

Infrarregulação farmacológica de GLT-1 impacta o sinal do [¹⁸F]FDG-PET: potencial papel astrocitário

Manoela Luíza Schiavenin¹ Diogo Onofre de Souza²

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina, UFCSPA ² Orientador, Departamento de Bioquímica, ICBS – UFRGS

Introdução e Objetivo

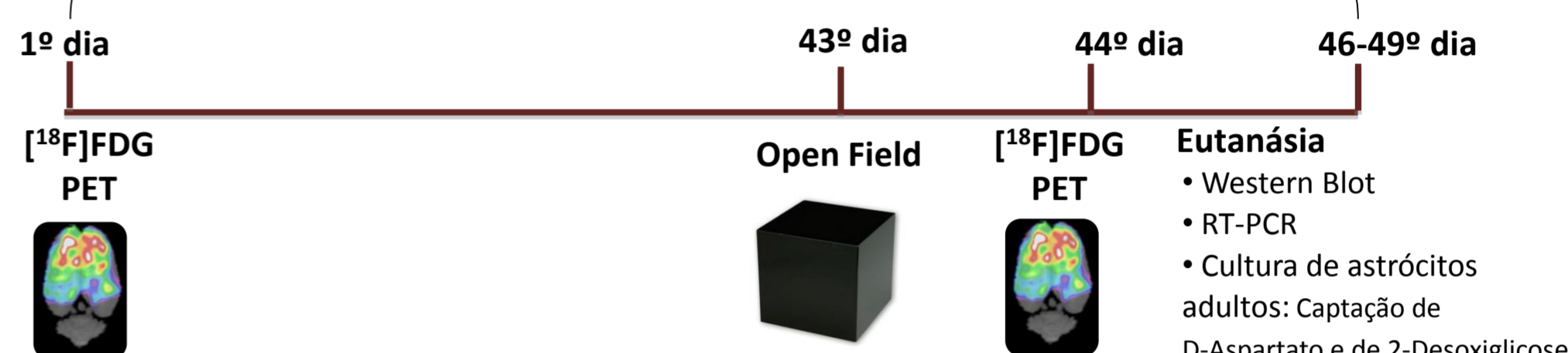
A tomografia por emissão de pósitrons com uso do radiofármaco [¹⁸F]Fluorodeoxiglicose ([¹⁸F]FDG-PET) permite a determinação da taxa de consumo de glicose no tecido com sua localização topográfica¹. Esta técnica tornou-se uma das mais importantes ferramentas na investigação do encéfalo, sendo utilizada tanto na pesquisa quanto no diagnóstico de diversos distúrbios neuropsiquiátricos². Desde a sua criação, há 40 anos, o sinal do [¹⁸F]FDG-PET no estudo do encéfalo é interpretado como um produto direto da atividade neuronal^{3,4}. No entanto, os neurônios não são as únicas células metabolicamente ativas no cérebro e esta visão neurocêntrica negligencia a contribuição das células gliais no metabolismo de glicose cerebral. Fortes evidências apontam uma importante contribuição dos astrócitos no metabolismo cerebral de glicose^{5,6}. Sendo assim, nossa hipótese é a de que estas células contribuam significativamente no sinal do [¹⁸F]FDG-PET e para testá-la conduzimos imageamentos com microPET [¹⁸F]FDG em ratos antes e depois de reduzir a densidade de GLT-1, um dos principais gatilhos para a captação de glicose em astrócitos⁶.

Métodos

Ratos Wistar machos adultos receberam Clozapina na água de beber por seis semanas como uma estratégia para reduzir GLT-1⁷. O metabolismo cerebral de glicose *in vivo* foi verificado longitudinalmente utilizando [¹⁸F]FDG-microPET antes e depois do tratamento. O imunoconteúdo e a expressão dos transportadores GLT-1 e GLAST foi analisado na região cortical. Culturas de astrócitos corticais adultos foram preparadas para as análises de captação de D-aspartato e 2-Deoxiglicose.

Tratamento com Clozapina - (25-35 mg/kg/dia)

CEUA UFRGS – 32983



Resultados

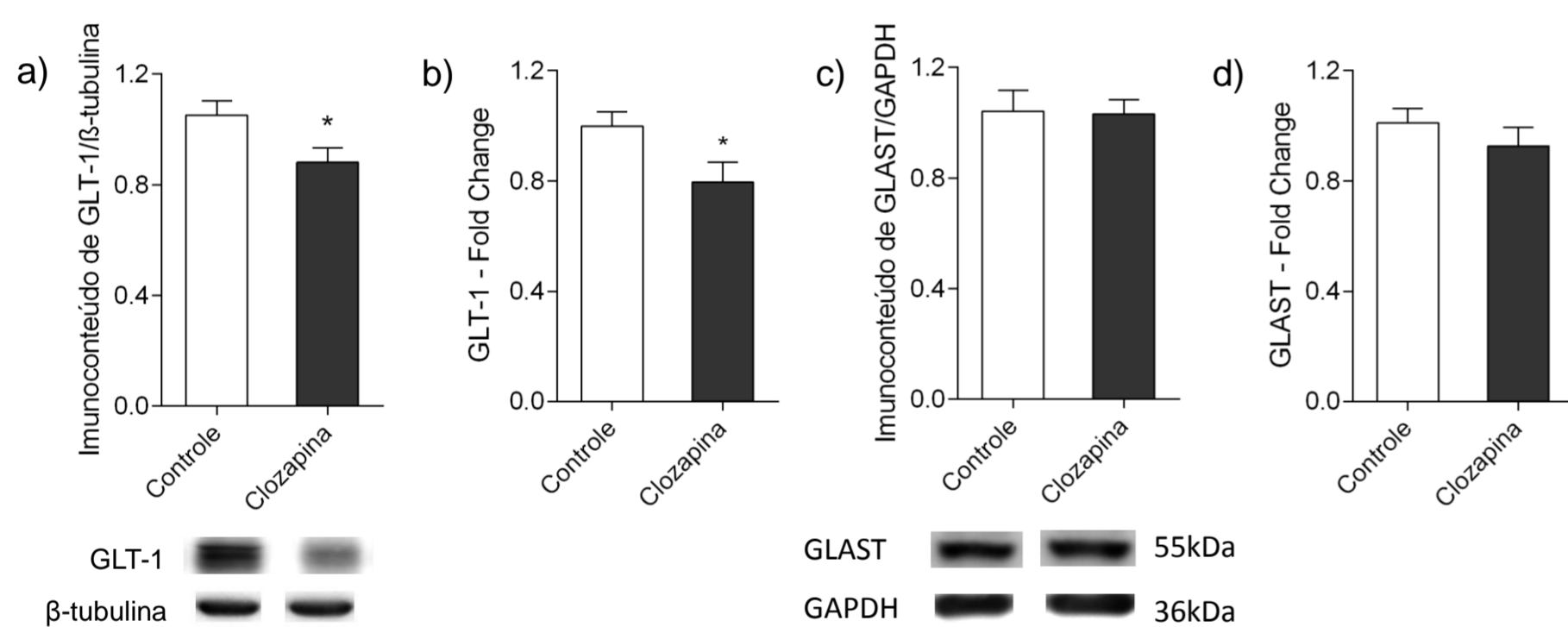


Figura 1: Densidade e expressão de GLT-1 e GLAST no córtex cerebral após tratamento com Clozapina. Imunoconteúdo (a)(c) e expressão de RNAm (b)(d) de GLT-1 e GLAST no córtex total, após seis semanas de tratamento. Resultados do PCR expressos como *fold change* em relação ao grupo controle. Dados representados como média ± S.E.M. (n= 8 animais por grupo). *p<0.05 (teste t)

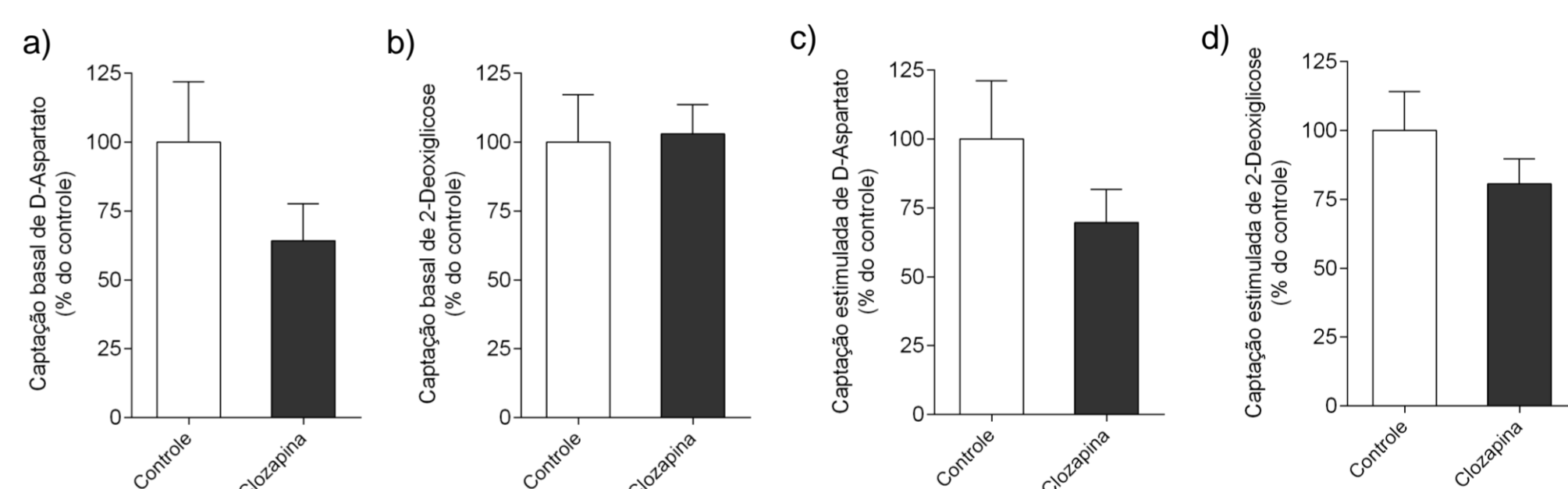


Figura 2: Avaliação ex-vivo dos efeitos do tratamento com Clozapina na captação de D-aspartato e 2-Deoxiglicose em cultura cortical de astrócitos. Captação de [³H]2-Desoxi-D-glicose (a)(b) e [³H]D-aspartato (c)(d) em culturas corticais adultas de astrócitos. (a)(c) realizados no meio de cultura sem adição de glutamato e (b)(d) realizados com adição de 100μM de glutamato. Valores de captação expressos em percentual do controle. Dados representados como média ± S.E.M. (n= 3-4 animais por grupo) (a) p=0.246 and Cohen's d=0.95; (b) p=0.503 and Cohen's d=0.65; (c) p=0.171 and Cohen's d=0.95; (d) p=0.258 and Cohen's d=0.97. (teste t)

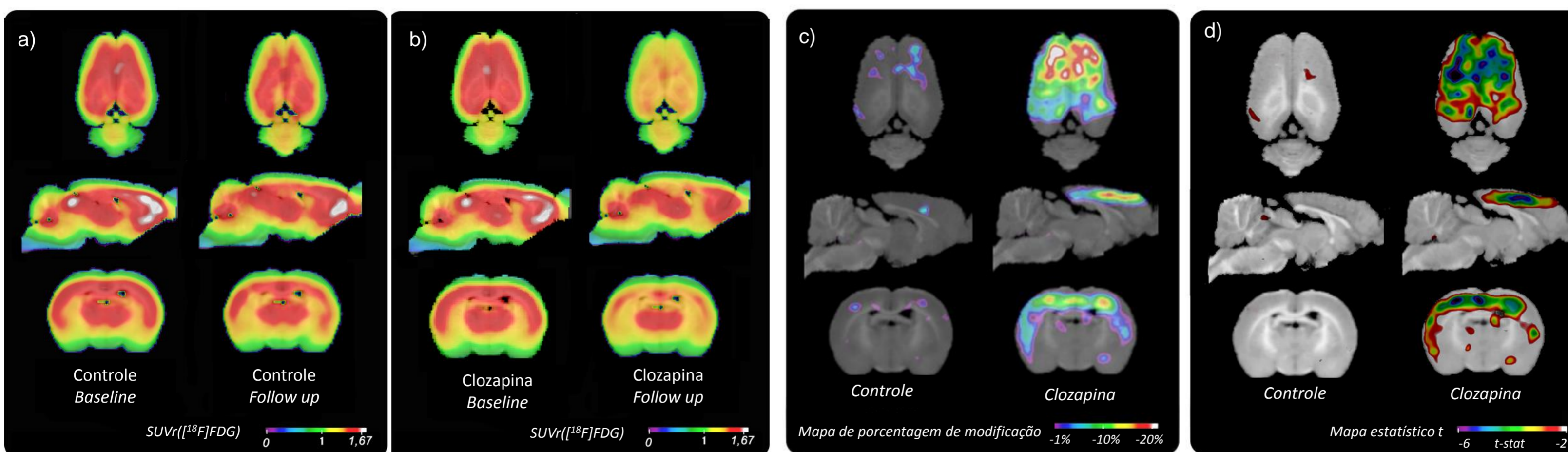


Figura 3: Efeitos do tratamento com Clozapina no [¹⁸F]FDG-PET. (a) Mapas metabólicos cerebrais com o SUVR médio dos grupos controle (a) e clozapina (b) antes e depois do período de tratamento. (c) Mapas representando o percentual de modificação nos grupos controle e clozapina após o período de tratamento em relação ao escaneamento inicial do grupo. (d) Mapa estatístico T demonstrando o hipometabolismo estatisticamente significativo nos grupos controle e clozapina após o tratamento em relação ao escaneamento inicial (d). As imagens de [¹⁸F]FDG-PET estão projetadas em uma imagem de ressonância magnética padrão nos planos axial, sagital e coronal. SUVR = *standardized uptake value normalized by a reference region*. Região cerebral de referência do SUVR = Ponte. (n= 8 animais por grupo).

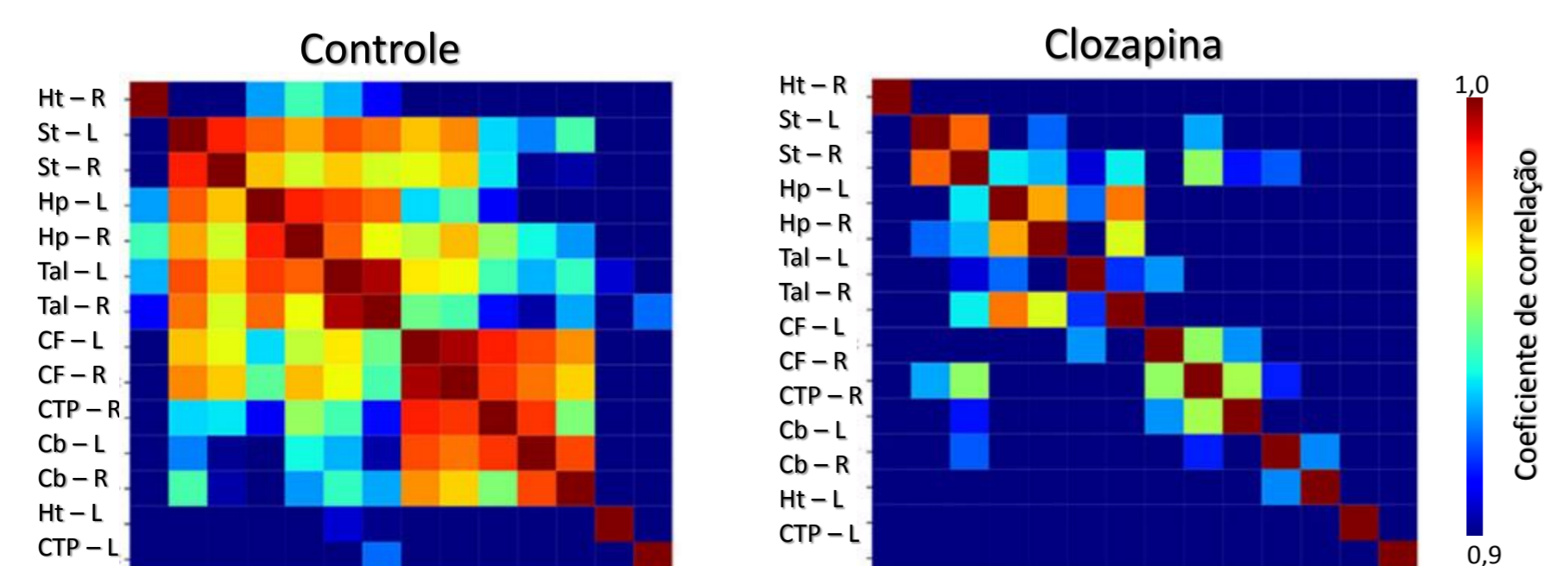


Figura 4: Efeitos do tratamento com Clozapina nas redes metabólicas derivadas do [¹⁸F]FDG-PET. Matrizes de correlação cruzada entre indivíduos: as redes demonstram associações região-região (Cerebelo, Hipotálamo, Tálamo, Estriado, Hipocampo, Córtex Frontal e Temporoparietal, lados direito e esquerdo) nos grupos controle e clozapina após o tratamento. Dados representados como valores de correlação com correção por Taxa de Descobertas Falsas com p<0.05. (n= 8 animais por grupo)

Conclusão

Este trabalho demonstra que a clozapina reduz o metabolismo de glicose cerebral nas camadas corticais e causa hipossincronia na rede metabólica. A redução no metabolismo de glicose cerebral induzida pela clozapina é maior no córtex (uma região com alta densidade astrocitária e de GLT-1) e é associada a uma redução significativa nos níveis de GLT-1. Com base nisso, nossos dados corroboram a noção de que astrócitos também possam contribuir para o sinal do [¹⁸F]FDG-PET. A origem celular do sinal do [¹⁸F]FDG-PET permanece ainda uma questão em aberto, mas o que está se tornando claro é que mais de um tipo de célula esteja envolvido.

Referências:

- M. Reivich et al. *Circulation Res*, 1979.
- N. Smailagic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- L. Sokoloff. *Developmental Neuroscience*, 1993.
- Gobel et al. *Theor Biol Med Model*, 2013.
- L. Pellerin, P.J. Magistretti. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012.
- Zimmer, E.R. *Nature Neurosc*, 2017
- Melone et al. *Molecular psychiatry*, 2001.

Agradecimentos:

