

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
BIOQUÍMICA

Luiza Santos Machado

**IMPACTO DA ATIVAÇÃO MICROGLIAL E ASTROCITÁRIA EM PROCESSOS
NEUROENERGÉTICOS CEREBRAIS**

Porto Alegre

2022

Luiza Santos Machado

**IMPACTO DA ATIVAÇÃO MICROGLIAL E ASTROCITÁRIA EM PROCESSOS
NEUROENERGÉTICOS CEREBRAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Bioquímica.

Orientador: **Prof. Dr. Eduardo Rigon Zimmer**

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Machado, Luiza Santos
Impacto da ativação microglial e astrocitária em
processos neuroenergéticos cerebrais / Luiza Santos
Machado. -- 2022.
90 f.
Orientador: Eduardo Rigon Zimmer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas: Bioquímica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Microglia. 2. Astrócito. 3. Doença de Alzheimer.
4. Metabolismo cerebral de glicose. 5. Tomografia por
emissão de pósitrons. I. Zimmer, Eduardo Rigon,
orient. II. Título.

*Dedicado ao meu amado avô
Pedro Vorli de Oliveira Santos*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço imensamente à minha família, em especial minha mãe, Rose, e irmã, Sara, por todo apoio e incentivo durante toda a minha jornada acadêmica.

Ao querido Professor Dr. Eduardo Rigon Zimmer, meu grande chefe e brilhante orientador, que foi minha inesgotável fonte de ensinamentos. Não tenho palavras para agradecer por todos esses anos de trabalho, e por ter me acolhido como aluna, me motivado nessa dura, mas encantadora caminhada que é a pesquisa, e pela inestimável ajuda em todos os momentos necessários. És e certamente continuará sendo um dos meus maiores exemplos de amor e dedicação à ciência. Foi uma honra ter sido tua aluna e teu carinho comigo jamais será esquecido.

À Dra. Pâmela Lukasewicz, minha co-orientadora de coração, já que sem ela esse trabalho jamais teria sido possível. Mesmo do outro lado do continente não poupou esforços para me orientar. Meu eterno obrigada pela paciência, carinho e ensinamentos. Tenho muito orgulho de ter tido uma pesquisadora tão talentosa trabalhando ao meu lado. Espero um dia ser uma cientista tão sublime quanto tu e o Professor Zimmer!

Aos maiores presentes que a vida me deu, Andréia Rocha e Carolina Soares, minhas grandes amigas e trio científico. Só tenho a agradecer por todo carinho, por compartilharem comigo tantos bons momentos e risadas, e terem sido meus pilares durante esses anos de mestrado. Vocês são minhas inspirações como pessoa e cientista.

Às Dra. Bruna Bellaver e Dra. Débora Guerini, por me permitirem aprender ao menos um milésimo de todo o conhecimento de vocês. Mais do que pesquisadoras, vocês são mulheres incríveis.

Aos meus queridos colegas Lavínia Perquim, Pedro Vidor, Dr. Marco Antônio de Bastiani, Christian Limberger e Leonardo Machado pela contribuição, todas as conversas e por embarcarem nas minhas loucuras.

À todos os meus colegas de laboratório, especialmente ao Fernando Rigon, Gabriela Lazzarotto e Dr. Wylilians Borelli, por tornarem meus dias mais leves e divertidos.

À todos os colegas do laboratório 28 do Departamento de Bioquímica e do Zimmer Lab por toda ajuda e pela amizade. E ao Professor Dr. Diogo Onofre Gomes de Souza, que, com a mesma gentileza do Professor Zimmer, me acolheu e abriu as portas do seu laboratório para mim.

Às orgão financiadores CNPq, CAPES e Alzheimer's Association.

APRESENTAÇÃO GERAL

A seguinte dissertação está organizada de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A dissertação está dividida em três partes:

Parte I: Resumo, Introdução e Objetivos.

Parte II: Manuscritos em preparação.

Parte III: Discussão, Conclusões e Referências.

A Introdução apresenta os objetivos e uma extensa revisão bibliográfica dos temas relevantes para a dissertação. Os resultados são apresentados na Parte II, como dois manuscritos a serem submetidos a periódicos de circulação internacional, contendo uma extensa descrição da metodologia utilizada e uma concisa introdução, discussão e conclusão. A Parte III discute os temas apresentados ao longo da dissertação e os resultados descritos na Parte II, com interpretações e comentários gerais. As referências bibliográficas ao final da dissertação representam aquelas utilizadas apenas nas Partes I e III.

SUMÁRIO

PARTE I.....	5
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVO.....	17
2.1 Objetivos específicos.....	17
PARTE II.....	18
I. ASSOCIATIONS BETWEEN TSPO AND [18F]FDG-PET SIGNAL: A SYSTEMATIC REVIEW.....	19
II. CELL TYPES INVOLVED IN THE [18F]FDG-PET SIGNAL.....	45
PARTE III.....	69
3. DISCUSSÃO.....	70
4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....	73
REFERÊNCIAS.....	74

PARTE I

LISTA DE ABREVIATURAS

[¹⁸F]FDG - 2-deoxi-2-[¹⁸F]fluoroglicose

A β - Beta-amilóide

ADP - Adenosina difosfato

ATP - Adenosina trifosfato

CB - Cerebelo

CXF - Córtex frontal

CXTP - Córtex temporoparietal

GFAP - Proteína ácida fibrilar glial

GLT-1 - Transportador de glutamato-1

GLUT1 - Transportador de glicose 1

GLUT3 - Transportador de glicose 3

GLUT5 - Transportador de glicose 5

HP - Hipocampo

HT - Hipotálamo

IBA1 - Molécula adaptadora de ligação de cálcio ionizado 1

LCR - Líquido cefalorraquidiano

NeuN - Proteína nuclear neuronal

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

S100B - Proteína B de ligação ao cálcio S100

ST - Estriado

TAL - Tálamo

TSPO-PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons da Proteína Translocadora de 18 kDa

RESUMO

O cérebro é composto por diferentes tipos celulares que estão distribuídos de maneira específica pelas suas regiões. Devido às suas funções, os neurônios foram considerados as células com o maior custo energético no cérebro, sendo os principais responsáveis pela captação e utilização da glicose. Nesse contexto, o sinal do exame de 2-deoxi-2-[18F]fluoroglicose via Tomografia por Emissão de Pósitrons ([18F]FDG-PET), técnica de neuroimagem que avalia o metabolismo de glicose no cérebro, tem sido considerado um biomarcador da atividade neuronal. Assim, o hipometabolismo do [18F]FDG-PET no cérebro é proposto como um índice de disfunção neuronal ou neurodegeneração. No entanto, há evidências de que outras células cerebrais, como a microglia e o astrócito, também são importantes contribuidores para o sinal do [18F]FDG-PET no cérebro. Assim, a origem celular do sinal [18F]FDG-PET permanece indefinida. Com isso em mente, nessa dissertação de mestrado, nós: I) realizamos uma revisão sistemática para avaliar a correlação do sinal da Tomografia por Emissão de Pósitrons da Proteína Translocadora de 18 kDa (TSPO-PET), um marcador microglial, com o sinal do [18F]FDG-PET em roedores e humanos. Nossos dados indicam que os sinais do TSPO-PET e FDG-PET estão negativamente associados; II) integramos marcadores de diferentes tipos celulares com [18F]FDG-PET de ratos wild-type e transgênicos para os genes APP/PS1 (ratos TgF344, modelo de amiloidose humana). Identificamos que a expressão gênica da proteína ácida fibrilar glial (GFAP), um marcador de astrócitos, no cérebro e os seus níveis proteicos no plasma se correlacionam com o sinal do [18F]FDG-PET cerebral. Entretanto, não encontramos essas associações com os níveis de GFAP no líquido cefalorraquidiano e no conteúdo proteico do tecido cerebral. Essa dissertação sugere que as células da glia contribuem para o sinal do [18F]FDG-PET. Nossos resultados recomendam uma reavaliação na interpretação biológica do sinal [18F]FDG-PET.

ABSTRACT

The brain is composed of different cell types distributed in specific ways in its regions. Due to their functions, neurons were considered the cells with the highest energy cost in the brain, mainly responsible for glucose uptake and use. In this context, the [^{18}F]FDG-PET signal, an exam that assesses glucose metabolism in the brain, has been considered a biomarker of neuronal activity. Thus, hypometabolism of [^{18}F]FDG-PET in the brain has been proposed as an index of neuronal dysfunction or neurodegeneration. However, there is evidence that other brain cells, such as microglia and astrocyte, are also important contributors to the [^{18}F]FDG-PET signal in the brain. Thus, the cellular origin of the [^{18}F]FDG-PET signal remains undefined. With this in mind, we: I) performed a systematic review to assess the correlation of the TSPO-PET signal, a microglial marker, with the [^{18}F]FDG-PET signal in rodents and humans. Our data indicate that TSPO-PET and FDG-PET signals are negatively associated; II) integrated markers from different cell types with [^{18}F]FDG-PET from wild-type and transgenic mice for APP/PS1 genes (TgF344 mice, human amyloidosis model). We identified that brain GFAP gene expression and plasma GFAP protein levels correlate with brain [^{18}F]FDG-PET signal. However, we did not find these associations with GFAP levels in cerebrospinal fluid and brain tissue protein density. This dissertation suggests that glial cells contribute to the [^{18}F]FDG-PET signal. Our results recommend a reassessment of the biological interpretation of the [^{18}F]FDG-PET signal.

1. INTRODUÇÃO

A glicose é a principal fonte de energia no cérebro (Mergenthaler *et al.*, 2013). Embora corresponda a apenas 2% do peso corporal, cerca de 20% da glicose consumida é direcionada ao metabolismo cerebral (Mergenthaler *et al.*, 2013; Dienel, 2019). O metabolismo da glicose é responsável por muitas funções críticas no cérebro, como a manutenção celular, transmissão de sinalização neuronal e gerenciamento do estresse oxidativo (Dienel, 2019; Zhang *et al.*, 2021). Em virtude de as células cerebrais não serem capazes de armazenar glicose, há um suprimento constante através da barreira hematoencefálica da periferia para o cérebro (Benton, Parker e Donohoe, 1996; Nimgampalle, Chakravarthy e Devanathan, 2021).

No cérebro, o metabolismo de glicose é específico para cada tipo celular (Camandola e Mattson, 2017; Wang *et al.*, 2022). No caso dos neurônios, a entrada de glicose ocorre via transportadores de glicose 3 (GLUT3) (Benarroch, 2014). Já os astrócitos têm como principal transportador o GLUT1, que também capta glicose na microglia, especialmente sob condições inflamatórias (Jakoby *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2021). A microglia, entretanto, expressa predominantemente GLUT5 para a entrada de glicose (Jennifer Payne *et al.*, 1998; Koepsell, 2020).

A maior parte da adenosina trifosfato (ATP) usada pelo cérebro provém do metabolismo oxidativo da glicose, que ocorre através da via glicolítica, ciclo do ácido tricarboxílico e fosforilação oxidativa (Hall *et al.*, 2012; Hertz e Chen, 2017), sendo que os neurônios apresentam um metabolismo predominantemente oxidativo, enquanto os astrócitos são mais glicolíticos (Kasischke *et al.*, 2004; Rose *et al.*, 2020). Já a microglia, embora apresente ambos os metabolismos, glicolítico e

oxidativo, quando ativada aumenta o metabolismo glicolítico e diminui o oxidativo (Ghosh *et al.*, 2017; Cheng *et al.* 2021).

Nesse sentido, a glicólise é uma reação que pode ser dividida em fase preparatória e fase de conservação de energia (Nimgampalle, Chakravarthy e Devanathan, 2021). Na fase preparatória a glicose é fosforilada pela enzima hexoquinase em glicose-6-fosfato utilizando uma molécula de ATP, que é convertido em ADP (Mergenthaler *et al.*, 2013) A glicose-6-fosfato então é isomerizada em frutose-6-fosfato pela fosfohexose isomerase (Arren Bar-Even *et al.*, 2012). E essa molécula é fosforilada em Frutose-1,6-fosfato utilizando outra molécula de ATP (Locasale, 2018). Por fim, a Frutose-1,6-fosfato é clivada pela aldolase em duas trioses fosfato diferentes, o gliceraldeído-3-fosfato e a diidroxiacetona-fosfato (Arren Bar-Even *et al.*, 2012; Nimgampalle, Chakravarthy e Devanathan, 2021).

A fase de conservação de energia utiliza então duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato formado na fase preparatória, juntamente com 4NAD^+ e 4 fosfatos para formar 2 moléculas de 1,3-bifosfoglicerato e $4\text{NADH}+\text{H}^+$ como produtos (McCall, 2004). Cada molécula de 1,3-bifosfoglicerato é defosforilada pela enzima fosfogliceratoquinase, gerando 3-fosfoglicerato e a conversão de 2 adenosina difosfato (ADP) em 2ATP (Fothergill-Gilmore, Michels, 1993; Nimgampalle, Chakravarthy e Devanathan, 2021). Então, a enzima fosfogliceratomutase promove a isomerização da molécula a 2-fosfoglicerato, que posteriormente é desidratado pela enolase e gera fosfoenolpiruvato (Arren Bar-Even *et al.*, 2012). Devido ao seu elevado potencial de transferência de fosfato, o fosfoenolpiruvato pode transferir um fosfato ao ADP, assim se transformando em piruvato (Meléndez-Hevia *et al.*, 1997).

Nesse contexto, o exame cerebral mais utilizado por tomografia por emissão de pósitrons (PET) usa [^{18}F]2-fluoro-2-desoxi-D-glicose ([^{18}F]FDG) como radiofármaco (de Leon *et al.*, 1983; Schilling *et al.*, 2016). O [^{18}F]FDG é um análogo estrutural da glicose, no qual o grupo hidroxila na posição C-2 da molécula é substituído pelo isótopo Fluor 18 , que é emissor de pósitrons (Reivich *et al.*, 1979; Fowler e Ido, 2002). Essa substituição permite o [^{18}F]FDG (Vallabhajosula *et al.*, 2010) entrar no cérebro através da barreira hematoencefálica e, tal qual a glicose, adentra as células por proteínas de membrana transportadoras de glicose (Hasselbalch *et al.*, 1996; Schmidt *et al.*, 2013).

Entretanto, o [^{18}F]FDG é uma molécula quimicamente distinta da glicose e, portanto, não segue os mesmos caminhos metabólicos e permanece nas células por mais tempo (Gallagher *et al.* 1978; Larson, 2020). Assim como a glicose, o [^{18}F]FDG é fosforilado pela hexoquinase, sendo assim transformado em [^{18}F]FDG-6 fosfato (Gallagher *et al.* 1978). Esse produto da fosforilação da hexoquinase, devido à falta de oxigênio na posição 2 da estrutura, não é um substrato da glicose-6-fosfato isomerase (Gallagher *et al.* 1978), portanto, não participando (ou participando muito pouco), da rota glicolítica.

Essa vantagem particular do [^{18}F]FDG e a emissão de pósitrons devido à presença do radioisótopo permitem a quantificação de sua captação no tecido cerebral por meio de um exame de PET (Ziai *et al.*, 2016; Feng *et al.*, 2019; Levin *et al.*, 2021). Posteriormente, [^{18}F]FDG é excretado intacto e mais rapidamente que a glicose através dos rins, assim melhorando o contraste da imagem (Larson, 2020; Amoabeng *et al.*, 2022).

Assim, o sinal [^{18}F]FDG-PET é representativo da atividade da hexoquinase do tecido cerebral, portanto, do metabolismo cerebral (Schöll *et al.*, 2011; Marcus, Mena, e Subramaniam, 2015; Bouter *et al.*, 2019). E esse consumo pode ser observado a nível regional no cérebro; entretanto a imagem do PET não tem resolução celular (Dienel, Behar e Rothman, 2018).

Nesse contexto, é intuitivo que o disparo neuronal consumiria muita glicose (Sokoloff *et al.*, 1977; Roberts *et al.*, 2017). E, por muitos anos, assumiu-se que o sinal [^{18}F]FDG-PET no cérebro era originado exclusivamente do consumo de glicose pelo neurônio, sendo considerado um índice de função neuronal (Mosconi *et al.*, 2008; Jack *et al.*, 2016). Porém, os neurônios não são as únicas células cerebrais metabolicamente ativas, e, por essa razão, o impacto de outras células cerebrais no [^{18}F]FDG-PET vem sendo debatido (Figley e Stroman, 2011; Dienel, Behar e Rothman, 2018).

As células gliais estão altamente envolvidas nos processos cerebrais e, assim como os neurônios, utilizam glicose como fonte de energia (Klip e Hawkins, 2005; Jha e Morrison, 2018; Afridi *et al.*, 2020). De fato, os neurônios são predominantemente oxidativos, enquanto os astrócitos são principalmente glicolíticos (Magistretti e Allaman, 2015; Vandoorne, Bock e Bosch, 2018; Han *et al.*, 2021). Ademais, Pellerin e Magistretti postularam em 1994 o conceito da lançadeira de lactato Neurônio-Astrócito (ANLS) (Pellerin e Magistretti, 1994).

Segundo essa hipótese, os astrócitos não são considerados simplesmente apoio passivo para o bom funcionamento neuronal, e sim células que participam ativamente no processo neuroenergético (Pellerin e Magistretti, 1994; Brooks, 2018).

Os astrócitos também cobrem majoritariamente vasos sanguíneos cerebrais (Pellerin, 2010; Hösli *et al.*, 2022). Inclusive, 99,8% dos astrócitos presentes na massa cinzenta estão ligados a, no mínimo, um vaso sanguíneo (Hösli *et al.*, 2022). Essa particularidade confere uma grande vantagem, em termos de localização, na captação de glicose (Brooks, 2018).

Assim, em situações de atividade sináptica, os neurônios liberam glutamato (Okumoto *et al.*, 2005; Zhou e Danbolt, 2014). Para evitar excitotoxicidade, os astrócitos captam esse glutamato da fenda sináptica, um processo que é dependente de gradiente de sódio (Zhang *et al.*, 2018; Mahmoud *et al.*, 2019). Para tanto, é necessária a entrada de três íons de Na^+ para cotransporte com um glutamato (Pellerin *et al.*, 1998; Pellerin e Magistretti, 2012). Portanto, a captação de glutamato gera um aumento nas concentrações intracelulares de sódio nos astrócitos. Isso gera uma ativação na enzima $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, dessa forma desencadeando um aumento glicolítico nessas células (Mason, 2017). Assim, a entrada de glutamato promove captação de glicose nos astrócitos em uma estequiometria 1:1 (Pellerin *et al.*, 1998).

O piruvato produzido nos astrócitos, via glicólise, é convertido em lactato, que ao ser liberado no espaço extracelular, é utilizado pelos neurônios como substrato energético através de transportadores monocarboxilato (Pellerin e Magistretti, 1994; Barros e Weber, 2018). Dentro dos neurônios, o lactato é convertido a piruvato pela enzima lactato desidrogenase 1 (LDH1), que é utilizado como substrato energético (Genc, Kurnaz e Ozilgen, 2011).

Isso só é possível porque os neurônios parecem ter preferência por lactato quando ambos os substratos (lactato e glicose) estão disponíveis (Schurr e Payne, 2007, Brooks, 2018). Além disso, diferentemente dos neurônios, que expressam exclusivamente a LDH1, os astrócitos apresentam a lactato desidrogenase 5, responsável pela conversão de piruvato a lactato (Bittar *et al.*, 1996; Genc, Kurnaz e Ozilgen, 2011). Assim, o ANLS sugere que os neurônios não são majoritariamente dependentes de glicose para o suprimento energético e que os astrócitos, durante a neurotransmissão glutamatérgica, apresentam um perfil mais glicolítico (Pellerin e Magistretti, 1994).

O número celular também pode ser um fator significativo para o consumo de glicose e, portanto, no metabolismo do [¹⁸F]FDG-PET (Fischer *et al.*, 2006). No cérebro humano, as células gliais correspondem a cerca de 50% do número celular total (Azevedo *et al.*, 2009; Herculano-Houzel, 2012). Azevedo *et al.* mostraram que há uma população de 170,68 bilhões de células cerebrais, sendo que 86,1 bilhões são neurônios e 84,6 bilhões das quais são células gliais (Azevedo *et al.*, 2009).

Ademais, há uma diferença na proporção de neurônios:glia de acordo com a região cerebral. No córtex, das 77,18 bilhões de células, apenas 16,34 bilhões de células são neurônios, gerando uma razão de 3,76 células gliais para cada neurônio. Essa proporção se inverte no cerebelo, uma região com alto índice neuronal, no qual há 4,3 neurônios para 1 célula glial, contendo 69,03 e 16,04 bilhões de células neuronais e gliais, respectivamente (Azevedo *et al.*, 2009; Herculano-Houzel *et al.*, 2015; Herculano-Houzel e Dos Santos, 2018).

Nesse sentido, há evidências de que os astrócitos também contribuem para o sinal [^{18}F]FDG-PET (Magistretti e Pellerin, 1996; Carter *et al.*, 2019). Zimmer *et al.* mostraram o aumento da captação de glutamato via GLT-1, um transportador quase exclusivamente presente nos astrócitos, induzido pelo fármaco ceftriaxona aumentou o sinal do [^{18}F]FDG-PET. De fato, a indução do transporte de glutamato via GLT-1 pela ceftriaxona causou um hipermetabolismo de glicose nos astrócitos, traduzido na captação de [^{18}F]FDG-PET (Zimmer *et al.*, 2017). Por outro lado, em animais tratados com clozapina, um fármaco multi-alvo que induz infra-regulação de GLT-1, foi observado um hipometabolismo no sinal do [^{18}F]FDG-PET (Rocha *et al.*, 2022).

Além disso, a microglia, mesmo sendo menor em comparação com astrócitos e neurônios, é uma célula altamente ativa, principalmente em situações inflamatórias, e também utiliza a glicose como combustível (Lauro e Limatola, 2020; Camacho-Morales, 2022). Xiang *et al.* mostraram que uma depleção parcial da microglia em um em camundongos PS2APP, um modelo de Doença de Alzheimer (DA), gera uma diminuição no sinal de [^{18}F]FDG-PET. Nesse mesmo estudo, animais TREM2^{+/+}, modelo de ativação microglial, apresentam um hipermetabolismo cerebral de glicose (Xiang *et al.*, 2021).

Alterações no metabolismo cerebral de glicose estão presentes em diversos distúrbios neurodegenerativos, incluindo a DA (Cleland *et al.*, 2021; Ryu *et al.*, 2021). A DA é dividida em forma familiar, causada por mutações genéticas, e esporádica, que tem início tardio e é responsável pela vasta maioria dos casos. De fato, existe uma assinatura hipometabólica no [^{18}F]FDG-PET em pacientes com DA, especialmente na forma esporádica, que tem sido utilizada como biomarcador de neurodegeneração, sendo o córtex uma das regiões mais afetadas (Mosconi *et al.*,

2010; Knopman *et al.*, 2021). Ademais, em alguns modelos murinos da doença, na fase inicial, a região cortical apresenta um aumento na captação de [^{18}F]FDG-PET, possivelmente devido à reatividade glial (Brendel *et al.*, 2016; Xiang *et al.*, 2021). Estudos clínicos com pacientes com a forma familiar da DA e indivíduos com comprometimento cognitivo leve, mostraram um aumento similar no metabolismo de [^{18}F]FDG-PET em algumas regiões na fase inicial da doença (Gordon *et al.*, 2018; Rubinski *et al.*, 2020).

De fato, os ratos TgF344-AD, um modelo transgênico de amiloidose cerebral, que apresentam a mutação sueca humana para o gene que codifica a proteína precursora de amilóide (APP) e expressão de presenilina 1 (PSEN1) com a mutação Δ no exon 9, apresenta diversas características patológicas clássicas da DA (Figura 1) (Cohen *et al.*, 2013; Tsai *et al.*, 2014). Nesse modelo além da presença de depósitos de placas de beta-amiloide ($\text{A}\beta$) e alterações astrocitárias, há um aumento no sinal do [^{18}F]FDG-PET aos 9 meses de idade (Cohen *et al.*, 2013, 2013; Rocha *et al.*, 2021).

Alterações no sinal do [^{18}F]FDG-PET também foram observados em modelo de sepse severa, que classicamente estimula o processo neuroinflamatório e a ativação microglial (Catarina *et al.*, 2018; Bellaver *et al.* 2019). A estimulação em cultura de células microgliais com agentes inflamatórios, como o lipopolissacarídeo (LPS) e interferon-gama, geram um aumento no consumo de glicose, mediado predominantemente por GLUT1 (Wang *et al.*, 2019).

Já Baik *et al.* utilizaram cultura primária de microglia de camundongos tratadas com $\text{A}\beta$, o que gerou uma ativação microglial e mudança no metabolismo

destas células, que passaram de um estado de fosforilação oxidativa para glicólise (Baik *et al.*, 2019).

CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DO RATO TGF344-AD

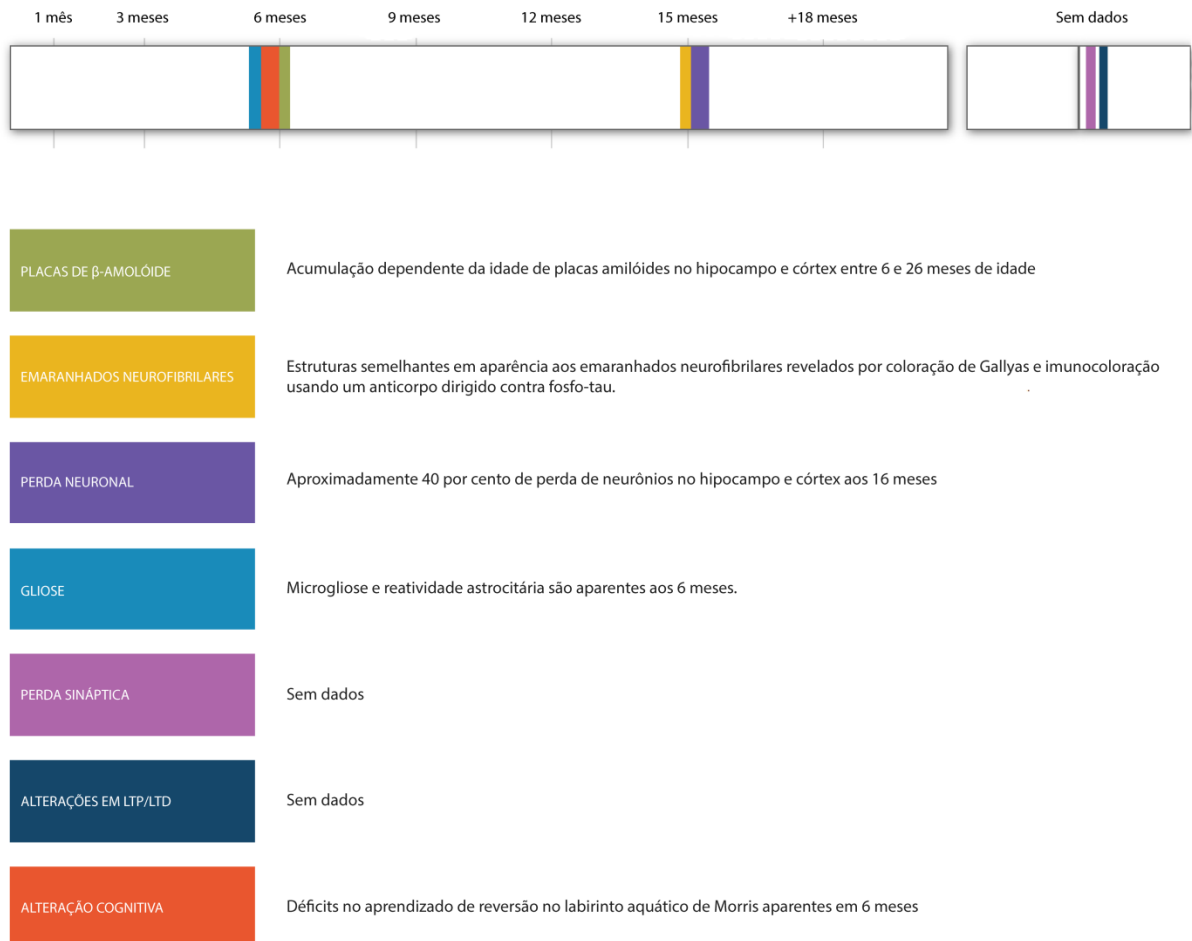


Figura 1. Caracterização fenotípica do rato TgF344-AD. Alterações presentes nos rato TgF344-AD em diversas idades. Fonte: Adaptado de (Alzforum, 2022)

Existem também trabalhos na literatura estabelecendo uma relação entre imagens por PET obtidas com marcadores da proteína translocadora de 18 kDa (TSPO) e o [¹⁸F]FDG (Fan *et al.*, 2015; Kleinberger *et al.*, 2017; Eckenweber *et al.*, 2020). Em situações de ativação microglial, há um aumento no número desses

receptores TSPO na membrana externa da mitocôndria microglial (Crawshaw e Robertson, 2017; Zhang *et al.*, 2021).

Assim, como nos astrócitos, essas evidências apoiam uma relação íntima entre o metabolismo de glicose e as respostas inflamatórias na microglia (Choi *et al.*, 2021; Pan *et al.*, 2022; Xiong, Tang e Yang, 2022). E, dessa forma, acredita-se que essas células também podem modular o sinal de PET- $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ no cérebro (Xiang *et al.*, 2021). No entanto, a origem celular do sinal $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET no tecido cerebral ainda parece ser neuronal ou astrocitária.

2. OBJETIVO

Essa dissertação de mestrado visou investigar, em dados publicados na literatura, o impacto da ativação da microglia no sinal do $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET e as associações entre marcadores celulares e o sinal do $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET.

2.1 Objetivos específicos

- I. Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET e TSPO-PET;
- II. Avaliar o metabolismo de glicose cerebral em ratos transgênicos que carregam a mutação humanas patológicas presentes na DA;
- III. Analisar marcadores neuronais e gliais em amostra de tecido, plasma e líquido cefalorraquidiano (LCR) em em ratos trangenicos que carregam a mutação humanas patológicas presentes na DA ;
- IV. Correlacionar os níveis de marcadores neuronais e gliais em tecido e em fluidos com o sinal do $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET no cérebro.

PARTE II

PARTE III

4. Discussão

Neste trabalho conduzimos uma revisão sistemática da literatura acerca da microglia e o metabolismo cerebral de glicose, com ênfase na investigação por PET e seus respectivos marcadores, mais especificamente [^{18}F]FDG e radioligantes de TSPO. Estudos recentes demonstraram que a microglia pode modular o sinal do [^{18}F]FDG-PET. De fato, um artigo observou que a captação celular de FDG pela microglia hipocampal se encontra aumentada em modelo transgênico da DA. Essas alterações não se restringem ao processo glicolítico, mas também aos transportadores de glicose e à fosforilação oxidativa, e parecem estar relacionados com o processo de ativação microglial. Assim, é intuitivo sugerir que o metabolismo cerebral de glicose estaria positivamente associado com o sinal do TSPO-PET, uma técnica que utiliza radioligantes considerados marcadores de ativação microglial.

Entretanto, os resultados da nossa extensiva revisão de literatura, apontou para o oposto. O estudo englobou 29 artigos, contando com mais de 10 diferentes modelos pré-clínicos de doenças cerebrais, bem como estudos clínicos, majoritariamente em pacientes com doenças neurodegenerativas. Observamos com a compilação dos dados encontrados que, na vasta maioria desses estudos, o sinal do TSPO-PET se encontra aumentado em regiões associadas com hipometabolismo do [^{18}F]FDG-PET. Esse resultado sugere uma correlação negativa dos dois radiofármacos, bem como antagoniza a ideia de que a microglia é uma das células que mais contribui para o sinal do [^{18}F]FDG-PET.

Tendo em vista esses resultados, investigamos a associação de células cerebrais com o metabolismo de glicose. Utilizando um modelo animal transgênico da AD (TgF344-AD), avaliamos marcadores canônicos da microglia, astrócitos e

neurônios em três compartimentos biológicos (tecido cerebral, LCR e plasma) e suas respectivas correlações com o [¹⁸F]FDG-PET encefálico. Assim, apresentamos evidências de uma associação entre biomarcadores astrocitários com o metabolismo de glicose.

Nossos resultados demonstraram que o metabolismo cerebral global de glicose não se encontra alterado nos animais aos 10 meses, idade na qual já há agregação de placas de A β . A análise a nível regional também não resultou em diferença significativa entre os grupos no CXTP, CXF, HP, ST, TAL, HT e CB. Entretanto, o mapa t-estatístico da imagem mostrou o grupo TgF344-AD apresentou alguns *clusters* hipermetabólicos na região cortical. Esse resultado corrobora com um estudo longitudinal, ainda não publicado, conduzido por nosso grupo de pesquisa utilizando esse mesmo modelo, no qual se observou somente um hipermetabolismo de glicose em algumas regiões, como tálamo e córtex (Rocha *et al.*, 2021). Além disso, há aumento no metabolismo de [¹⁸F]FDG-PET em outros modelos animais de DA, como é o caso dos camundongos APP/PS1 que, assim como os ratos TgF344-AD, apresentam APP com a mutação sueca e mutação em PS1 (Bouter e Bouter, 2019; Snellman *et al.*, 2019; Xiang *et al.*, 2021).

No tecido cerebral, avaliamos o mRNA de S100B, NeuN e IBA1 em 3 regiões: CXTP, CXF e CB. Nossos resultados demonstraram que, embora S100B, NeuN e IBA1 não apresentam diferença nos níveis de mRNA entre os grupos, o mRNA de GFAP está aumentado no CXTP dos animais transgênicos. Entretanto, o imunoconteúdo proteico de GFAP não diferiu entre os grupos em nenhuma das regiões. Os dados de mRNA de GFAP corroboram com diversos estudos presentes na literatura, nos quais reatividade astrocitária e, conseqüentemente o GFAP, estão aumentados na região cortical na AD. Entretanto, assim como nesses estudos, era

esperado um aumento nos níveis proteicos de GFAP, o que não ocorreu no grupo TgF344-AD (Muramori, Kobayashi e Nakamura, 1998; Porchet *et al.*, 2003; Roltsch *et al.*, 2010; Porchet *et al.*, 2003; Perez-Nievas e Serrano-Pozo, 2018; Grubman *et al.*, 2019; Habib *et al.*, 2020). Esses resultados sugerem uma possível reatividade astrocitária na região cortical desses animais.

Na análise de associação de mRNA com os dados de [¹⁸F]FDG-PET, os níveis de mRNA de GFAP cortical apresentaram a maior correlação com o metabolismo de glicose cerebral. Essa associação pode ser explicado por duas razões: primeiro, o córtex é uma região muito mais vulnerável à DA (Dubois *et al.*, 2014; Grothe *et al.*, 2018; Mrdjen *et al.*, 2020); segundo, o cerebelo é composto majoritariamente por neurônios, ao contrário do córtex, que é formado predominantemente por células gliais (Herculano-Houzel e Lent, 2005; Azevedo *et al.*, 2009). Assim, demonstramos que o mRNA de GFAP, principalmente do CXTP, se correlaciona com grande parte do cérebro.

Dentre os outros marcadores investigados, somente o mRNA de S100B do CXF apresentou associação com o metabolismo de glicose cerebral. O mRNA de NeuN e IBA1 extraído do tecido cerebral não correlacionaram com nenhuma região do [¹⁸F]FDG-PET. De fato, esses dados divergem com os resultados descritos por Dienel, Behar e Rothman, e Xiang *et al.* que mostraram que os grandes contribuintes para o sinal do [¹⁸F]FDG-PET são os neurônios e microglia, respectivamente. Entretanto, nossos resultados corroboram com estudos que demonstraram que os astrócitos têm um amplo impacto no metabolismo de [¹⁸F]FDG-PET (Zimmer *et al.*, 2017; Rocha *et al.*, 2022). Assim, nossos resultados sugerem que os astrócitos estão fortemente associados com o metabolismo de glicose e, conseqüentemente, sinal de [¹⁸F]FDG-PET.

No plasma e LCR, os níveis proteicos de GFAP não diferiram entre o grupo TgF344-AD e controle. Entretanto, na correlação voxel-a-voxel com o metabolismo de glicose, somente o GFAP plasmático apresentou uma correlação positiva, em especial na área cortical. Os resultados de plasma corroboram com dados de estudos clínicos de marcadores em fluidos, no entanto, divergem em relação ao GFAP no LCR (Fukuyama, Izumoto, & Fushiki, 2001; Benedet *et al.*, 2021). Isso sugere que o GFAP plasmático, e possivelmente novos biomarcadores astrocitários, possam ser biomarcadores de grande potencial para o entendimento da patologia de DA e até mesmo na predição da conversão clínica.

5. Conclusão e Perspectivas

Em resumo, nossos resultados sugerem uma correlação inversa dos sinais de FDG- e TSPO-PET, assim como fornecem evidências de que os astrócitos são, dentre os tipos celulares investigados no presente trabalho, as células mais associadas ao sinal do [¹⁸F]FDG-PET. De fato, mostramos que o GFAP, a nível gênico e plasmático, é um indicador do metabolismo da glicose no cérebro. Também demonstramos que mutações clássicas da DA, além de causarem alterações metabólicas cerebrais, levam a modificações a nível de mRNA nos astrócitos. Finalmente, acreditamos que uma reavaliação do papel da bioenergética dos astrócitos na DA é necessária, e também merece mais investigação em pesquisas clínicas.

REFERÊNCIAS

- Afridi, R., Kim, J. H., Rahman, M. H., & Suk, K. (2020). Metabolic Regulation of Glial Phenotypes: Implications in Neuron–Glia Interactions and Neurological Disorders. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00020>
- Amoabeng, K. A., Laurila, S., Juárez-Orozco, L. E., Marthinsen, A. B. L., Moczulski, D., Rebelos, E., & Dadson, P. (2022). The utilization of positron emission tomography in the evaluation of renal health and disease. In *Clinical and Translational Imaging* (Vol. 10, Issue 1, pp. 59–69). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40336-021-00469-2>
- Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., Filho, W. J., Lent, R., & Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, 513(5), 532–541. <https://doi.org/10.1002/cne.21974>
- Baik, S. H., Kang, S., Lee, W., Choi, H., Chung, S., Kim, J. il, & Mook-Jung, I. (2019). A Breakdown in Metabolic Reprogramming Causes Microglia Dysfunction in Alzheimer’s Disease. *Cell Metabolism*, 30(3), 493-507.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.005>
- Bar-Even, A., Flamholz, A., Noor, E., & Milo, R. (2012). Rethinking glycolysis: On the biochemical logic of metabolic pathways. In *Nature Chemical Biology* (Vol. 8, Issue 6, pp. 509–517). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nchembio.971>
- Barros, L. F., & Weber, B. (2018). CrossTalk proposal: an important astrocyte-to-neuron lactate shuttle couples neuronal activity to glucose utilisation in the brain. *Journal of Physiology*, 596(3), 347–350. <https://doi.org/10.1113/JP274944>
- Bélanger, M., Allaman, I., & Magistretti, P. J. (2011). Brain energy metabolism: Focus on Astrocyte-neuron metabolic cooperation. In *Cell Metabolism* (Vol. 14, Issue 6, pp. 724–738). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.016>
- Bellaver, B., Rocha, A. S., Souza, D. G., Leffa, D. T., de Bastiani, M. A., Schu, G., Lukasewicz Ferreira, P. C., Venturin, G. T., Greggio, S., Ribeiro, C. T., da Costa, J. C., Moreira, J. C. F., Gelain, D. P., Torres, I. L. da S., Klamt, F., & Zimmer, E. R. (2019). Activated peripheral blood mononuclear cell mediators trigger astrocyte reactivity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 879–888. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.041>
- Benarroch, E. E. (2014). Brain glucose transporters: Implications for neurologic disease. *Neurology*, 82(15), 1374–1379. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000328>
- Benedet, A. L., Milà-Alomà, M., Vrillon, A., Ashton, N. J., Pascoal, T. A., Lussier, F., Karikari, T. K., Hourregue, C., Cognat, E., Dumurgier, J., Stevenson, J., Rahmouni, N., Pallen, V., Poltronetti, N. M., Salvadó, G., Shekari, M., Operto, G., Gispert, J. D., Minguillon, C., ... Suárez-Calvet, M. (2021). Differences between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurology*, 78(12), 1471–1483. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671>

Benton, D., Parker, P. Y., & Donohoe, R. T. (1996). The supply of glucose to the brain and cognitive functioning. *Journal of Biosocial Science*, 28(4), 463–479. <https://doi.org/10.1017/S0021932000022537>

Betney, R., de Silva, E., Krishnan, J., & Stansfield, I. (2010). Autoregulatory systems controlling translation factor expression: Thermostat-like control of translational accuracy. *Rna*, 16(4), 655–663. <https://doi.org/10.1261/rna.1796210>

Bittar, P. G., Charnay, Y., Pellerin, T., Bouras, C., & Magistretti, J. (1996). Selective Distribution of Lactate Dehydrogenase Isoenzymes Neurons and Astrocytes of Human Brain. In *Journal of Cerebral Blood Flo* (Vol. 16).

Blázquez, E., Hurtado-Carneiro, V., LeBaut-Ayuso, Y., Velázquez, E., García-García, L., Gómez-Oliver, F., Ruiz-Albusac, J. M., Ávila, J., & Pozo, M. Á. (2022). Significance of Brain Glucose Hypometabolism, Altered Insulin Signal Transduction, and Insulin Resistance in Several Neurological Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873301>

Bouter, C., & Bouter, Y. (2019). 18F-FDG-PET in Mouse Models of Alzheimer's Disease. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 6). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00071>

Bouter, C., Henniges, P., Franke, T. N., Irwin, C., Sahlmann, C. O., Sichler, M. E., Beindorff, N., Bayer, T. A., & Bouter, Y. (2019). 18F-FDG-PET detects drastic changes in brain metabolism in the TG4-42 model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(JAN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00425>

Brooks, G. A. (2018). The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. In *Cell Metabolism* (Vol. 27, Issue 4, pp. 757–785). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>

Camacho-Morales, A. (2022). Glycolytic metabolism supports microglia training during age-related neurodegeneration. In *Pharmacological Reports*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00363-2>

Camandola, S., & Mattson, M. P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO Journal*, 36(11), 1474–1492. <https://doi.org/10.15252/embj.201695810>

Carter, S. F., Chiotis, K., Nordberg, A., & Rodriguez-Vieitez, E. (2019). Longitudinal association between astrocyte function and glucose metabolism in autosomal dominant Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(2), 348–356. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4217-7>

Catarina, A. v., Luft, C., Greggio, S., Venturin, G. T., Ferreira, F., Marques, E. P., Rodrigues, L., Wartchow, K., Leite, M. C., Gonçalves, C. A., Wyse, A. T. S., da Costa, J. C., de Oliveira, J. R., Branchini, G., & Nunes, F. B. (2018). Fructose-1,6-bisphosphate preserves glucose metabolism integrity and reduces reactive oxygen species in the brain during experimental sepsis. *Brain Research*, 1698, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.06.024>

Chaney, A. M., Lopez-Picon, F. R., Serrière, S., Wang, R., Bochicchio, D., Webb, S. D., Vandesquille, M., Harte, M. K., Georgiadou, C., Lawrence, C., Busson, J., Vercouillie, J., Tauber, C., Buron, F., Routier, S., Reekie, T., Snellman, A., Kassiou, M., Rokka, J.,

Boutin, H. (2021). Prodromal neuroinflammatory, cholinergic and metabolite dysfunction detected by PET and MRS in the TgF344-AD transgenic rat model of AD: A collaborative multi-modal study. *Theranostics*, 11(14), 6644–6667. <https://doi.org/10.7150/thno.56059>

Cheng, J., Zhang, R., Xu, Z., Ke, Y., Sun, R., Yang, H., Zhang, X., Zhen, X., & Zheng, L. T. (2021). Early glycolytic reprogramming controls microglial inflammatory activation. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02187-y>

Choi, H., Choi, Y., Lee, E. J., Kim, H., Lee, Y., Kwon, S., Hwang, D. W., & Lee, D. S. (2021). Hippocampal glucose uptake as a surrogate of metabolic change of microglia in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02244-6>

Cleland, N. R. W., Al-Juboori, S. I., Dobrinskikh, E., & Bruce, K. D. (2021). Altered substrate metabolism in neurodegenerative disease: new insights from metabolic imaging. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02305-w>

Cohen, R. M., Rezai-Zadeh, K., Weitz, T. M., Rentsendorj, A., Gate, D., Spivak, I., Bholat, Y., Vasilevko, V., Glabe, C. G., Breunig, J. J., Rakic, P., Davtayan, H., Agadjanyan, M. G., Kepe, V., Barrio, J. R., Bannykh, S., Szekely, C. A., Pechnick, R. N., & Town, T. (2013). A transgenic alzheimer rat with plaques, tau pathology, behavioral impairment, oligomeric A β , and frank neuronal loss. *Journal of Neuroscience*, 33(15), 6245–6256. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3672-12.2013>

Crawshaw, A. A., & Robertson, N. P. (2017). The role of TSPO PET in assessing neuroinflammation. *Journal of Neurology*, 264(8), 1825–1827. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8565-1>

Cristóvão, J. S., Morris, V. K., Cardoso, I., Leal, S. S., Martínez, J., Botelho, H. M., Göbl, C., David, R., Kierdorf, K., Alemi, M., Madl, T., Fritz, G., Reif, B., & Gomes, C. M. (2018). The neuronal S100B protein is a calcium-tuned suppressor of amyloid- β aggregation. In *Sci. Adv* (Vol. 4). <https://www.science.org>

da Rocha, A. S., Ferreira, P. C. L., Bellaver, B., Peixoto, G. G. S., Venturin, G. T., Greggio, S., da Costa, J. C., Souza, D. O., & Zimmer, E. R. (2021). Longitudinal assessment of [18 F]FDG- PET in the TgF344- AD rat . *Alzheimer's & Dementia*, 17(S4). <https://doi.org/10.1002/alz.054136>

Deitmer, J. W., Theparambil, S. M., Ruminot, I., Noor, S. I., & Becker, H. M. (2019). Energy Dynamics in the Brain: Contributions of Astrocytes to Metabolism and pH Homeostasis. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01301>

de Leon, M. J., Ferris, S. H., George, A. E., Christman, D. R., Fowler, J. S., Gentes, C., Reisberg, B., Gee, B., Emmerich, M., Yonekura, Y., Brodie, J., Kricheft, I. I., & Wolf, A. P. (n.d.). *Positron Emission Tomographic Studies of Aging and Alzheimer Disease*.

Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., Grodstein, F., Wright, C. I., Blacker, D., Rosas, H. D., Sperling, R. A., Atri, A., Growdon, J. H., Hyman, B. T., Morris, J. C., Fischl, B., & Buckner, R. L. (2009). The cortical signature of Alzheimer's disease: Regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic

amyloid-positive individuals. *Cerebral Cortex*, 19(3), 497–510. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn113>

Dienel, G. A. (2019). Brain Glucose Metabolism: Integration of Energetics with Function. *Physiol Rev*, 99, 949–1045. <https://doi.org/10.1152/phys>

Dienel, G. A., Behar, K. L., & Rothman, D. L. (2018). Cellular Origin of [18 F]FDG-PET Imaging Signals During Ceftriaxone-Stimulated Glutamate Uptake: Astrocytes and Neurons. *Neuroscientist*, 24(4), 316–328. <https://doi.org/10.1177/1073858417749375>

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, L., Blennow, K., Dekosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, L. (2014). *Position Paper Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria* (Vol. 13). www.thelancet.com/neurology

Eckenweber, F., Medina-Luque, J., Blume, T., Sacher, C., Biechele, G., Wind, K., Deussing, M., Briel, N., Lindner, S., Boening, G., von Ungern-Sternberg, B., Unterrainer, M., Albert, N. L., Zwergal, A., Levin, J., Bartenstein, P., Cumming, P., Rominger, A., Höglinger, G. U., ... Brendel, M. (2020). Longitudinal TSPO expression in tau transgenic P301S mice predicts increased tau accumulation and deteriorated spatial learning. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01883-5>

Escartin, C., Galea, E., Lakatos, A., O'Callaghan, J. P., Petzold, G. C., Serrano-Pozo, A., Steinhäuser, C., Volterra, A., Carmignoto, G., Agarwal, A., Allen, N. J., Araque, A., Barbeito, L., Barzilai, A., Bergles, D. E., Bonvento, G., Butt, A. M., Chen, W. T., Cohen-Salmon, M., ... Verkhratsky, A. (2021). Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. In *Nature Neuroscience* (Vol. 24, Issue 3, pp. 312–325). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00783-4>

Escartin, C., Guillemaud, O., & Carrillo-de Sauvage, M. A. (2019). Questions and (some) answers on reactive astrocytes. In *GLIA* (Vol. 67, Issue 12, pp. 2221–2247). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/glia.23687>

Fan, Z., Okello, A. A., Brooks, D. J., Edison, P., & Edison MBBS, P. (n.d.). *Longitudinal influence of microglial activation and amyloid on neuronal function in Alzheimer's disease*.

Feng, H., Wang, X., Chen, J., Cui, J., Gao, T., Gao, Y., & Zeng, W. (2019). Nuclear Imaging of Glucose Metabolism: Beyond 18 F-FDG. In *Contrast Media and Molecular Imaging* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/7954854>

Figley, C. R., & Stroman, P. W. (2011). The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals. In *European Journal of Neuroscience* (Vol. 33, Issue 4, pp. 577–588). <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07584.x>

Fischer, B. M., Olsen, M. W. B., Ley, C. D., Klausen, T. L., Mortensen, J., Højgaard, L., & Kristjansen, P. E. G. (2006). How few cancer cells can be detected by positron emission tomography? A frequent question addressed by an in vitro study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 33(6), 697–702. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-0038-6>

Fontana, I. C., Débora, & Souza, G., Pellerin, L., Diogo, & Souza, O., & Zimmer, E. R. (n.d.). *About the source and consequences of 18 F-FDG brain PET hypometabolism in short and long COVID-19*. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05342-y>/Published

Fothergill-Gilmore, L. A., & Michels, P. A. M. (1993). Evolution of glycolysis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 59(2), 105–235. [https://doi.org/10.1016/0079-6107\(93\)90001-Z](https://doi.org/10.1016/0079-6107(93)90001-Z)

Fowler, C. F., Goerzen, D., Devenyi, G. A., Madularu, D., Chakravarty, M. M., & Near, J. (2022). Neurochemical and cognitive changes precede structural abnormalities in the TgF344-AD rat model. *Brain Communications*, 4(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac072>

Fowler, J. S., & Ido, T. (2002). Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Seminars in Nuclear Medicine*, 32(1), 6–12. <https://doi.org/10.1053/snuc.2002.29270>

Genc, S., Kurnaz, I. A., & Ozilgen, M. (2011). Astrocyte - neuron lactate shuttle may boost more ATP supply to the neuron under hypoxic conditions - in silico study supported by in vitro expression data. *BMC Systems Biology*, 5. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-5-162>

Ghosh, R., Gilda, J. E., & Gomes, A. v. (2014). Accuracy of Western Blots. *Expert Review of Proteomics*, 11(5), 549–560. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.939635>.The

Ghosh, S., Castillo, E., Frias, E. S., & Swanson, R. A. (2018). Bioenergetic regulation of microglia. In *GLIA* (Vol. 66, Issue 6, pp. 1200–1212). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/glia.23271>

Gimeno-Bayón, J., López-López, A., Rodríguez, M. J., & Mahy, N. (2014). Glucose pathways adaptation supports acquisition of activated microglia phenotype. *Journal of Neuroscience Research*, 92(6), 723–731. <https://doi.org/10.1002/jnr.23356>

González, A., Calfio, C., Churruca, M., & Maccioni, R. B. (2022). Glucose metabolism and AD: evidence for a potential diabetes type 3. In *Alzheimer's Research and Therapy* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00996-8>

Grubman, A., Chew, G., Ouyang, J. F., Sun, G., Choo, X. Y., McLean, C., Simmons, R. K., Buckberry, S., Vargas-Landin, D. B., Poppe, D., Pflueger, J., Lister, R., Rackham, O. J. L., Petretto, E., & Polo, J. M. (2019). A single-cell atlas of entorhinal cortex from individuals with Alzheimer's disease reveals cell-type-specific gene expression regulation. *Nature Neuroscience*, 22(12), 2087–2097. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0539-4>

Guimaraes, J. C., Rocha, M., & Arkin, A. P. (2014). Transcript level and sequence determinants of protein abundance and noise in Escherichia coli. *Nucleic Acids Research*, 42(8), 4791–4799. <https://doi.org/10.1093/nar/gku126>

Habib, N., McCabe, C., Medina, S., Varshavsky, M., Kitsberg, D., Dvir-Szternfeld, R., Green, G., Dionne, D., Nguyen, L., Marshall, J. L., Chen, F., Zhang, F., Kaplan, T., Regev, A., & Schwartz, M. (2020). Disease-associated astrocytes in Alzheimer's disease and aging. *Nature Neuroscience*, 23(6), 701–706. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0624-8>

Hagmeier, S., Romão, M. A., Cristóvão, J. S., Vilella, A., Zoli, M., Gomes, C. M., & Grabrucker, A. M. (2019). Distribution and relative abundance of S100 proteins in the brain of the APP23 Alzheimer's disease model mice. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JUN). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00640>

Hall, C. N., Klein-Flügge, M. C., Howarth, C., & Attwell, D. (2012). Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing. *Journal of Neuroscience*, 32(26), 8940–8951. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0026-12.2012>

Han, R., Liang, J., & Zhou, B. (2021). Glucose metabolic dysfunction in neurodegenerative diseases—new mechanistic insights and the potential of hypoxia as a prospective therapy targeting metabolic reprogramming. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22115887>

Hasselbalch, S. G., Knudsen, G. M., Holm, S., Pinborg Hageman, L., Capaldo, tBrunella, & Paulson, O. B. (n.d.). *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism Transport of n-Glucose and 2-Fluorodeoxyglucose Across the Blood-Brain Barrier in Humans*.

Heinrich, R., Montero, F., Klipp, E., Waddell, T. G., & Melendez-Hevia, E. (1997). Theoretical approaches to the evolutionary optimization of glycolysis Chemical analysis. In *Eur. J. Biochem* (Vol. 244).

Herculano-Houzel, S. (2012). The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 109, Issue SUPPL.1, pp. 10661–10668). <https://doi.org/10.1073/pnas.1201895109>

Herculano-Houzel, S., Catania, K., Manger, P. R., & Kaas, J. H. (2015). Mammalian Brains Are Made of These: A Dataset of the Numbers and Densities of Neuronal and Nonneuronal Cells in the Brain of Glires, Primates, Scandentia, Eulipotyphlans, Afrotherians and Artiodactyls, and Their Relationship with Body Mass. In *Brain, Behavior and Evolution* (Vol. 86, Issues 3–4, pp. 145–163). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000437413>

Herculano-Houzel, S., & dos Santos, S. (2018). You Do Not Mess with the Glia. *Neuroglia*, 1(1), 193–219. <https://doi.org/10.3390/neuroglia1010014>

Herculano-Houzel, S., & Lent, R. (2005). Isotropic fractionator: A simple, rapid method for the quantification of total cell and neuron numbers in the brain. *Journal of Neuroscience*, 25(10), 2518–2521. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4526-04.2005>

Hertz, L., & Chen, Y. (2017). Integration between glycolysis and glutamate-glutamine cycle flux may explain preferential glycolytic increase during brain activation, requiring glutamate. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnint.2017.00018>

Ho-Pun-Cheung, A., Bascoul-Mollevi, C., Assenat, E., Boissière-Michot, F., Bibeau, F., Cellier, D., Ychou, M., & Lopez-Crapez, E. (2009). Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction: Description of a RIN-based algorithm for accurate data normalization. *BMC Molecular Biology*, 10, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2199-10-31>

Hösli, L., Zuend, M., Bredell, G., Zanker, H. S., Porto de Oliveira, C. E., Saab, A. S., & Weber, B. (2022). Direct vascular contact is a hallmark of cerebral astrocytes. *Cell Reports*, 39(1). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110599>

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A., & Dubois, B. (2016). *VIEWS & REVIEWS A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers*.

Jakoby, P., Schmidt, E., Ruminot, I., Gutiérrez, R., Barros, L. F., & Deitmer, J. W. (2014). Higher transport and metabolism of glucose in astrocytes compared with neurons: A multiphoton study of hippocampal and cerebellar tissue slices. *Cerebral Cortex*, 24(1), 222–231. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs309>

Janigro, D., Mondello, S., Posti, J. P., & Uden, J. (2022). GFAP and S100B: What You Always Wanted to Know and Never Dared to Ask. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.835597>

Jha, M. K., & Morrison, B. M. (2018). Glia-neuron energy metabolism in health and diseases: New insights into the role of nervous system metabolic transporters. In *Experimental Neurology* (Vol. 309, pp. 23–31). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.07.009>

Kamphuis, W., Middeldorp, J., Kooijman, L., Sluijs, J. A., Kooi, E. J., Moeton, M., Freriks, M., Mizee, M. R., & Hol, E. M. (2014). Glial fibrillary acidic protein isoform expression in plaque related astrogliosis in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(3), 492–510. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.035>

Kasischke, K. A., Vishwasrao, H. D., Fisher, P. J., Zipfel, W. R., & Webb, W. W. (2004). Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science*, 305(5680), 99–103. <https://doi.org/10.1126/science.1096485>

Kleinberger, G., Brendel, M., Mracsko, E., Wefers, B., Groeneweg, L., Xiang, X., Focke, C., Deußing, M., Suárez- Calvet, M., Mazaheri, F., Parhizkar, S., Pettkus, N., Wurst, W., Feederle, R., Bartenstein, P., Mueggler, T., Arzberger, T., Knuesel, I., Rominger, A., & Haass, C. (2017). The FTD - like syndrome causing TREM 2 T66M mutation impairs microglia function, brain perfusion, and glucose metabolism . *The EMBO Journal*, 36(13), 1837–1853. <https://doi.org/10.15252/embj.201796516>

Klip, A., & Hawkins, M. (2005). Desperately seeking sugar: Glial cells as hypoglycemia sensors. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 115, Issue 12, pp. 3403–3405). <https://doi.org/10.1172/JCI27208>

Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>

Koepsell, H., & De, H. (2020). Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 472, 1299–1343. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x/Published>

Larson, S. M. (2020). Gallagher's principle of metabolic trapping. In *Journal of Nuclear Medicine* (Vol. 61, Issue 12, pp. 74S–76S). Society of Nuclear Medicine Inc. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.251942>

Lauro, C., & Limatola, C. (2020). Metabolic Reprogramming of Microglia in the Regulation of the Innate Inflammatory Response. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00493>

Levin, F., Ferreira, D., Lange, C., Dyrba, M., Westman, E., Buchert, R., Teipel, S. J., & Grothe, M. J. (2021). Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Alzheimer's Research and Therapy*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00785-9>

Li, D. R., Zhang, F., Wang, Y., Tan, X. H., Qiao, D. F., Wang, H. J., Michiue, T., & Maeda, H. (2012). Quantitative analysis of GFAP- and S100 protein-immunopositive astrocytes to investigate the severity of traumatic brain injury. *Legal Medicine*, 14(2), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2011.12.007>

Locasale, J. W. (2018). New concepts in feedback regulation of glucose metabolism. In *Current Opinion in Systems Biology* (Vol. 8, pp. 32–38). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2017.11.005>

Lowe, V. J., Kalari, K. R., & Kandimalla, K. K. (2018). Your brain scan may be a reflection of your genes. In *Brain* (Vol. 141, Issue 9, pp. 2539–2541). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awy226>

Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). A Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. In *Neuron* (Vol. 86, Issue 4, pp. 883–901). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035>

Magistretti, P. J., & Pellerin, L. (1996). The contribution of astrocytes to the 18F-2-deoxyglucose signal in PET activation studies. *Molecular Psychiatry*, 1(6), 445–452.

Mahmood, T., & Yang, P. C. (2012). Western blot: Technique, theory, and trouble shooting. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(9), 429–434. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.100998>

Mahmoud, S., Gharagozloo, M., Simard, C., & Gris, D. (2019). Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release. In *Cells* (Vol. 8, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells8020184>

Mason, S. (2017). Lactate shuttles in neuroenergetics-homeostasis, allostasis and beyond. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 11, Issue FEB). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00043>

McCall, A. L. (2004). Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus. *European Journal of Pharmacology*, 490(1–3), 147–158. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.052>

Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 36, Issue 10, pp. 587–597). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>

Moreira, G. G., Cantrelle, F. X., Quezada, A., Carvalho, F. S., Cristóvão, J. S., Sengupta, U., Puangmalai, N., Carapeto, A. P., Rodrigues, M. S., Cardoso, I., Fritz, G., Herrera, F., Kaye, R., Landrieu, I., & Gomes, C. M. (2021). Dynamic interactions and Ca²⁺-binding modulate the holdase-type chaperone activity of S100B preventing tau

aggregation and seeding. *Nature Communications*, 12(1).
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26584-2>

Mori, T., Koyama, N., Arendash, G. W., Horikoshi-Sakuraba, Y., Tan, J., & Town, T. (2010). Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *GLIA*, 58(3), 300–314.
<https://doi.org/10.1002/glia.20924>

Mosconi, L., Berti, V., Glodzik, L., Pupi, A., de Santi, S., & de Leon, M. J. (2010). Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 20, Issue 3, pp. 843–854). IOS Press.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091504>

Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., Reiman, E. M., Holthoff, V., Kalbe, E., Sorbi, S., Diehl-Schmid, J., Perneczky, R., Clerici, F., Caselli, R., Beuthien-Baumann, B., Kurz, A., Minoshima, S., & de Leon, M. J. (2008). Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(3), 390–398. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045385>

Mrdjen, D., Fox, E. J., Bukhari, S. A., Montine, K. S., Bendall, S. C., & Montine, T. J. (2019). The basis of cellular and regional vulnerability in Alzheimer's disease. In *Acta Neuropathologica* (Vol. 138, Issue 5, pp. 729–749). Springer Verlag.
<https://doi.org/10.1007/s00401-019-02054-4>

Müller-Mcnicoll, M., Rossbach, O., Hui, J., & Medenbach, J. (2019). Auto-regulatory feedback by RNA-binding proteins. *Journal of Molecular Cell Biology*, 11(10), 930–939.
<https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz043>

Muramori, F., Kobayashi, K., & Nakamura, I. (1998). A quantitative study of neurofibrillary tangles, senile plaques and astrocytes in the hippocampal subdivisions and entorhinal cortex in Alzheimer's disease, normal controls and non-Alzheimer neuropsychiatric diseases. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52(6), 593–599.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1998.tb02706.x>

Nimgampalle, M., Chakravarthy, H., & Devanathan, V. (2021). Glucose metabolism in the brain: An update. In *Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry* (pp. 77–88). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821406-0.00008-4>

Okumoto, S., Looger, L. L., Micheva, K. D., Reimer, R. J., Smith, S. J., & Frommer, W. B. (2005). Detection of glutamate release from neurons by genetically encoded surface-displayed FRET nanosensors (Vol. 102, Issue 24). PNAS.
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0503274102

Pan, R. Y., He, L., Zhang, J., Liu, X., Liao, Y., Gao, J., Liao, Y., Yan, Y., Li, Q., Zhou, X., Cheng, J., Xing, Q., Guan, F., Zhang, J., Sun, L., & Yuan, Z. (2022). Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease. *Cell Metabolism*, 34(4), 634–648.e6.
<https://doi.org/10.1016/J.CMET.2022.02.013>

Payne, J., Maher, F., Simpson, I., Mattice, L., & Davies, P. (1997). Glucose Transporter Glut 5 Expression in Microglial Cells. In *GLIA* (Vol. 21). Wiley-Liss, Inc.

Pellerin, L. (2010). Food for thought: the importance of glucose and other energy substrates for sustaining brain function under varying levels of activity. In *Diabetes & Metabolism* (Vol. 36).

Pellerin, L., & Magistretti, P. J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization (glutamate transporter/Na⁺/K⁺-ATPase/2-deoxyglucose/positron-emission tomography/magnetic resonance imaging). In *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (Vol. 91).

Pellerin, L., & Magistretti, P. J. (2012). Sweet sixteen for ANLS. In *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Vol. 32, Issue 7, pp. 1152–1166). <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.149>

Pellerin, L., Pellegrini, G., Bittar, P. G., Charnay, Y., Bouras, C., Martin, J.-L., Stella, N., & Magistretti, P. J. (1998). *Astrocyte-Neuron Metabolic Pathways Evidence Supporting the Existence of an Activity-Dependent Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle*. <http://BioMedNet.com/karger>

Perez-Nievas, B. G., & Serrano-Pozo, A. (2018). Deciphering the astrocyte reaction in Alzheimer's disease. In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 10, Issue APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00114>

Porchet, R., Probst, A., Bouras, C., Dráberová, E., Dráber, P., & Riederer, B. M. (2003). Analysis of glial acidic fibrillary protein in the human entorhinal cortex during aging and in Alzheimer's disease. *Proteomics*, 3(8), 1476–1485. <https://doi.org/10.1002/pmic.200300456>

Raponi, E., Agenes, F., Delphin, C., Assard, N., Baudier, J., Legraverend, C., & Deloulme, J. C. (2007). S100B expression defines a state in which GFAP-expressing cells lose their neural stem cell potential and acquire a more mature developmental stage. *GLIA*, 55(2), 165–177. <https://doi.org/10.1002/glia.20445>

Reivich, M., Kuhl, D., Wolf, A., Greenberg, J., Phelps, M., Ido, T., Casella, V., Fowler, J., Hoffman, E., Alavi, A., Som, P., & Sokoloff, A. L. (1979). The [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization in Man. In *Ore Res* (Vol. 44). <http://ahajournals.org>

Roberts, B. L., Zhu, M., Zhao, H., Dillon, C., & Appleyard, S. M. (2017). High glucose increases action potential firing of catecholamine neurons in the nucleus of the solitary tract by increasing spontaneous glutamate inputs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 313, 229–239. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00413>

Rocha, A., Bellaver, B., Souza, D. G., Schu, G., Fontana, I. C., Venturin, G. T., Greggio, S., Fontella, F. U., Schiavenin, M. L., Machado, L. S., Miron, D., da Costa, J. C., Rosa-Neto, P., Souza, D. O., Pellerin, L., & Zimmer, E. R. (2022). Clozapine induces astrocyte-dependent FDG-PET hypometabolism. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(7), 2251–2264. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05682-3>

Roltsch, E., Holcomb, L., Young, K. A., Marks, A., & Zimmer, D. B. (2010). PSAPP mice exhibit regionally selective reductions in gliosis and plaque deposition in response to S100B ablation. *Journal of Neuroinflammation*, 7, 1–12. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-78>

Rose, J., Brian, C., Pappa, A., Panayiotidis, M. I., & Franco, R. (2020). Mitochondrial Metabolism in Astrocytes Regulates Brain Bioenergetics, Neurotransmission and Redox Balance. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.536682>

Ryu, J. C., Zimmer, E. R., Rosa-Neto, P., & Yoon, S. O. (2019). Consequences of Metabolic Disruption in Alzheimer's Disease Pathology. In *Neurotherapeutics* (Vol. 16, Issue 3, pp. 600–610). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00755-y>

Ryu, W. I., Bormann, M. K., Shen, M., Kim, D., Forester, B., Park, Y., So, J., Seo, H., Sonntag, K. C., & Cohen, B. M. (2021). Brain cells derived from Alzheimer's disease patients have multiple specific innate abnormalities in energy metabolism. *Molecular Psychiatry*, 26(10), 5702–5714. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01068-3>

Saré, R. M., Cooke, S. K., Krych, L., Zerfas, P. M., Cohen, R. M., & Smith, C. B. (2020). Behavioral Phenotype in the TgF344-AD Rat Model of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00601>

Schilling, L. P., Zimmer, E. R., Shin, M., Leuzy, A., Pascoal, T. A., Benedet, A. L., Borelli, W. V., Palmini, A., Gauthier, S., & Rosa-Neto, P. (2016). Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. In *Dementia e Neuropsychologia* (Vol. 10, Issue 2, pp. 79–90). Academia Brasileira de Neurologia. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1002003>

Schmidt, M. E., Matthews, D., Andrews, R., & Mosconi, L. (2013). Positron Emission Tomography in Alzheimer Disease. Diagnosis and Use as Biomarker Endpoints. In *Translational Neuroimaging* (pp. 131–174). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386945-6.00005-6>

Schöll, M., Almkvist, O., Axelman, K., Stefanova, E., Wall, A., Westman, E., Långström, B., Lannfelt, L., Graff, C., & Nordberg, A. (2011). Glucose metabolism and PIB binding in carriers of a His163Tyr presenilin 1 mutation. *Neurobiology of Aging*, 32(8), 1388–1399. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.016>

Schurr, A., & Payne, R. S. (2007). Lactate, not pyruvate, is neuronal aerobic glycolysis end product: An in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*, 147(3), 613–619. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.05.002>

Sheng, J. G., Mrak, R. E., Bales, K. R., Cordell, B., Paul, S. M., Jones, R. A., Woodward, S., Zhou, X. Q., McGinness, J. M., & Griffin, W. S. (2000). Overexpression of the Neuritic Cytokine S100 β Precedes the Appearance of Neuritic β -Amyloid Plaques in APPV717F Mice NIH Public Access. In *J Neurochem* (Vol. 74, Issue 1).

Snellman, A., Takkinen, J. S., López-Picón, F. R., Eskola, O., Solin, O., Rinne, J. O., & Haaparanta-Solin, M. (2019). Effect of genotype and age on cerebral [18 F]FDG uptake varies between transgenic APP Swe -PS1 dE9 and Tg2576 mouse models of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42074-4>.

Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., Sakurada, O., & Shinohara, M. (1977). The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values

in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of neurochemistry*, 28(5), 897–916.

Sprengell, M., Kubera, B., & Peters, A. (2021). Proximal Disruption of Brain Energy Supply Raises Systemic Blood Glucose: A Systematic Review. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.685031>

Steiner, J., Bernstein, H. G., Bielau, H., Berndt, A., Brisch, R., Mawrin, C., Keilhoff, G., & Bogerts, B. (2007). Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-2>

Takahashi, S. (2021). Neuroprotective function of high glycolytic activity in astrocytes: Common roles in stroke and neurodegenerative diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22126568>

Tang, B. L. (2020). Glucose, glycolysis, and neurodegenerative diseases. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 235, Issue 11, pp. 7653–7662). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.29682>

Tournier, B. B., Tsartsalis, S., Ceyzériat, K., Fraser, B. H., Grégoire, M. C., Kövari, E., & Millet, P. (2020). Astrocytic TSPO Upregulation Appears before Microglial TSPO in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 77(3), 1043–1056. <https://doi.org/10.3233/JAD-200136>

Tsai, Y., Lu, B., Ljubimov, A. v., Girman, S., Ross-Cisneros, F. N., Sadun, A. A., Svendsen, C. N., Cohen, R. M., & Wang, S. (2014). Ocular changes in TGF344-AD rat model of Alzheimer's disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(1), 523–534. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12888>

Vallabhajosula, S., Killeen, R. P., & Osborne, J. R. (2010). Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors. In *Seminars in Nuclear Medicine* (Vol. 40, Issue 4, pp. 220–241). <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004>

Vandoorne, T., de Bock, K., & van den Bosch, L. (2018). Energy metabolism in ALS: an underappreciated opportunity? In *Acta Neuropathologica* (Vol. 135, Issue 4, pp. 489–509). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1835-x>

Wang, L., Pavlou, S., Du, X., Bhuckory, M., Xu, H., & Chen, M. (2019). Glucose transporter 1 critically controls microglial activation through facilitating glycolysis. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0305-9>

Wang, Q., Duan, L., Li, X., Wang, Y., Guo, W., Guan, F., & Ma, S. (2022). Glucose Metabolism, Neural Cell Senescence and Alzheimer's Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23084351>

Xiang, X., Wind, K., Wiedemann, T., Blume, T., Shi, Y., Briel, N., Beyer, L., Biechele, G., Eckenweber, F., Zatcepin, A., Lammich, S., Ribicic, S., Tahirovic, S., Willem, M., Deussing, M., Palleis, C., Rauchmann, B.-S., Gildehaus, F.-J., Lindner, S., ... Brendel, M. (2021). Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. In *Sci. Transl. Med* (Vol. 13).

Xiang, Y., Zheng, Y., Liu, S., Liu, G., Li, Z., & Dong, W. (2021). Comparison of the sensitivity of Western blotting between PVDF and NC membranes. *Scientific Reports*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91521-8>

Xiong, X. Y., Tang, Y., & Yang, Q. W. (2022). Metabolic changes favor the activity and heterogeneity of reactive astrocytes. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 33, Issue 6, pp. 390–400). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.03.001>

Xu, X. J., Yang, M. S., Zhang, B., Niu, F., Dong, J. Q., & Liu, B. Y. (2021). Glucose metabolism: A link between traumatic brain injury and Alzheimer's disease. *Chinese Journal of Traumatology - English Edition*, 24(1), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2020.10.001>

Yang, S., Qin, C., Hu, Z. W., Zhou, L. Q., Yu, H. H., Chen, M., Bosco, D. B., Wang, W., Wu, L. J., & Tian, D. S. (2021). Microglia reprogram metabolic profiles for phenotype and function changes in central nervous system. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 152). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105290>

Zhang, L., Hu, K., Shao, T., Hou, L., Zhang, S., Ye, W., Josephson, L., Meyer, J. H., Zhang, M. R., Vasdev, N., Wang, J., Xu, H., Wang, L., & Liang, S. H. (2021). Recent developments on PET radiotracers for TSPO and their applications in neuroimaging. In *Acta Pharmaceutica Sinica B* (Vol. 11, Issue 2, pp. 373–393). Chinese Academy of Medical Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.08.006>

Zhang, L. N., Wang, Q., Xian, X. H., Qi, J., Liu, L. Z., & Li, W. bin. (2019). Astrocytes enhance the tolerance of rat cortical neurons to glutamate excitotoxicity. *Molecular Medicine Reports*, 19(3), 1521–1528. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9799>

Zhang, S., Lachance, B. B., Mattson, M. P., & Jia, X. (2021). Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 204). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102089>

Zhang, Y., Yang, X., Zhuang, J., Zhang, H., & Gao, C. (2022). β -Amyloid activates reactive astrocytes by enhancing glycolysis of astrocytes. *Molecular Biology Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07319-y>

Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 121, Issue 8, pp. 799–817). <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>

Zimmer, E. R., Parent, M. J., Souza, D. G., Leuzy, A., Lecrux, C., Kim, H. I., Gauthier, S., Pellerin, L., Hamel, E., & Rosa-Neto, P. (2017). [18F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nature Neuroscience*, 20(3), 393–395. <https://doi.org/10.1038/nn.4492>