

Contribuição das células de Müller no desenvolvimento da retinopatia diabética: foco no estresse oxidativo e na inflamação

<https://espacoalexandria.ufrj.br/category/artigos>

Publicado em 09 de fevereiro de 2023.

Este artigo faz uma revisão sobre as alterações recentemente descritas nas funções das células de Müller e os eventos celulares que contribuem para a retinopatia diabética, especialmente relacionadas ao estresse oxidativo e à inflamação. Esta revisão lança luz acerca das células de Müller como potenciais alvos terapêuticos desta doença.

Contribution of Müller cells in the diabetic retinopathy development: focus on oxidative stress and inflammation. Raul Carpi-Santos; Ricardo A. de Melo Reis; Flávia Carvalho Alcantara Gomes e Karin C. Calaza.

Resenha:

A retinopatia diabética (RD) consiste em uma doença neurovascular que ocasiona a cegueira em pacientes com diabetes mellitus. A perda visual influi na qualidade de vida, nas atividades diárias e diminui a capacidade individual de trabalho, acarretando uma grande carga econômica dos sistemas de saúde. Assim, diante da ausência de cura e da indisponibilidade de tratamento eficaz para a RD, o desenvolvimento de alternativas terapêuticas precisa ser uma prioridade. As pesquisas emergentes evidenciam que há um papel importante das células gliais de Müller (MGC), não somente como atores cruciais na fisiologia da retina, mas também como atuantes de aspectos disfuncionais do diabetes.

A glicemia descontrolada por um longo período, é responsável por desregular inúmeras vias metabólicas na retina, acarretando o comprometimento neurovascular progressivo que apresenta vários elementos, como alteração nos níveis de crescimento e fatores neurotróficos, estresse oxidativo, inflamação, hipóxia, moléculas de adesão, e fatores genéticos. Devido ao fato do diagnóstico e do tratamento da RD dependerem da detecção de alterações microvasculares, ela é tida como uma doença vascular, dividida em dois estágios tardios: retinopatia diabética não proliferativa e retinopatia diabética proliferativa. Uma elevada quantidade de dados coletados nas últimas duas décadas expôs muitas modificações iniciais nos aspectos neurais da fisiologia/anatomia da retina, abrangendo também o conceito de uma doença neurovascular. Ainda se pesquisa acerca do fato da neuropatia retiniana diabética ser a causa ou efeito da microangiopatia sob hiperglicemia crônica.

A retina é um tecido especial que apresenta uma arquitetura altamente ordenada contendo células transdutoras de luz (fotorreceptores), interneurônios, neurônios de projeção e três tipos de células gliais. Os corpos celulares das células da retina são ordenados em três camadas nucleares intercaladas por camadas plexiformes, consistindo em prolongamentos

celulares e sinapses. Localizados na camada mais externa, mais próximo da coróide, estão dois tipos de células fotorreceptoras, em média 120 milhões de bastonetes e 4,6 milhões de cones no olho humano. Além disso, existem cerca de 0,7 a 1,5 milhão de células ganglionares da retina, encontradas na camada de células ganglionares, que transmitem atividade elétrica por meio do nervo óptico para as áreas de processamento visual do cérebro. Entre essas duas camadas, há a camada nuclear interna, que contém os corpos celulares dos interneurônios bipolares excitatórios, controlados pelas células inibitórias horizontais e amácrimas, e as MGC, célula essencial envolvida com funções importantes na retina.

A retina é um dos tecidos mais energeticamente exigentes do corpo. O suporte de energia para a retina dos mamíferos é proveniente dos sistemas vasculares interno e externo, o suprimento de sangue para a retina externa é obtido através da vasculatura coróide.

Ainda que o diagnóstico atual de RD seja ligado às alterações vasculares e o tratamento seja limitado a estágios mais avançados da doença, inúmeros dados demonstraram alterações na retina neural antes dos sinais clínicos de anormalidades vasculares em modelos animais e pacientes. Os estudos eletrofisiológicos têm evidenciado que pacientes diabéticos apresentam alterações neuronais mesmo quando nenhum sinal vascular (clínico) é detectado no exame de fundo de olho.

A neurodegeneração é um dos sinais mais precoces que é demonstrado em modelos experimentais de RD, detectado duas semanas após a indução do diabetes. Desta forma, alguns pesquisadores descreveram que pacientes diabéticos post-mortem sem sinais clinicamente detectáveis de RD expõem um número significativamente maior de células apoptóticas em todas as camadas da retina. Mais recentemente, com o avanço tecnológico, como a tomografia de coerência óptica, foi demonstrado que pacientes com diabetes possuem camadas de células nucleares-ganglionares internas mais finas e camada de fibras nervosas reduzida, confirmando em um procedimento in vivo que a neurodegeneração é uma doença precoce.

As células gliais apresentam funções-chave na manutenção da homeostase cerebral e no controle do sistema nervoso central (SNC) em resposta a insultos. Evidências emergentes dessa e de outras pesquisas defendem o conceito de que as células gliais reativas desempenham papéis fundamentais em doenças neurodegenerativas, como as doenças de Alzheimer e Parkinson. Enquanto o envolvimento de células gliais em doenças cerebrais está bem documentado, a contribuição da MGC para doenças neurodegenerativas, como a RD, ainda é pouco clara e explorada. A MGC é o elemento glial predominante (90%) da retina dos vertebrados, desempenhando vários papéis, como o fato de que regeneram o retinol all-trans para 11-cis retinal participando do ciclo visual do cone, etapa crucial para manter a resposta à luz; processo anteriormente atribuído exclusivamente às células do epitélio pigmentado.

No contexto da RD, diferentes coquetéis de moléculas e compostos como drogas potenciais, naturais e sintéticas, têm sido utilizados para controlar a reatividade da MGC e melhorar a função retiniana. Por meio da pesquisa evidencia-se a importância da identificação das vias moleculares que controlam a função da MGC, bem como a reprogramação bem-

sucedida do destino da MGC, que devem guiar o desenvolvimento de novas terapias voltadas para a progressão da RD.

Você pode ler o artigo “Contribution of Müller cells in the diabetic retinopathy development: focus on oxidative stress and inflammation” em:

<https://www.mdpi.com/2076-3921/11/4/617>

Referência Bibliográfica

CARPI-SANTOS, Raul *et al.* Contribution of Müller Cells in the Diabetic Retinopathy Development: focus on oxidative stress and inflammation. **Antioxidants**, v. 11, n. 4, p. 617-645. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11040617>.

Por Ana Beatriz Costa Ferreira
Graduanda do curso de Farmácia da UFRJ