua diferenciação em M2.

PALAVRAS-CHAVE: Microglia. Astrocitoma. Fenótipo M1 e M2. Mutação genética. Progressão tumoral.

ABSTRACT

This article presents the interactions between the glioma known as astrocytoma, which has 4 degrees of malignancy according to the WHO, and the brain immune cell microglia, as well as the mechanisms by which this cell affects astrocytoma in its phenotypic differentiation into antitumoral (M1) and protumoral (M2), as well as other factors contributing to tumor progression, in addition to mutations in the genes IDH1, IDH2, TP53, and NF1 that can trigger the formation of astrocytoma. The article aims to analyze the interaction between microglia and astrocytoma, one of the most common brain cancers, and how the immune cell combats neoplasia through certain mechanisms and contributes to tumor progression through others. As a method for analyzing this topic, e-books and national and international scientific articles indexed in databases like Google Scholar, Scielo, PubMed, among others, were used to create this work. The selected articles were chosen based on their development, results, and discussions on the subject with relevant information for the project. After the analysis, it was possible to establish the importance of genetic mutation in cells present in the brain structure in triggering neoplasia through the mutation of genes such as NF1, IDH1, and IDH2, as well as the mutation of the TP53 gene, which is important in tumor development. It was also possible to conclude that microglia plays an important role in cancer progression through its differentiation into M2.

KEYWORDS: Microglia. Astrocytoma. M1 and M2 phenotype. Genetic mutation. Tumor progression.

¹ Centro Universitário Faculdades Metropolitanas Unidas-FMU.

² Doutora pelo instituto de Ciências biomédicas - USP. Docente no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Vico

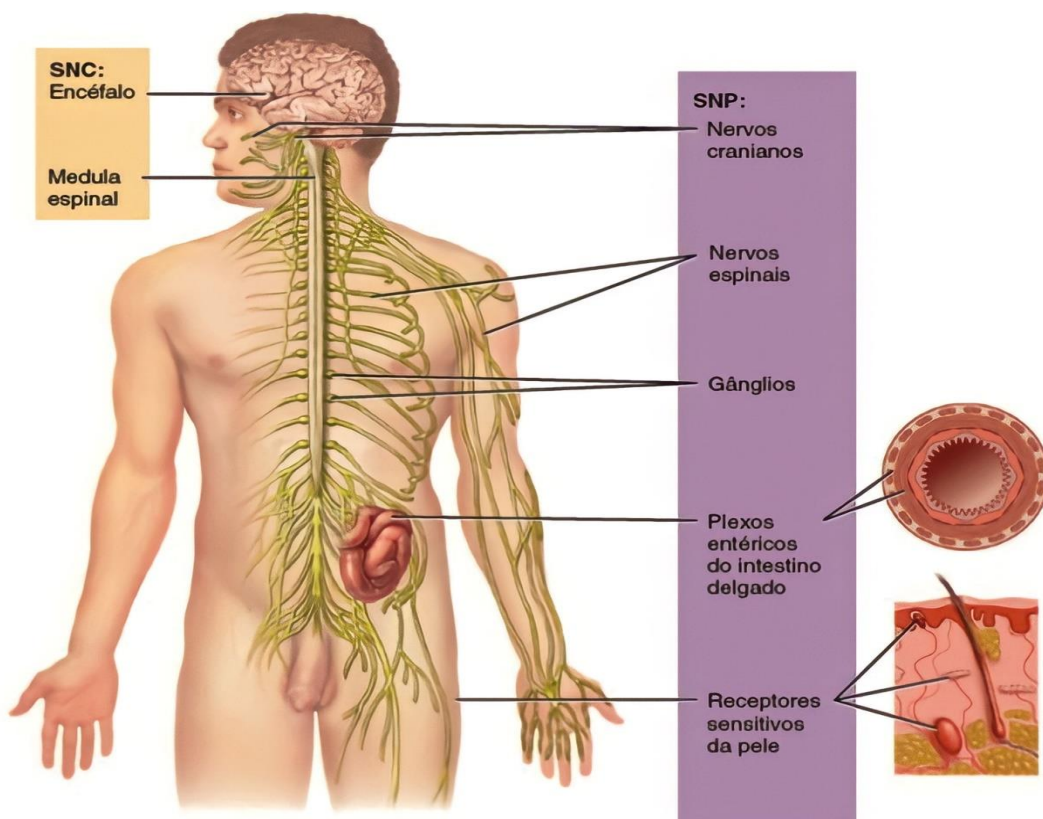
RESUMEN

Este artículo presenta las interacciones entre el glioma conocido como astrocitoma, que tiene 4 grados de malignidad según la OMS, y la célula inmunológica cerebral microglía, así como los mecanismos mediante los cuales esta célula afecta al astrocitoma en su diferenciación fenotípica en antitumoral (M1) y protumoral (M2), así como otros factores que contribuyen a la progresión del tumor, además de las mutaciones en los genes IDH1, IDH2, TP53 y NF1 que pueden desencadenar la formación del astrocitoma. El artículo tiene como objetivo analizar la interacción entre la microglía y el astrocitoma, que es uno de los cánceres cerebrales más comunes, y cómo la célula inmunológica combate la neoplasia a través de ciertos mecanismos y contribuye a la progresión del tumor a través de otros. Como método para analizar este tema, se utilizaron libros electrónicos y artículos científicos nacionales e internacionales indexados en bases de datos como Google Académico, Scielo, PubMed, entre otros, para la elaboración de este trabajo. Los artículos seleccionados se eligieron en función de su desarrollo, resultados y discusiones sobre el tema, con información relevante para el proyecto. Tras el análisis, se pudo establecer la importancia de la mutación genética en las células presentes en la estructura cerebral para desencadenar la neoplasia a partir de la mutación de genes como NF1, IDH1 e IDH2, además de la mutación del gen TP53.

PALABRAS CLAVE: Microglía. astrocitoma. Fenotipo M1 y M2. Mutación genética. progresión tumoral.

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso é um dos mais complexos sistemas do corpo. Ele é composto pelo cérebro, nervos cranianos e espinhais e medula espinhal (1).



Fonte: Tortora GJ. Princípios de anatomia e fisiologia. 14 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019, 1201 p.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

Esse sistema consiste em duas divisões intimamente conectadas: sistema nervoso periférico (SNP) e sistema nervoso central (SNC). O sistema nervoso periférico é composto por nervos cranianos e seus ramos, nervos espinais e seus ramos, gânglios, plexos entéricos e os receptores sensoriais, doze pares (direito e esquerdo) de nervos cranianos, que são numerados de I a XII, emergem da base do encéfalo, um nervo se trata de um feixe de centenas a milhares de axônios, tecido conjuntivo com associação a vasos sanguíneos, encontrado no encéfalo e medula espinal (1).

O sistema nervoso central é formado pelo encéfalo e a medula espinal. O encéfalo é envolvido e protegido pelo crânio e contém aproximadamente 100 bilhões de neurônios. A medula espinal é envolvida e protegida pelos ossos da coluna vertebral e contém cerca de 100 milhões de neurônios. Encéfalo e medula espinal são contínuos através de um forame magno occipital. O SNC processa muitos tipos diferentes de informações sensoriais, sendo também fonte de pensamentos, emoções e memórias. Maior parte dos impulsos nervosos estimula contração muscular e a secreção das glândulas se origina no SNC (1).

A neuroglia pode ser classificada no SNC em dois grandes grupos distintos morfológica e funcionalmente, de acordo com sua origem embriológica: a microglia, de origem mesodermal, e a macroglia, de origem ectodermal (2).

Descrita inicialmente por Pío Del Río Hortega em 1932, a microglia tem como uma das suas principais funções o processo de defesa imune na região do sistema nervoso central, defesa tal que na maioria dos casos é realizada após infecções, lesões ou doenças degenerativas do sistema nervoso. Quando ativada no sítio da lesão, a microglia inicia um processo de mudanças de aspecto morfológico, desenvolvendo alta capacidade de proliferação e de execução da fagocitose. A ativação da microglia desencadeia grandes consequências fisiopatológicas principalmente em doenças infecciosas e neurodegenerativas (3). Essas células representam cerca de 0,5 a 16% de todos os elementos gliais. São as células deste conjunto que apresentam as dimensões mais reduzidas, encontrando-se predominantemente na região encefálica e medula espinal e são as únicas células desse grupo com origem mesodérmica de linhagem hematopoiética (4). Quando se trata de suas características, estas células possuem grande plasticidade, razão a qual as leva a adquirirem diferentes estruturas conformacionais que se dividem em diferentes subtipos, chamados M1 e M2 (5).

A microglia e os astrócitos cooperam e intervêm em vários processos tais como a angiogênese, durante as sinapses, crescimento axonal e supressão sináptica (4).

A microglia é responsável pela resposta imune no SNC, sendo as primeiras intervenientes na defesa e abrangendo todo o parênquima cerebral. Em repouso, estas células apresentam inúmeras ramificações, com o propósito de detectar a presença de qualquer agente patogênico, lesões ou doença (6). Após detectada a presença de lesões neurodegenerativas, trauma, isquemia, infecção ou agentes patogênicos e inflamatórios, a microglia é ativada sofrendo alterações estruturais, diminuindo as suas ramificações e aumentando o seu corpo celular, liberando agentes citotóxicos, como ROS e TNF-B, capazes de induzir a morte celular dos agentes patogênicos. Este processo é estimulado pela presença de determinados neurotransmissores tais como o glutamato e o ácido-aminobutírico,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

realizando posteriormente processos de fagocitose dos detritos celulares, que serão apresentados aos linfócitos com o objetivo de os eliminar esta intervenção é bastante semelhante à ação dos macrófagos (5, 6).

Já a macroglia compreende células e características apresentadas na tabela a seguir:

TIPOS CELULARES	CARACTERÍSTICAS
Oligodendrócitos:	Os oligodendrócitos junto as células de Schwann, são responsáveis pela formação da bainha de mielina que reveste os axônios e permite uma rápida e eficiente propagação do potencial de ação. Apesar de ambas as células possuírem esta função os oligodendrócitos atuam no SNC e as células de Schwann no SNP. Uma das diferenças entre estas células incide no fato de um único oligodendrócito ser responsável pela mielinização de vários axônios e a célula de Schwann é responsável pela mielinização de um único axônio. Outra diferença está na sua origem e diferenciação, enquanto os oligodendrócitos derivam da zona subventricular e tubo neural, as células de Schwann derivam da crista neural (3,7,8,9).
Células ependimárias:	São células epiteliais de suporte que delimitam o canal central e as cavidades ventriculares do SNC. Estas células formam uma interface entre o líquido cefalorraquidiano e o parênquima da medula espinhal e do cérebro, onde se localiza o fluido intersticial (5, 10). Além disso, elas derivam de células progenitoras da glia radial, perdendo o seu cílio primário e adquirindo secundários com mobilidade, de acordo com a sua localização ao longo dos ventrículos estas células vão adquirindo cílios conforme o seu desenvolvimento. A sua principal função é a participação interventiva na formação da barreira hematoencefálica (BHE) (11). O plexo coroide é caracterizado pela presença de células ependimárias especializadas que expressam aquaporinas com a finalidade de recrutar a água que circula no sangue, conduzindo-a para os ventrículos a fim de integrar o líquido cefalorraquidiano (LCR). A direção do fluxo do LCR é mantida e regulada por neurotransmissores com a cooperação destas células ciliadas (10).
Astrócitos:	São as células da glia mais abundantes do SNC que desempenham funções vitais para os neurônios (12). Uma das funções dos astrócitos é a manutenção da homeostasia do espaço extracelular que envolve as células nervosas, criando um meio envolvente adequado para o normal funcionamento das mesmas (13). Os astrócitos estão envolvidos na formação da rede neural e no seu normal funcionamento, atuando diretamente na transmissão sináptica, regulação de íons, neurotransmissores, processos metabólicos de nutrição e suporte, regulação do fluxo sanguíneo e defesa. Contudo, os astrócitos exercem um papel crucial nos processos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

neurodegenerativos, dessa maneira, compreende-se que alterações no seu meio de normalidade podem gerar diversas complicações e doenças, desde implicações mais simples até o desenvolvimento de condições de maior gravidade e complexidade, como os processos tumorais (9, 14, 15).

Fonte: Criado por autores (2023)

O entendimento das alterações do SNC que eventualmente podem desencadear mutações e o desenvolvimento tumoral é de suma importância para o estudo da neuro oncologia, o SNC é um sistema extremamente complexo e o surgimento de tumores cerebrais está intimamente ligado a fatores genéticos, moleculares e ambientais. Um estudo realizado por Louis e colaboradores em 2017 foi capaz de identificar mutações genéticas específicas como no gene TP53, tais mutações podem acabar predispondo indivíduos a certos tipos de tumores cerebrais, além deste gene, também foram observadas mutações IDH-Mutante e deleção de gene 1p19q que podem auxiliar em definições mais precisas de tumores gliais como astrocitomas e oligodendrogliomas (16).

As alterações responsáveis pelo início e desenvolvimento de processos tumorais dentro do SNC podem incluir mutações em genes supressores de tumor ativação de vias de sinalização pró-tumorais assim como desregulação do ciclo celular e resistência ao processo de apoptose (17).

Além disso, a zona microambiente do cérebro tem participação considerável no crescimento gradual do tumor. Existem algumas interações extremamente complexas entre células relacionadas ao tumor e células não tumorais, como por exemplo o astrócito e a microglia, que tem a capacidade de impactar de maneira significativa o microambiente tumoral e o sistema nervoso central como um todo (17).

Nesse contexto, o estudo de cânceres originados das células que compõem o sistema nervoso central, como o astrocitoma e a busca por analisar o seu desenvolvimento no corpo humano é essencial para a compreensão de tais processos de alteração do SNC e o desenvolvimento de possíveis tratamentos mais efetivos para tais doenças (18,19).

O astrocitoma se origina através dos astrócitos. Esse glioma é o mais comum e afeta geralmente o cérebro e, por algumas vezes, a medula espinal e entre os tumores gliais representa 60% dos casos. São a causa mais comum de morbidade e mortalidade tanto em idosos quanto jovens e deve ser diagnosticada prontamente para evitar morbidade e mortalidade (20).

Os danos causados pelo astrocitoma têm múltiplos mecanismos. Entres eles estão invasão direta e competição por oxigênio, o que leva a lesões por hipoxia no parênquima cerebral. Além disso, radicais livres, neurotransmissores e mediadores inflamatórios podem perturbar a homeostasia, junto aos efeitos de massa do tumor que são responsáveis por diversos sinais e sintomas clínicos (20). Além disso, outros sinais e sintomas comuns como crises convulsivas, cefaleia e déficits neurológicos focais relacionados ao local anatômico de desenvolvimento estão relacionados ao astrocitoma. Os astrocitomas infiltrativos (grau II, III e IV) tem um espectro histológico que se



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

correlaciona bem com o curso e a resposta clínica, além do mais, os sintomas que estão presentes dependem, em parte, da localização e da velocidade do crescimento do tumor (21).

Os astrocitomas são separados em quatro graus de malignidade de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) sendo eles:

GRAUS DE ACORDO COM A OMS	CARACTERÍSTICAS
Astrocitoma grau I – Pilocítico:	Tem crescimento lento, em geral de origem cerebelar, são massas bem delimitadas, na maioria das vezes císticas e não se infiltram em tecidos adjacentes. O tecido tumoral se distribui ao redor dos vasos sanguíneos como pseudorosetas perivasculares. A degeneração dos processos fibrilares resulta na deposição de corpos eosinófilos, que são as fibras de Rosenthal, típicas desse tumor e pode haver pleomorfismo nuclear, no entanto não está associado a anaplasia, as mitoses são raras e a proliferação vascular é extensa, mas não representa malignidade.
Astrocitoma de grau II:	Neoplasia com alto grau de diferenciação celular, tem baixo crescimento, potencial infiltrativo sobre as estruturas e se apresentam como massas homogêneas de bordas mal definidas. Essa neoplasia pode ser localizada em qualquer parte do sistema nervoso central. Esse astrocitoma, dependendo o tipo celular, pode se apresentar em três variantes: 1- fibrilar com citoplasma escasso e núcleos hiper cromáticos anômalos; 2- gemistocítico, em que células de citoplasma são predominantes, com núcleos excêntricos, que se encontra sobre denso fundo fibrilar e 3- protoplásmico, mais raro, formada em pequenos astrócitos neoplásicos com processos filamentosos.
Astrocitoma grau III – Anaplásico:	Tumores com contornos irregulares e infiltrativos. Podem surgir em qualquer parte do SNC e tem rápido crescimento. Se observa aumento da celularidade (multifocal ou difusa) com associação a pleomorfismo e atipia celular. É detectado ainda células astrocíticas pouco diferenciadas e frequentes figuras mitóticas. Também pode ocorrer focos de necrose e proliferação endotelial, o que indica potencial de progressão ao grau IV.
Astrocitoma de grau IV – Glioblastoma:	Esse astrocitoma representa a neoplasia mais maligna de origem astrocítica, podendo se desenvolver a partir de astrocitomas de grau II e III, quando secundários ou quando surgem novamente sem evidências de lesões precursoras, sendo denominados primários. São localizados preferencialmente nos hemisférios cerebrais, de preferência em regiões fronto-temporal e parietal. Tem um rápido crescimento e grande potencial infiltrativo, mas raramente invadem o espaço subaracnóide, sendo assim, dificilmente produzir metástase. Apresenta exuberante pleomorfismo celular que se manifesta através de células bipolares e fusiformes com núcleos aberrantes e, por vezes, múltiplos. Presença de necrose (secundária ao insuficiente suprimento sanguíneo tumoral) acontece de duas formas distintas: em grandes áreas necróticas, com focos hemorrágicos dispersos ou em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

pequenas clareiras irregulares, múltiplas, rodeadas de pequenas células tumorais fusiformes. Em sua proliferação microvascular a histologia é uma marca desses tumores de grau IV, pois aparecem como tufos de aspecto glomerulóide rodeando as áreas necróticas. Existem duas variantes histológicas desse tumor que são: 1- glioblastoma de células gigantes, onde predomina células gigantes multinucleadas bizarras e assentadas sobre estroma rico em reticulina; e 2- gliossarcoma, de áreas tumorais que variam entre aspecto gliomatoso e o mesenquimal, que manifesta diferenciação condróide, osteóide, rabdóide entre outras (22).

Fonte: Criado por autores (2023)

Diante do exposto, este artigo de revisão tem como objetivo apresentar os mecanismos da célula fagocítica do sistema imunológico cerebral microglia, como ela responde ao astrocitoma e como esse tumor pode inibir seus mecanismos de defesa e fazer com que ela ajude em sua progressão. O artigo pode informar de que forma a microglia age perante a essa neoplasia cerebral, a fim de esclarecer como tal célula pode combater ou ajudar no avanço dessa patologia.

Sendo assim, o artigo tem como enfoque demonstrar os mecanismos de ação da célula microglia sobre as células do astrocitoma, que representa um dos cânceres cerebrais mais comuns e de que forma a microglia, em seu fenótipo M2, pode ser influenciada pela célula cancerígena a contribuir para o seu desenvolvimento e metástase, se tornando assim um empecilho para o processo de combate a essa doença. Além dos mecanismos de seu fenótipo M1 que combate a proliferação e impede o avanço do astrocitoma para metástase, favorecendo o tratamento e a recuperação do paciente acometido.

O foco do projeto, portanto, é demonstrar o comportamento e a complexidade desta patologia neurológica e da célula do sistema imunitário nervoso microglia, que através dos seus processos protetores pode, por vezes, impedir o acometimento do câncer. Além disso, como e de que forma as células malignas através de diversos mecanismos conseguem alterar o fenótipo da microglia, com o intuito de manipulá-la a favor de sua evolução.

MÉTODO

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica. Conforme Gil (2008), a revisão bibliográfica é o momento no qual o autor faz o uso de diferentes trabalhos publicados para que sirva de base para suas análises. Para a confecção deste trabalho foram utilizados livros eletrônicos e artigos científicos da literatura nacional e internacional. Foi pesquisado artigos científicos indexados nas bases de dados do Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, entre outros publicados entre 1988 e 2023, que abordaram o tema de astrocitoma, micróglia, sistema imune e câncer cerebral. Foram utilizados os seguintes termos de busca: "sistema nervoso", "câncer do cérebro", "astrocitoma", "imunidade antitumoral", "micróglia", "células da glia" e "fenótipos M1 e M2". Os artigos selecionados



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

foram analisados quanto aos seus resultados e discussões, e foram incluídos na metodologia aqueles que forneceram informações relevantes sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta astrocitoma.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As interações entre a microglia e o astrocitoma são um aspecto de grande importância a ser levado em consideração ao pesquisar e estudar essa forma de câncer, podemos perceber que a ação da microglia, no ambiente onde se desenvolve o astrocitoma, acontece de maneira ambivalente, ou seja, embora ela inicialmente possa trabalhar para realizar a supressão do tumor, essa atuação também pode se inverter para promover a continuidade da propagação astrocitoma no organismo (23).

Astrocitoma

O astrocitoma é um dos tumores cerebrais mais comuns, e seu desenvolvimento pode estar atrelado a diversos fatores internos e alguns fatores e interações externas já estudadas que contribuem para o surgimento desse tumor no organismo, alguns dos fatores externos que desempenham papel na sua formação são:

- Exposição à radiação ionizante: exposição à radiação ionizante, como a radiação de tratamentos médicos anteriores ou exposição ocupacional, pode aumentar o risco de desenvolver tumores cerebrais, incluindo astrocitomas.
- Exposição a produtos químicos: A exposição a certos produtos químicos tóxicos, como solventes orgânicos, pesticidas ou produtos químicos industriais, tem sido associada a um maior risco de desenvolvimento de tumores cerebrais, embora a relação seja complexa e não completamente compreendida (24).

É importante pontuar que ainda não há estudos concretos relacionando outros fatores externos ao desenvolvimento do astrocitoma, além disso, os astrocitomas são considerados tumores espontâneos, ou seja, não se sabe a causa exata do surgimento deste tumor, mas sim possíveis causas que propiciam seu surgimento (25).

Em relação a interações internas no organismo, as principais interações que desempenham papel substancial na originação dos astrocitomas estão diretamente ligadas a mutações genéticas, os astrocitomas são tumores de causa multifatorial, ou seja, não estão atreladas a um único tipo de mutação genética, podemos citar alguns tipos de mutações genéticas relacionadas como:

- Mutação no gene TP53: O gene TP53 tem essencial função na supressão de tumores dentro do corpo humano, ele mantém o genoma e monitora o DNA das células através da produção da proteína p53, que é ativada em resposta a danos no DNA, essa ativação tem a capacidade de gerar respostas celulares, como a pausa do ciclo celular para correção do DNA através até mesmo de apoptose (26). Mutações no gene TP53 acabam desregulando esse processo e permitindo que células mutantes se proliferem e muitas vezes gerem tumores como o astrocitoma, muitas vezes estão relacionadas a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

condições genéticas preexistentes como a síndrome de Li-Fraumeni, essa mutação pode favorecer o surgimento de diversos tumores cerebrais (26).

- Mutação no gene IDH1/2: Os genes IDH1 e IDH2 estão envolvidos no metabolismo celular com a função de codificar a enzima isocitrato desidrogenase 1, que está diretamente envolvida no ciclo de Krebs, enzima tal que catalisa a conversão do isocitrato em alfa-cetoglutarato. A mutação está presente em gliomas de grau II e III, oligodendrogliomas e astrocitomas em diversos graus de malignidade, essa mutação possui papel importante no ambiente patogênico de tumores cerebrais e pode ser desenvolvida de maneira hereditária (27,28).

- Neurofibromatose tipo 1 (NF1): A NF1 é uma mutação genética localizada no gene NF1 que se encontra no cromossomo 17, codificando uma proteína chamada neurofibromina. A neurofibromina é responsável também por fazer a supressão de tumores, com capacidade de atuar na regulação do crescimento e divisão celular, assim como as mutações no gene TP53, as mutações no gene N1 podem levar ao mal funcionamento ou produção inadequada da neurofibromina, o que favorece o crescimento exagerado de células e formação de tumores no corpo humano (29).

A medida em que o astrocitoma cresce começa a comprimir áreas de vital importância para o cérebro, podendo levar a diversos sintomas neurológicos, como fraqueza, dores de cabeça, convulsões, debilidade gradual nas habilidades cognitivas e motores, entre outros sintomas. Dependendo da sua localização e grau de malignidade, os astrocitomas tem a capacidade de impactar de maneira substancial as funções cerebrais como um todo causando danos permanentes e colocando a vida do paciente em risco (30).

Microglia fenótipo clássico (M1) ou alternativo (M2) e suas funções em tumores cerebrais

As células microglias são importantes em doenças inflamatórias no sistema nervoso central (SNC). Foram identificadas células microglias em neoplasias cerebrais, entretanto, sua função, até o momento, permanece obscura. Em estudos mais recentes foi sugerido que a função imunológica dessa célula pode ser suprimida em tumores do SNC. Além disso, as microglias tem a função de secretar fatores de crescimento e diversas citocinas que podem contribuir de alguma forma para a evasão imunológica, crescimento e invasão das neoplasias cerebrais (31).

Em um estudo utilizando marcação imuno-histoquímica em astrocitomas infiltrativos de graus II a IV da OMS, foi mostrado que astrocitomas infiltrativos têm um número considerável de micróglia proliferantes. Nessa pesquisa foi possível ver que a proliferação de micróglia foi mais pronunciada no astrocitoma pilocítico. O que se tem sugerido é que as células microglias tem mecanismos para rejeitar o tumor, entretanto, há evidências de que as microglias são atraídas por gliomas e pode ajudar no crescimento tumoral. A interleucina 10 (IL-10), citocina que tem amplo espectro de atividades imunossupressoras, é produzida pelas células microglias e parece estar envolvida em progressão de tumores gliais, proliferação aumentada das células tumorais e na infiltração dessas células em tecidos normais, tendo em vista que há níveis de IL-10 mais altos em gliomas malignos (32).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

Em estudos de gliomas humanos *in vivo*, observou-se a presença de mRNA específicos para IL-10 em biopsias de tumores gliais e em soros de pacientes com glioblastoma. A IL-10 é uma interleucina que reduz a proliferação de linfócitos T para antígenos específicos, inibe a apresentação de antígenos e diminui a síntese de citocinas por linfócitos T auxiliares (33). As células do sistema imunológico parecem ser manipuladas pela neoplasia para evitar sua rejeição e facilitar seu crescimento e disseminação, além disso, um estudo feito em camundongos com a droga clodrolip, que inibe macrófagos, resultou que mesmo com a depleção de macrófagos em tumores grandes não é suficiente para inibir o crescimento tumoral (34).

A microglia desempenha diversos papéis em um microambiente, hoje é aceito que o microambiente tecidual determina a polarização fenotípica da microglia, que constituem em M1 que são os fenótipos clássicos e pró-inflamatório e o M2 que tem fenótipos alternativos e tem ação anti-inflamatória (35). O fenótipo M1 é induzido por citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ e TNF- α ou lipopolissacarídeo (LPS) (36). M1 quando ativado pode produzir mediadores pró-inflamatórios como citocinas, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, além de expressar um sinal de transdutor e ativador de transcrição 1 (STAT-1) que vai induzir a produção de citocinas inflamatórias como IL-1, TNF- α , iNOS, IFN- γ e IL-12 alterando a função de proteínas, DNA e RNA, ou induzindo peroxidação lipídica, que inibe o crescimento tumoral (37).

A ligação das citocinas a seus receptores induz homodimerização ou heterodimerização dos receptores e desencadeia a ativação de cascata de sinalização intracelular, levando a ativação das famílias de Janus quinases (Jaks), que são associadas aos receptores, é o evento mais precoce. Quando ativadas, as Jaks fosforilam vários substratos críticos para as vias de transdução de sinal das citocinas, sendo um dos mais importantes o fator de transcrição citoplasmático latente, chamado de STAT, eles são recrutados para a região citoplasmática dos receptores e ativados por fosforilação de tirosina. Os STATs dimerizam e translocam rapidamente para o núcleo, induzindo a expressão gênica, sendo uma cascata de sinalização simples que liga diretamente a membrana celular (receptor) e o núcleo (expressão gênica) (38). A microglia também expressa MHC II, assim com as células dendríticas, podendo apresentar antígenos aos linfócitos T, induzindo a diferenciação em Th1 e resultando na ativação de células T citotóxica causando a morte do tumor (39).

Por outro lado, o fenótipo M2 é ativado pelas interleucinas IL-4, IL-13, IL10 e agentes imunossupressores como corticosteroides e fator de crescimento transformados beta (TGF- β), além de quimiocinas como CCL2, CCL17 e CCL22. Essas células do tipo M2 tem capacidade de remoção de resíduos, promover a reparação de tecidos e angiogênese, favorecendo a progressão do tumor (40, 41). A expressão e ativação de STAT-3, expressado por M2 que tem altos níveis intracelular, está relacionada com o grau, estágio e presença de metástase do tumor, além disso, quando STAT-3 tem perda de função demonstra diminuir o crescimento tumoral e a angiogênese e aumenta a apoptose, além de estar associado a imunossupressão (42).

Em sistemas experimentais, o STAT-3 promove a evasão imunológica do tumor em várias frentes, inibindo sinalização de citocinas pró-inflamatórias, bloqueando atividade antitumoral das



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

células imunológicas e promovendo a tolerogênese ao amplificar os linfócitos T reguladores (T reg), essa células tem por função suprimir a resposta imune, impedindo a ativação de linfócitos T ou bloqueando sua função efetora, além de diminuir a atividade de células NK e neutrófilos causando assim uma tolerância ao tumor. Além disso, foi possível observar que o STAT-3 diminui a expressão de MHCII, CD80 e CD86, encontradas nas células apresentadoras de antígenos (APCs), que são moléculas que desempenham um papel importante na ativação e diferenciação dos linfócitos T (43).

Em outros estudos, especificamente em gliomas, o STAT-3 implica na inibição da resposta das células T infiltrantes de glioma, que apresentavam características de não ativadas e nem proliferantes (CD8+ CD25-), com STAT-3 ativado, sendo uma característica do ambiente imunossupressor do tumor, além do mais, a atividade de STAT-3 tumoral promove a produção de múltiplos fatores, entre eles o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e IL-10 que ativam a sinalização de STAT-3 e inibem a maturação de células dendríticas (DCs) em cultura (44, 45). As células M2 também podem promover a função dos linfócitos Th2 e expressar IL-10 (46).

Evidências mostram que as microglias no tumor cerebral são direcionadas para o fenótipo M2 e as interleucinas IL-4, IL-6, IL-10 e TGF- β são secretados pelo tumor, induzindo a ativação do fenótipo M2 (47).

Interação entre a microglia e as células tumorais do astrocitoma por meio de múltiplos fatores que envolve sua progressão

Entre os múltiplos fatores que estimulam a progressão tumoral através microglia estão as quimiocinas. Um dos fatores denominados de proteína quimiotática de monócito-1 (MCP-1), que pertence à família de citocinas quimiotáticas do tipo C-C, é um fator potente para atrair monócitos e é secretado por diversas células tumorais. Acredita-se que o MCP-1 é importante na infiltração de tumores e já foi confirmado a presença dessa quimiocina em células tumorais de astrocitomas, como o glioblastoma que é um astrocitoma de grau IV (OMS). Também foi encontrado níveis elevados de MCP-1 no fluido cístico e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com glioblastoma (48). O fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (MG-CSF), tem efeito semelhante ao do MPC-1 em aumentar a proliferação de microglias (49).

A CX3CL1 se trata de uma quimiocina sintetizada e ancorada na membrana e funciona como uma molécula quimioatraente para macrófagos e células microgлияis, a expressão da CX3CL1 foi relatada em vários tipos celulares de origem hematopoiética e não hematopoiética, como células endoteliais e epiteliais, linfócitos, neurônios, células microgлияis e osteoblastos. A quimiotaxia e adesão mediadas pela CX3L1 são realizadas pelo CX3R1, que é expresso em células como NK, monócitos, linfócitos T CD8, linfócitos B, neurônios, microglia, células do musculo liso e células tumorais (50). Essas moléculas foram confirmadas em possível implicação na atração de células tumorais para o cérebro, uma vez que CX3CR1 expresso nas células tumorais previu a presença de metástase, indicando que CX3CR1 está associado a metástase tumoral (51). Além desses fatores há



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

também as citocinas como a IL-10, expressas por microglias, criando um microambiente imunossupressor para o glioma, já discutido anteriormente.

A prostaglandina E2 e o TGF- β são importantes imunossupressores em tumores cerebrais. Foi estabelecido que a Prostaglandina E2 (PGE2) interfere na resposta proliferativa e ativação de linfócitos T. A PGE2 diminui a produção de IL-2 e IL-2R, interleucina importante para a diferenciação e proliferação de linfócitos T e receptor de IL-2 (IL-2R), ela reduz o aumento de Ca²⁺ intracelular em células T induzido após ativação mitogênica, esse evento precede a síntese de IL-2 e IL-2R, causando efeito negativo direto na expressão de IL-2, além de inibir a síntese de CD25, que é uma molécula importante na síntese de IL-2 e IL-2R (52). Tanto células de glioma quanto as micróglias produzem prostaglandinas. O TGF- β quando ativado pode aumentar a capacidade de auto renovação do glioma, além de contribuir para a invasão de tecidos pelo tumor, além disso, foi correlacionado o aumento da proliferação celular de glioma CD133+ (células tronco de glioma) com a liberação de TGF- β . Os gliomas tem um alto potencial invasivo, especialmente na presença de microglia ligado a TGF- β , sugerindo que a liberação de TGF- β pela microglia ajuda na manutenção a invasão do tumor (53).

Outro fator que contribui para a invasão do astrocitoma são as metaloproteinases da matriz (MMP), se trata de uma família de endopeptidases dependentes de zinco, que promovem a degradação da matriz extracelular. Entre elas, a MMP-2 e a metaloproteinase tipo 1 (MT1) estão ligadas a capacidade invasiva do tumor e são expressas pela microglia, assim como pelo glioma. Essas MMPs podem ser produzidas pelas células tumorais, endoteliais e/ou estromas, elas degradam a matriz extracelular nas frentes invasivas do glioma, removendo a barreira de matriz extracelular e permitindo a migração das células tumorais para espaços criados e mais permissivos nas estruturas cerebrais, além de solubilizar fatores de crescimento ligados a matriz extracelular, clivando e ativando outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformador h, que é implicado na motilidade, angiogênese e proliferação do glioblastoma (54,55,56).

A comunicação entre as células pode ser feita por meio de vesículas extracelulares, essas microvesículas de bicamada lipídica com 50-100 nm de tamanho são conhecidas com exossomos, formadas intracelularmente por invaginações na membrana limitante do corpo multivesicular (MVB), que é um compartimento endocítico que quando se funde com a membrana plasmática libera as microvesículas internas chamadas de exossomos. Tumores e microglia tem a capacidade de liberar exossomos no microambiente e na circulação. Esses exossomos podem servir como transportadores para comunicação entre ambos, afetando a progressão e metástase do tumor cerebral e controlando a ativação da microglia de forma autócrina e parácrina. Os exossomos podem encapsular várias moléculas, incluindo metabolitos, proteínas e ácidos nucleicos (57,58). O trifosfato de adenosina (ATP) exossômico liberado pelas células tumorais demonstrou se ligar no receptor inotrópico P2x7 (P2x7R) da microglia, em resposta a esse ATP extracelular liberado pelo tumor a microglia produz a proteína inflamatória da macrófagem-1 α (MIP-1 α) e MCP-1 (59), que são moléculas importantes na infiltração do tumor como já citado. Esse ATP exossômico também induz a ramificação fenotípica da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

microglia (60), aumenta a motilidade das células microgлияis (61), promove a indução de M2 (62), e ao mesmo tempo pode interferir na ativação de M1 (63). Além das células tumorais, as células microgлияis produzem, armazenam e liberam ATP (64), podendo induzir sua ativação por mecanismo autócrino. O ATP exossômico derivado da microglia também pode estimular a produção de MPC-1 nas células tumorais (65), promovendo a infiltração de células microgлияis na massa tumoral. Esse ATP em elevadas concentrações extracelulares pode induzir a morte de células normais, entretanto, as células do glioma tem resistência a morte celular causada pela citotoxicidade causada pelo ATP (66). Esses resultados sugerem que o ATP exossômico derivado de células tumorais e de microgлияis induz morte celular de tecidos normais ao redor dos tumores, potencializando e preparando o terreno para um rápido crescimento e invasão de células tumorais.

Para além disso, as células tronco neurais (CTNs) podem sofrer uma transformação, através de estímulos cancerígenos, em uma forma de células cancerosas chamada de células-tronco de glioblastoma (GSCs). Sua origem está relacionada a zona subventricular (ZSV) cerebral e tem sido postulado que as GSCs são responsáveis pela resistência a tratamentos médicos e a agentes quimioterápicos. O ambiente tumoral promove a polarização fenotípica de células microgлияis para M2, fenótipo muito importante para o crescimento das GSCs, pois esse fenótipo é pro-tumoral e capaz de estimular o crescimento dessas células através de citocinas e quimiocinas já citadas anteriormente, outro ponto importante para o crescimento dessas células é a hipoxia, que por induzir a angiogênese e promove a auto renovação dos GSCs por meio da secreção de VEGF (67).

CONSIDERAÇÕES

Nesse artigo foi possível compreender o desenvolvimento do câncer em células cerebrais, como o astrócito que por consequência da mutação em seu gene se transforma em uma neoplasia conhecida como astrocitoma. Também podemos entender de que forma a célula imunológica cerebral microglia interage perante as células tumorais do glioma, como é modulado seu fenótipo para M1 antitumoral e M2 pro-tumoral e por quais mecanismos esses fenótipos podem combater ou ajudar na progressão do tumor.

Este estudo possui algumas limitações, embora entre os cânceres cerebrais o astrocitoma seja o mais comum, cânceres cerebrais em geral é considerado uma doença rara, portanto não há tanto material de estudo disponível e atual para uma revisão mais completa do assunto. Nesse sentido, o ideal seria mais estudos experimentais futuros sobre a patologia e seus mecanismos, assim como a ação da microglia perante o astrocitoma, para assim desenvolver novos tratamentos, como tratamentos de imunoterapias no combate ao câncer cerebral mais eficazes.

Por fim, através da realização deste artigo de revisão de literatura pode-se estabelecer a importância dos processos de mutação genética e das células presentes na estrutura cerebral para o desenvolvimento de tumores como o astrocitoma, a partir da mutação de genes como o IDH1 e IDH2, NF1, além da mutação do gene TP53, gene responsável pela correção de mutações celulares em todo o corpo, mutações a qual inibe a capacidade do gene maligno do câncer. Também foi possível



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

estabelecer os mecanismos pelo qual a microglia, célula fagocítica do sistema imune cerebral semelhante aos macrófagos, através de estímulos diferentes pode se diferenciar entre M1 e combater as células tumorais através de mecanismos antitumorais, e como pode se diferenciar em M2 e promover o crescimento, nutrição e metástase do tumor, através de mecanismos pro-tumorais.

Além disso, foi possível compreender os múltiplos fatores que englobam a interação entre essas células e como a M2, através desses fatores, podem ajudar na progressão do glioma, auxiliando em seu crescimento, motilidade, destruição do tecido adjacente e metástase, agravando a doença e tornando o tratamento mais complexo.

REFERÊNCIAS

1. Tortora GJ. Princípios de Anatomia Humana. 12a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. 1110 p.
2. Ransom BR, Kettenmann H. Electrical coupling, without dye coupling, between mammalian astrocytes and oligodendrocytes in cell culture. *Glia* [Internet]. 1990
3. Kettenman, H.; Ransom, BR. *Neuroglia*. Nova York: Oxford University Press Inc.; 2005. p. 443-450.
4. Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Investig* [Internet]. 1 set 2017
5. Apostolova LG. Alzheimer disease. *CONTINUUM* [Internet]. Abr 2016
6. Rasband MN. Glial contributions to neural function and disease. *Mol Amp Cell Proteom* [Internet]. 4 set 2015
7. Simons M, Nave KA. Oligodendrocytes: myelination and axonal support. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 22 jun 2015
8. Wei Z, Fei Y, Su W, Chen G. Emerging role of schwann cells in neuropathic pain: receptors, glial mediators and myelination. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 27 mar 2019
9. Jäkel S, Dimou L. Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 13 fev 2017
10. Jiménez AJ, Domínguez-Pinos MD, Guerra MM, Fernández-Llebrez P, Pérez-Fígares JM. Structure and function of the ependymal barrier and diseases associated with ependyma disruption. *Tissue Barriers* [Internet]. Jan 2014
11. Lo TY, Grandas FG, Jones PA, Chambers IR, Mendelow AD, Forsyth R, Depreitere B, Meyfroidt G, Minns RA. Abstract 10. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. Maio 2014
12. Song NJ. A green synthesis of mn3o4/graphene nanocomposite as anode material for lithium-ion batteries. *Int J Electrochem Sci* [Internet]. Jan 2018
13. Gorshkov K, Aguisanda F, Thorne N, Zheng W. Astrocytes as targets for drug discovery. *Drug Discov Today* [Internet]. 2018
14. Sidoryk-Wegrzynowicz M, Wegrzynowicz M, Lee E, Bowman AB, Aschner M. Role of astrocytes in brain function and disease. *Toxicol Pathol* [Internet]. 12 nov 2010
15. Jessen KR. Glial cells. *Int J Biochem Amp Cell Biol* [Internet]. Out 2004.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

16. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ellison, D. W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-820.
17. Weller M, Wick W, Aldape K. Glioma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015;1:15017.
18. Hambardzumyan D, Gutmann DH, Kettenmann H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. *Nature Neuroscience*. 2016;19(1):20-27.
19. Venkatesh HS, Tam LT, Woo PJ, Lennon J, Nagaraja S, Gillespie SM, Monje M. Targeting neuronal activity-regulated neuroligin-3 dependency in high-grade glioma. *Nature*. 2019;10:1126.
20. Kapoor M, Gupta V. Astrocytoma. 2023 Jul 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644468.
21. Kumar V, Pritzker DN, Abbas AK, Aster JC. (n.d.). *Robbins & Cotran Patologia-Bases Patológicas das Doenças*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021. 1421 p.
22. Girão Faria MH, Vidal do Patrocínio RM, Barem Rabenhorst SH. Astrocitomas: Uma revisão abrangente. *Arq Bras Neurocir* [Internet]. Mar 2006
23. Chen Z, Feng X, Herting CJ, et al. Cellular and molecular identity of tumor-associated macrophages in glioblastoma. *Cancer Res*. 2017;77(9):2266-2278.
24. Ron E, Modan B, Boice Jr, JD. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *New England Journal of Medicine*. 1988.
25. Loh JK, Lieu AS, Chai CY, Hwang SL, Kwan AL, Wang CJ, Howng SL. Arrested growth and spontaneous tumor regression of partially resected low-grade cerebellar astrocytomas in children. *Childs Nerv Syst*. 2013
26. Muller PA, Vousden KH. p53 mutations in cancer. *Nature Cell Biology*. 2014.
27. Watanabe T, et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *The American Journal of Pathology*. 2009.
28. ambruzzi E. The role of IDH1/2 mutations in the pathogenesis of secondary glioblastomas. *J Bras Patol Medicina Lab* [Internet]. 2017.
29. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017
30. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A., Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ellison, D. W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016
31. Watters JJ, Schartner JM, Badie B. Microglia function in brain tumors. *J Neurosci Res* [Internet]. 1 ago 2005
32. Graeber MB, Scheithauer BW, Kreutzberg GW. Microglia in brain tumors. *Glia* [Internet]. 14 out 2002
33. Wagner S, Czub S, Greif M, Vince GH, Suss N, Kerkau S, Rieckmann P, Roggendorf W, Roosen K, Tonn JC. Microglial/macrophage expression of interleukin 10 in human glioblastomas. *Int J Cancer* [Internet]. 2 jul 1999



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emidio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

34. Zeisberger SM, Odermatt B, Marty C, Zehnder-Fjällman AH, Ballmer-Hofer K, Schwendener RA. Clodronate-liposome-mediated depletion of tumour-associated macrophages: a new and highly effective antiangiogenic therapy approach. *Br J Cancer* [Internet]. 11 jul 2006
35. Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic Polarization of Macrophages in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. Jun 2013
36. Ellert-Miklaszewska A, Dabrowski M, Lipko M, Sliwa M, Maleszewska M, Kaminska B. Molecular definition of the pro-tumorigenic phenotype of glioma-activated microglia. *Glia* [Internet]. 7 maio 2013
37. Wei J, Gabrusiewicz K, Heimberger A. The Controversial Role of Microglia in Malignant Gliomas. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2013
38. Takeda K, Akira S. STAT family of transcription factors in cytokine-mediated biological responses. *Cytokine Amp Growth Factor Rev* [Internet]. Set 2000
39. Ulvestad E, Williams K, Bjerkvig R, Tiekotter K, Antel J, Matre R. Human microglial cells have phenotypic and functional characteristics in common with both macrophages and dendritic antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol* [Internet]. Dez 1994
40. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: Potential targets of anti-cancer therapy. *Eur J Cancer* [Internet]. Abr 2006
41. Gabrusiewicz K, Ellert-Miklaszewska A, Lipko M, Sielska M, Frankowska M, Kaminska B. Characteristics of the Alternative Phenotype of Microglia/Macrophages and its Modulation in Experimental Gliomas. *PLoS ONE* [Internet]. 25 ago 2011
42. Jones LM, Broz ML, Ranger JJ, Ozelik J, Ahn R, Zuo D, Ursini-Siegel J, Hallett MT, Krummel M, Muller WJ. STAT3 Establishes an Immunosuppressive Microenvironment during the Early Stages of Breast Carcinogenesis to Promote Tumor Growth and Metastasis. *Cancer Res* [Internet]. 30 dez 2015
43. Soares AK, Neves PA, Cavalcanti MD, Marinho SM, Oliveira Júnior WD, Souza JR, Lorena VM, Gomes YD. Expression of co-stimulatory molecules CD80 and CD86 is altered in CD14 + HLA-DR + monocytes from patients with Chagas disease following induction by *Trypanosoma cruzi* recombinant antigens. *Rev Soc Bras Medicina Trop* [Internet]. Out 2016
44. Brantley EC, Benveniste EN. Signal Transducer and Activator of Transcription-3: A Molecular Hub for Signaling Pathways in Gliomas. *Mol Cancer Res* [Internet]. Maio 2008
45. Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S, Niu G, Kay H, Mulé J, Kerr WG, Jove R, Pardoll D, Yu H. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med* [Internet]. 20 nov 2005
46. Zhang L, Handel M, Schartner J, Hagar A, Allen G, Curet M, Badie B. Regulation of IL-10 expression by upstream stimulating factor (USF-1) in glioma-associated microglia. *J Neuroimmunol* [Internet]. Mar 2007
47. Qiu B, Zhang D, Wang C, Tao J, Tie X, Qiao Y, Xu K, Wang Y, Wu A. IL-10 and TGF- β 2 are overexpressed in tumor spheres cultured from human gliomas. *Mol Biol Rep* [Internet]. 19 nov 2010
48. Leung SY, Wong MP, Chung LP, Chan AS, Yuen ST. Monocyte chemoattractant protein-1 expression and macrophage infiltration in gliomas. *Acta Neuropathol* [Internet]. 11 maio 1997
49. Giulian D, Ingeman J. Colony-stimulating factors as promoters of amoeboid microglia. *J Neurosci* [Internet]. 1 dez 1988



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Vico

50. Ferretti E, Pistoia V, Corcione A. Role of Fractalkine/CX3CL1 and Its Receptor in the Pathogenesis of Inflammatory and Malignant Diseases with Emphasis on B Cell Malignancies. *Mediat Inflamm* [Internet]. 2014
51. Andre F, Cabioglu N, Assi H, Sabourin JC, Delalogue S, Sahin A, Broglio K, Spano JP, Combadiere C, Bucana C, Soria JC, Cristofanilli M. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer. *Ann Oncol* [Internet]. Jun 2006
52. Rincón M, Tugores A, López-Rivas A, Silva A, Alonso M, De Landázuri MO, López-Botet M. Prostaglandin E2 and the increase of intracellular cAMP inhibit the expression of interleukin 2 receptors in human T cells. *Eur J Immunol* [Internet]. Nov 1988
53. Ye XZ, Xu SL, Xin YH, Yu SC, Ping YF, Chen L, Xiao HL, Wang B, Yi L, Wang QL, Jiang XF, Yang L, Zhang P, Qian C, Cui YH, Zhang X, Bian XW. Tumor-Associated Microglia/Macrophages Enhance the Invasion of Glioma Stem-like Cells via TGF- β 1 Signaling Pathway. *J Immunol* [Internet]. 4 jun 2012
54. Araújo RV, Silva FO, Melo-Júnior MR, Porto AL. Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. *Rev Cienc Medicas Biol* [Internet]. 8 jul 2011
55. Guo P, Imanishi Y, Cackowski FC, Jarzynka MJ, Tao HQ, Nishikawa R, Hirose T, Hu B, Cheng SY. Up-Regulation of Angiopoietin-2, Matrix Metalloprotease-2, Membrane Type 1 Metalloprotease, and Laminin 5 γ 2 Correlates with the Invasiveness of Human Glioma. *Am J Pathol* [Internet]. Mar 2005
56. Mayes DA, Hu Y, Teng Y, Siegel E, Wu X, Panda K, Tan F, Yung WK, Zhou YH. PAX6 Suppresses the Invasiveness of Glioblastoma Cells and the Expression of the Matrix Metalloproteinase-2 Gene. *Cancer Res* [Internet]. 15 out 2006
57. van den Boorn JG, Daßler J, Coch C, Schlee M, Hartmann G. Exosomes as nucleic acid nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. Mar 2013
58. Denzer K, Kleijmeer MJ, Heijnen HF, Stoorvogel W, Geuze HJ. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device. *J Cell Sci* [Internet]. 1 out 2000
59. Fang KM, Wang YL, Huang MC, Sun SH, Cheng H, Tzeng SF. Expression of macrophage inflammatory protein-1 α and monocyte chemoattractant protein-1 in glioma-infiltrating microglia: Involvement of ATP and P2X7 receptor. *J Neurosci Res* [Internet]. 8 dez 2010
60. Wollmer MA, Lucius R, Wilms H, Held-Feindt J, Sievers J, Mentlein R. ATP and adenosine induce ramification of microglia in vitro. *J Neuroimmunol* [Internet]. Abr 2001
61. Honda S, Sasaki Y, Ohsawa K, Imai Y, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S. Extracellular ATP or ADP Induce Chemotaxis of Cultured Microglia through Gi/o-Coupled P2Y Receptors. *J Neurosci* [Internet]. 15 mar 2001
62. Csóka B, Selmeczy Z, Koscsó B, Németh ZH, Pacher P, Murray PJ, Kepka-Lenhart D, Jr SM, Gause WC, Leibovich SJ, Haskó G. Adenosine promotes alternative macrophage activation via A2A and A2B receptors. *FASEB J* [Internet]. 16 set 2011
63. Haskó G. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol* [Internet]. Jan 2004
64. Imura Y, Morizawa Y, Komatsu R, Shibata K, Shinozaki Y, Kasai H, Moriishi K, Moriyama Y, Koizumi S. Microglia release ATP by exocytosis. *Glia* [Internet]. 5 jul 2013



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

AS FUNÇÕES DA MICROGLIA NA PROGRESSÃO DO ASTROCITOMA – ARTIGO DE REVISÃO LITERÁRIA
Alexandre Leite Emídio, Gabriel Martins Braga, Sabrina Santos Ferreira, Nathalia Cruz Victo

65. Jantarotai N, Choi HB, McLarnon JG. ATP stimulates chemokine production via a store-operated calcium entry pathway in C6 glioma cells. BMC Cancer [Internet]. Dez 2009
66. Morrone FB, Horn AP, Stella J, Spiller F, Sarkis JJ, Salbego CG, Lenz G, Battastini AM. Increased resistance of glioma cell lines to extracellular ATP cytotoxicity. J Neuro Oncol [Internet]. Jan 2005
67. Geribaldi-Doldán N, Fernández-Ponce C, Quiroz RN, Sánchez-Gomar I, Escorcia LG, Velásquez EP, Quiroz EN. The Role of Microglia in Glioblastoma. Front Oncol [Internet]. 29 jan 2021