

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Leonardo Reina Rodrigues Siega

**EAAT2 (GLT1) ASTROCITÁRIO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO
DE 1999 A 2021**

Porto Alegre

2022

Leonardo Reina Rodrigues Siega

**EAAT2 (GLT1) ASTROCITÁRIO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO
DE 1999 A 2021**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Rigon Zimmer

Porto Alegre
2022

CIP - Catalogação na Publicação

Siega, Leonardo Reina Rodrigues
EAAT2 (GLT1) ASTROCITÁRIO NA DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO DE 1999 A 2021 / Leonardo Reina Rodrigues
Siega. -- 2022.
114 f.
Orientador: Eduardo Rigon Zimmer.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. GLT1. 2. EAAT2. 3. Alzheimer. 4. astrócito. 5.
encéfalo. I. Zimmer, Eduardo Rigon, orient. II.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Leonardo Reina Rodrigues Siega

**EAAT2 (GLT1) ASTROCITÁRIO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO
DE 1999 A 2021**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 22 de Junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabio Klamt - UFRGS

Dr.^a Bruna Bellaver - UFRGS

Prof. Dr., Eduardo Rigon Zimmer - UFRGS (orientador)

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho e agradeço por tudo aos meus pais João Mario e Cleci. Agradeço às minhas tias Lizete, Maria Ely, Marli e Josefa, e aos meus tios Alcemar e Darci, que me ajudaram e me hospedaram durante a minha jornada acadêmica do ensino médio ao ensino superior. Agradeço também a toda minha família e amigos que me acompanham na felicidade desta conquista. Agradeço ao meu orientador Eduardo Zimmer, a todos que já conheci no Zimmer Lab e a todos aqueles que um dia foram meus professores, pois sem eles eu não teria chegado aqui. Por fim, mas não menos importante, agradeço a Deus, o Grande Arquiteto do Universo e Inteligência Suprema que silenciosamente guia todos os nossos passos em direção ao bem.

RESUMO

Esse trabalho de conclusão de curso avaliou os artigos publicados de 1999 a 2021 sobre o transportador astrocitário EAAT2 (ou GLT1 em murinos) na Doença de Alzheimer (DA). O objeto dessa revisão foi identificar, avaliar e sintetizar os artigos focando nas alterações do EAAT2 a nível gênico, proteico e funcional na DA. A presente pesquisa foi realizada na base de dados do MedLine (PubMed). Apesar dos resultados dos estudos serem conflitantes, a maioria deles sugere que os níveis de EAAT2 à nível de ácido ribonucleico mensageiro (ARN mensageiro) não são afetados na DA, entretanto os níveis da proteína EAAT2 e sua função estão reduzidas em regiões do encéfalo vulneráveis à DA, como os córtices frontal, temporal e parietal, e o hipocampo. Em conclusão, o transporte de glutamato via EAAT2 parece estar alterado na DA e pode ser considerado um alvo para o desenvolvimento de biomarcadores e farmacoterapias inovadoras para a doença.

Palavras-chave: GLT1; EAAT2; Alzheimer; astrócito; encéfalo.

ABSTRACT

This undergraduate thesis evaluated articles published from 1999 to 2021 covering the astrocytic transporter EAAT2 (or GLT1 in mice) in Alzheimer's Disease (AD). The object of this review was to identify, evaluate and revise articles focusing on EAAT2 alterations at gene, protein, and functional levels in AD. The present research was carried out in the MedLine database (PubMed). Although the results of studies are conflicting, most of them suggest that EAAT2 levels at the messenger ribonucleic acid level (messenger RNA) are not affected in AD, however EAAT2 protein levels and function are reduced in AD-vulnerable brain regions, such as the frontal, temporal and parietal cortices, and the hippocampus. In conclusion, glutamate transport via EAAT2 appears to be altered in AD and can be considered a target for the development of innovative biomarkers and pharmacotherapies for the disease.

Keywords: GLT1; EAAT2; Alzheimer's; astrocyte; brain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da revisão de literatura.....	18
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO COMPREENSIVA.....	9
1.1	OBJETIVOS.....	11
1.1.1	Objetivo geral.....	11
1.1.2	Objetivos específicos.....	11
2	ARTIGO CIENTÍFICO.....	13
3	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	97
	REFERÊNCIAS.....	98
	ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA NEUROCIÊNCIAS... 	99

1 INTRODUÇÃO COMPREENSIVA

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo, ou seja, um distúrbio caracterizado pela degeneração progressiva e muitas vezes irreversível de neurônios específicos no encéfalo. É uma patologia que progride muito lentamente, e suas características patofisiológicas são: deposições anormais de placas da proteína beta-amiloide ($A\beta$), emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína tau, dano oxidativo e morte neuronal (BEAR; CONNORS; PARADISO *et al.*, 2016; FONTANA, 2015). Aproximadamente 50 milhões de pessoas ao redor do planeta sofrem de demência, sendo que a DA é responsável por 60 a 70% desses casos. Estima-se que, com o envelhecimento da população global, esse número aumentará para cerca de 135 milhões de pessoas portadoras de Alzheimer no ano de 2050 (THE NEED..., 2016). Inicialmente começa com um comprometimento cognitivo leve: guardar ou utilizar objetos de forma inadequada, esquecimento de detalhes e outros sintomas que podem facilmente ser atribuídos ao estresse ou envelhecimento. Entretanto, problemas de memória mais facilmente perceptíveis, como o esquecimento de nomes ou acontecimentos familiares, e confusão em situações não familiares (THE NEED..., 2016). A DA progride, levando as pessoas acometidas à demência, um estado caracterizado pela confusão, perda da capacidade de aprender novas informações e perda da capacidade de recordar conhecimentos adquiridos anteriormente (THE NEED..., 2016). Por fim, no estágio final da demência, os pacientes podem estar conversando de forma incoerente, ou até mesmo estarem não-verbais, podem ter sérios problemas motores ou de sono e tornam-se progressivamente mais agressivos e/ou não responsivos. Os pacientes passam a depender de cuidadores, pois perdem o controle sobre funções corporais básicas (BEAR; CONNORS; PARADISO *et al.*, 2016; THE NEED..., 2016). Apesar de a descoberta dessa doença ter sido feita há mais de 100 anos pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer, até os dias de hoje não se sabe a causa exata e os tratamentos não impedem a progressão da DA (THE NEED..., 2016).

Uma das várias propostas de mecanismo pelo qual as sinapses são danificadas na DA é a disfunção sináptica resultante da estimulação excessiva por glutamato (FONTANA, 2015), o neurotransmissor excitatório predominante e mais estudado no sistema nervoso central (SNC) de humanos (MCENTEE; CROOK, 1993). O glutamato é essencial para muitos aspectos do funcionamento normal do cérebro, como a cognição, memória, aprendizado e plasticidade cerebral, sendo todos esses afetados na DA (MCENTEE; CROOK, 1993). Além de seu papel como neurotransmissor excitatório, excesso de glutamato na fenda sináptica pode ser neurotóxico (MCENTEE; CROOK, 1993). A chamada excitotoxicidade glutamatérgica tem sido implicada em diversas doenças neurodegenerativas, incluindo a DA (BEAR; CONNORS; PARADISO *et al.*, 2016), e pode ser definida como uma liberação maciça de glutamato por neurônios pré-sinápticos ou falha da recaptação apropriada de glutamato pelos astrócitos, causando assim uma hiperativação de receptores glutamatérgicos ionotrópicos, como o N-metil-D-aspartato (NMDAR), KAR e o AMPAR.

Durante o estado excitotóxico, as altas concentrações de glutamato na fenda sináptica abrem de maneira aberrante os receptores ionotrópicos e, conseqüentemente, causando grande influxo do íon Ca^{2+} e ativação de cascatas de fosfolipases, endonucleases, e proteases que levam à morte celular por apoptose ou necrose (AIRES, 2012; FONTANA, 2015). Para evitar esse excesso de superexcitação, é necessária a remoção do glutamato da fenda sináptica, mantendo baixa a sua concentração no espaço extracelular, e isso é feito por transportadores de glutamato especializados. Os principais transportadores são o EAAT1 e o EAAT2 (do inglês para Transportador de Aminoácidos Excitatórios 1 e 2) - nomenclatura para o cérebro humano na literatura - que em murinos são chamados de GLAST (do inglês para Transportador de Glutamato e Aspartato) e GLT-1 (do inglês para Transportador de Glutamato 1), respectivamente (RIMMELE; ROSENBERG, 2016). Além desses, há também o EAAC1 (EAAT3), EAAT4 e o EAAT5. (HOLMSETH *et al.*, 2009). Entre esses transportadores o EAAT2 (GLT-1), que é predominantemente localizado em astrócitos, é responsável por 90% da recepção de glutamato no cérebro humano (HOLMSETH *et al.*, 2009).

Análises post-mortem em cérebros de pacientes com a DA sugerem anormalidades na quantidade e na função do EAAT-2 (MCENTEE; CROOK, 1993). Mais especificamente, esses estudos demonstram que o EAAT-2 está reduzido ou danificado na DA (FONTANA, 2015) e, acredita-se que eles possam contribuir para a excitotoxicidade na DA (MCENTEE; CROOK, 1993).

Os astrócitos são células em formato de estrela encontradas no SNC, e fornecem suporte nutricional e físico para os neurônios, formando uma matriz que os mantém no lugar adequado. São também responsáveis por outras funções, como fagocitar detritos, fornecer lactato como fonte energética para os neurônios, controlar o meio iônico extracelular cerebral. Além disso, os astrócitos fazem parte da barreira hematoencefálica, com seus prolongamentos envolvendo a membrana basal que circunda os vasos capilares (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2007). O transporte de glutamato via EAAT2 é um mecanismo essencial para o controle homeostático das sinapses glutamatérgicas e para evitar a excitotoxicidade (HOLMSETH *et al.*, 2009). O EAAT2 entrou em evidência a partir dos anos 90 na pesquisa sobre a DA dentro da comunidade científica, principalmente porque os astrócitos também têm ganhado destaque nesse meio. Entretanto, não existe consenso em relação as anormalidades em EAAT2 na DA. É pensando nesses avanços considerados recentes que este projeto visa estudar, revisar e avaliar criticamente os estudos avaliando a densidade, expressão gênica e função de GLT-1 no cérebro de pacientes com a DA.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Identificar, avaliar criticamente e sintetizar os artigos publicados sobre alterações em EAAT2 à nível gênico, proteico e funcional na DA em estudos publicados entre 1999 e 2021.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Identificar os artigos sobre alterações na quantidade de ARNm e proteína, e na função de EAAT2 na DNA;
- b) analisar e sintetizar a literatura para verificar as alterações na quantidade de ARNm, quantidade da proteína, e na função de EAAT2 na Doença de Alzheimer;
- c) resumir o que foi encontrado na literatura sobre astrócitos, beta amiloide, estresse oxidativo e excitotoxicidade, e suas relações com as alterações de EAAT2 na DA;
- d) apontar e resumir possíveis intervenções terapêuticas encontradas na literatura que sugerem o EAAT2 como alvo.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

ASTROGLIAL EAAT2 (GLT1) IN ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW FROM 1999 TO 2021

EAAT2 (GLT1) ASTROCITÁRIO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE 1999 A 2021

EAAT2 (GLT1) ASTROCITARIO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA REVISIÓN DE 1999 A 2021

A ser submetido à Revista Neurociências

Leonardo Reina Rodrigues Siega¹; Eduardo Rigon Zimmer²

¹Bacharel em Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Curso de Biomedicina, Porto Alegre, Brasil

²Farmacêutico, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Porto Alegre, Brasil, erzimmer@gmail.com

¹ Conceptualização, revisão da literatura, elaboração e escrita do artigo

² Conceptualização, revisão e aprovação da versão final do artigo.

RESUMO

O artigo apresenta uma revisão de artigos publicados de 1999 a 2021 sobre o EAAT2 (ou GLT1 em murinos) astrocitário na Doença de Alzheimer (DA) com o objetivo de identificar, avaliar e sintetizar os artigos publicados, focando nas alterações na quantidade de ANR mensageiro (ARNm), quantidade da proteína, e na função de EAAT2 na DA.

Apesar dos resultados dos estudos serem conflitantes, a maioria deles sugere que os níveis de EAAT2 à nível de ácido ribonucleico mensageiro (ARN mensageiro) não são afetados na DA, entretanto os níveis da proteína EAAT2 e sua função estão reduzidas em regiões do encéfalo vulneráveis à DA, como os cortices frontal, temporal e parietal, e o hipocampo. Em conclusão, o transporte de glutamato via EAAT2 parece estar alterado na DA e pode ser considerado um alvo para o desenvolvimento de biomarcadores e farmacoterapias inovadoras.

Palavras-chave: GLT1; EAAT2; Alzheimer; astrócito; encéfalo.

ABSTRACT

This article evaluated original works published from 1999 to 2021 covering the astrocytic transporter EAAT2 (or GLT1 in mice) in Alzheimer's Disease (AD). The object of this review was to identify, evaluate and revise articles focusing on EAAT2 alterations at gene, protein, and functional levels in AD. The search was carried out in the MedLine database (PubMed). Although the results of studies are conflicting, most of them suggest that EAAT2 levels at the messenger ribonucleic acid

level (messenger RNA) are not affected in AD, however EAAT2 protein levels and function are reduced in AD-vulnerable brain regions, such as the frontal, temporal and parietal cortices, and the hippocampus. In conclusion, glutamate transport via EAAT2 appears to be altered in AD and can be considered a target for the development of innovative biomarkers and pharmacotherapies.

Keywords: GLT1; EAAT2; Alzheimer's; astrocyte; brain.

RESUMEN

Este artículo evaluó trabajos originales publicados entre 1999 y 2021 sobre el transportador astrocítico EAAT2 (o GLT1 en ratones) en la enfermedad de Alzheimer (EA). El objeto de esta revisión fue identificar, evaluar y revisar artículos centrados en las alteraciones de EAAT2 a nivel génico, proteico y funcional en la EA. La búsqueda se realizó en la base de datos MedLine (PubMed). Aunque los resultados de los estudios son contradictorios, la mayoría sugiere que los niveles de EAAT2 a nivel del ácido ribonucleico mensajero (ARN mensajero) no se ven afectados en la EA; sin embargo, los niveles y la función de la proteína EAAT2 se reducen en las regiones del cerebro vulnerables a la EA, como el cerebro frontal , cortezas temporal

y parietal, y el hipocampo. En conclusión, el transporte de glutamato a través de EAAT2 parece estar alterado en la EA y puede considerarse un objetivo para el desarrollo de biomarcadores y farmacoterapias innovadoras.

Palabras clave: GLT1; EAAT2; Alzheimer; astrocito; encéfalo.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e progressiva e causa mais comum de demência no planeta, é caracterizada por depósitos anormais de amiloide beta ($A\beta$) e proteína tau, emaranhados neurofibrilares, astrogliose, perdas sinápticas, deficits cognitivos e de memória, morte neuronal e atrofia cerebral nas regiões afetadas^[1-5]. Nessa doença há disfunção no sistema glutamatérgico^[6]. A estimulação aberrante dos receptores de glutamato, principal neurotransmissor excitatório no cérebro, é um dos

mecanismos patofisiológicos presentes na DA, causando excitotoxicidade e degeneração neuronal^[2,7-10]. Os transportadores de glutamato (TG) fazem parte do único mecanismo de remoção do glutamato extracelular, e uma família de 5 desses transportadores é encarregada pela regulação da homeostase do glutamato através da captação do meio extracelular para o meio intracelular em astrócitos, sendo o EAAT2 (GLT1 em murinos) o transportador de glutamato mais abundante no sistema nervoso central (SNC), representando 1% das proteínas totais nas membranas do encéfalo. É responsável por 80~90% da captação de glutamato no córtex e hipocampo, e sua expressão se dá majoritariamente em astrócitos, enquanto que apenas 5 a 10% se dá nos terminais axonais de neurônios^[10-16].

Alterações na expressão dos TG parecem ocorrer nos estágios iniciais da DA, e a densidade das sinapses diminui significativamente na DA e em modelos murinos^[17]. O EAAT2 também já foi associado com doenças neurológicas agudas como doença de Parkinson, esquizofrenia e epilepsia^[18], e a regulação negativa de EAAT2 seguida por acumulação de glutamato extracelular e morte neuronal já foram previamente documentados em diversas doenças

neurodegenerativas como esclerose lateral amiotrófica (ELA) e esclerose múltipla^[19-21]. Apesar do envolvimento nessas condições, não existe um estudo avaliando criticamente os trabalhos já publicados com a DA e EAAT2.

Neste artigo fizemos uma pesquisa na plataforma Medline (PubMed) utilizando-se da frase: "(\"alzheimer disease\"[MeSH Terms]) OR (\"alzheimer\"[All Fields] AND \"disease\"[All Fields]) OR (\"alzheimer disease\"[All Fields]) OR (\"alzheimer's\"[All Fields]) AND ((\"Glutamate transporter 1\"[All Fields]) OR (\"GLT-1\"[All Fields]) OR (\"GLT1\"[All Fields]) OR (\"EAAT2\"[All Fields]) OR (\"Excitatory amino acid transporter-2\"[All Fields]) OR (\"Excitatory amino acid transporter 2\"[All Fields]))", como mostrado na Figura 1. Artigos incluídos nas referências são estritamente artigos encontrados nessa pesquisa, mas alguns outros artigos são mencionados no texto através da citação de citações (apud).

Termo de busca: "("alzheimer disease"[MeSH Terms]) OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[All Fields]) OR ("alzheimer's"[All Fields]) AND (("Glutamate transporter 1"[All Fields]) OR ("GLT-1"[All Fields]) OR ("GLT1"[All Fields]) OR ("EAAT2"[All Fields]) OR ("Excitatory amino acid transporter-2"[All Fields]) OR ("Excitatory amino acid transporter 2"[All Fields]))"

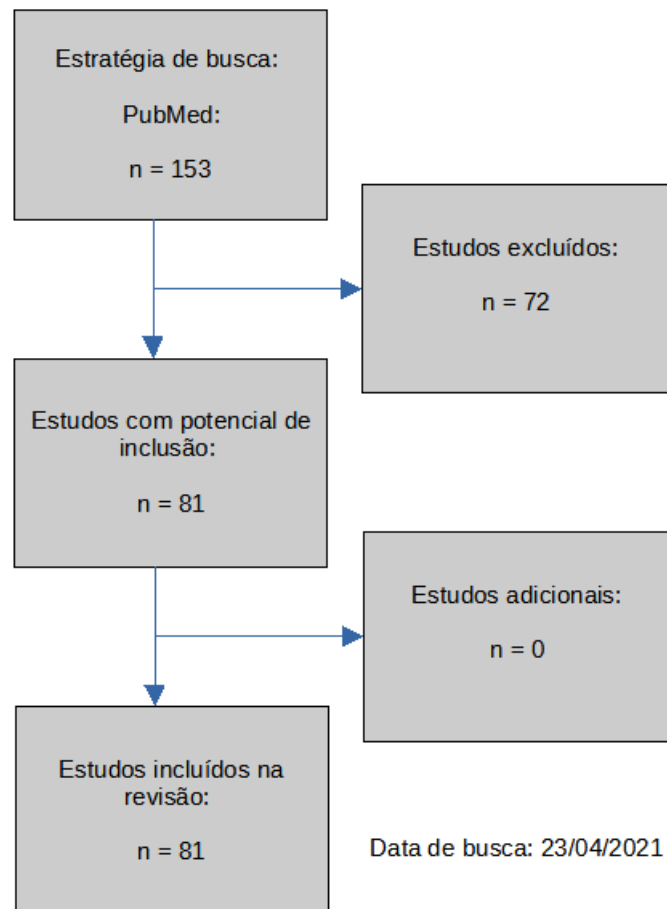


Figura 1. Fluxograma da revisão de literatura.

2 ASTRÓCITOS

Com o encéfalo sendo um órgão muito complexo, a DA não se caracteriza apenas pela patologia neurológica, mas também por variados tipos de células, como as células da glia: por exemplo células da microglia e astrócitos. Essas células se encontram disfuncionais, contribuindo para a progressão da DA. Astrócitos são células abundantes no encéfalo, podem ser categorizados de várias formas e são responsáveis por diversas funções importantes, incluindo retirar o neurotransmissor excitatório glutamato da fenda sináptica através do transportador chamado de EAAT2 em humanos. O EAAT2 é um dentre 5 subtipos (EAAT1-EAAT5), sendo altamente expressado no encéfalo e medula espinhal e responsável por ~90% da remoção de glutamato da fenda sináptica. Essa remoção é importante para evitar a excitotoxicidade e, conseqüentemente, morte neuronal. Dentro do astrócito, a enzima glutamato sintase transforma o glutamato em glutamina, que é enviada de volta aos terminais pré-sinápticos do neurônio, onde é utilizada para sintetizar glutamato novamente. Esse é o "Ciclo Glutamato-Glutamina", essencial para manter a homeostase de glutamato, modulando a transmissão sináptica glutamatérgica. Na DA, os astrócitos sofrem modificações moleculares, morfológicas e funcionais que são

caracterizadas por hipertrofia do soma celular, aumento da expressão de certas proteínas estruturais como a Proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP), diminuição da captação de glutamato, dentre outras. Essas modificações se chamam reatividade astrocitária, importante para a formação de uma cicatriz astrocitária rodeando o tecido danificado^[22].

Simpson *et al.* definiram três diferentes subtipos de astrócitos com base no nível de imunorreatividade através da dupla marcação de GFAP e EAAT2 em células do córtex temporal de pacientes idosos com algum grau de Alzheimer: GFAP⁺EAAT⁻, GFAP⁻EAAT⁺, e GFAP⁺EAAT⁺. Também descobriram que os níveis do EAAT2 são inversamente relacionados aos da gliose, e que a gliose e mudanças no fenótipo dos astrócitos são comuns na população em envelhecimento, o que significa uma relação complexa entre astrócitos e DA^[23].

Uma das primeiras mudanças neuropatológicas na DA é a presença de grande quantidade de astrócitos reativos próximos aos depósitos de A β ^[1]. Em 1997, Li *et al.* já haviam apontado que é pouco provável os baixos níveis de EAAT2 e sua atividade serem resultado da diminuição no número de células que o produzem, pois há significativa astrogliose na DA^[6], e na

revisão de Assefa *et al.* são apontados dentre os efeitos danosos dos astrócitos reativos: alteração na homeostase do glutamato pela redução na expressão de EAAT2, e consequente aumento na concentração de glutamato na fenda sináptica^[22].

Em 2010, Liu *et al.* concluíram que a astrogliose reativa diminuiu a expressão de GLT1 no hipocampo do modelo de camundongos ovariectomizados injetados com D-galactose. Foi observado um aumento na astrogliose e uma diminuição pronunciados na densidade de GLT1 nas regiões cornu ammonis 1 (CA1) e giro dentado (DG) do hipocampo^[4].

Porém em um estudo de 2020 foi observado aumento de aproximadamente 30% na expressão de GLT1 em camundongos transgênicos 5XFAD-EOD. Os pesquisadores atribuíram esse aumento aos astrócitos reativos, dizendo ser consistente com artigos anteriores.^[24] Além disso, não podemos descartar potenciais artefatos produzidos por modelos transgênicos.

Um estudo de 2018 também havia demonstrado aumento na expressão de EAAT2 em astrócitos reativos em pacientes cognitivamente normais com sinais patofisiológicos da DA no cérebro. Os pesquisadores concluíram que astrócitos reativos na DA estão associados

com manutenção na capacidade cognitiva, pois quando comparando pacientes com patologia e declínio cognitivo (AD-D) e pacientes com patologia sem declínio cognitivo (AD-N) foi observado que pacientes AD-N, apesar de possuírem a mesma acumulação de placas de A β dos pacientes AD-D, apresentavam mais astrócitos reativos, maior expressão de ARNm de EAAT2 e maior expressão de EAAT2 do que pacientes AD-D no córtex entorrinal, além de diferenças morfológicas entre os astrócitos^[25].

Parece ainda haver conflito de resultados quando se trata da relação dos astrócitos reativos com a expressão de EAAT2. Uma possível explicação seria a existência de diferentes tipos de astrócitos reativos, pois algumas pesquisas demonstraram efeitos negativos, enquanto outras efeitos benéficos, como a pesquisa de Kobayashi *et al.*, que também observou diferenças morfológicas entre astrócitos de pacientes AD-N e AD-D^[25].

Foi observada diminuição da expressão de GLT1 no córtex de camundongos A β PP23 de 8 meses, antes da formação de placas ou astrogliose reativa. Com 18 meses, essa diminuição se mantém e agora também está associada às placas de beta-amiloide e astrogliose reativa^[21]. A observação da formação de placas ao mesmo tempo da

gliose está de acordo com observações anteriores, em que segundo Wyss-Coray *et al.* (2003) e Rossner *et al.* (2005), astrócitos possuem importante função na remoção de A β e parecem formar barreiras protetoras entre depósitos de beta-amiloide e neurônios^[23].

Astrócitos são importantes células para manter a homeostase das sinapses glutamatérgicas e evitar excitotoxicidade. Podem sofrer modificações em sua estrutura e função, tornando-se astrócitos reativos classificados em subtipos diferentes. Essas mudanças são comuns na população em envelhecimento, podendo levar à diminuição na expressão de EAAT2 ou seu aumento, o que talvez possa ser atribuído à existência de diferentes subtipos de astrócitos reativos.

3 AMILOIDE BETA (A β)

A β é um peptídeo hidrofóbico, fragmento bioativo da Proteína Precursora beta-Amiloide (APP), cortada pela Presenilina-1 (PS1) e expressa em astrócitos e neurônios, predominantemente nos últimos. É o principal componente das placas de A β na DA, sendo um agente neurotóxico capaz de inibir a atividade da glutamina sintase (GS) e a

remoção de glutamato da fenda sináptica, e de induzir alterações na membrana através do influxo de Ca^{2+} , que pode resultar na desregulação mitocondrial e morte neuronal^[16,26-30].

Malik e Willnow apontaram alguns estudos mostrando que o $\text{A}\beta$ reduziu os níveis de EAAT2, enquanto em outro o $\text{A}\beta$ não impactou os níveis totais de EAAT2 mas diminuiu a quantidade de EAAT2 na superfície celular de astrócitos em cultura^[31].

3.1 CONCENTRAÇÕES SUBTÓXICAS DE AMILOIDE BETA SÃO CAPAZES DE AUMENTAR A EXPRESSÃO DE EAAT2

Rodriguez-Kern *et al.* demonstraram que concentrações subtóxicas do peptídeo $\text{A}\beta_{1-42}$ (1–5 μM) podem induzir aumento na expressão de EAAT2 em astrócitos diferenciados e na remoção de glutamato da fenda sináptica, mas também concluíram que esse aumento, por ter sido observado apenas em astrócitos diferenciados, pode afetar negativamente a eficácia sináptica e, conseqüentemente, a neuroplasticidade na DA^[29]. Tian *et al.*, também descobriram que baixas doses do peptídeo $\text{A}\beta_{25-35}$ (10–40 μM) aumentaram a tradução de

EAAT2 em células cultivadas de modelo murino^[32]. Segundo Pow e Cook também já havia sido sugerido por Abe e Misawa (2003) que A β poderia melhorar a remoção de glutamato extracelular em astrócitos corticais cultivados de ratos^[33]. Essas descobertas demonstram que o A β pode possuir também funções fisiológicas normais fora da DA.

3.2 OS EFEITOS DE AMILOIDE BETA NO EAAT2

Há uma relação de regulação de isoformas de APP sobre os TG. A imunorreatividade de EAAT2 foi inversamente correlacionada com os níveis de ARNm de APP770 e APP751, enquanto a atividade dos transportadores foi diretamente correlacionada com APP695 e imunorreatividade de APP. Assim, as disfunções de TG na DA podem estar relacionadas com o metabolismo da APP. De fato, a produção de fragmentos de APP secretada pode interferir na ativação desses transportadores^[6], e uma possível explicação para essas observações é a de que a expressão de EAAT2 seja bastante dependente de fatores neuronais^[34].

Em um estudo de Harris *et al.* (1996), altas doses de A β_{25-35} (100 μ M) inibem a recaptação de glutamato

dependente de Na^+ , o que pode ser prevenido com antioxidantes^[apud 32,35].

Após o tratamento de culturas de astrócitos murinos do córtex cerebral com $\text{A}\beta_{1-40}$, foi observado que $\text{A}\beta$ diminuiu níveis e atividade de GLUT1 de forma inibitória não-competitiva. É sugerido que essa redução na atividade dos TG foi devida à repressão de cascatas de sinalização de ERK e p38 e exacerbação da via de JNK através de estresse oxidativo induzido por $\text{A}\beta$ ^[1].

Outro artigo confirmou a participação do $\text{A}\beta$ na ativação da via de CN/NFAT, que diminuiu a expressão de EAAT2 em culturas de astrócitos cerebelares e hipocampais de ratos. Essa diminuição foi bloqueada pela inibição da sinalização de NFAT com VIVIT^[36].

O efeito de oligômeros de $\text{A}\beta_{1-42}$ foi testado sobre culturas de astrócitos hipocampais murinos, e observou-se que o $\text{A}\beta_{1-42}$ desacelerou a remoção de glutamato por GLUT1 em astrócitos pela rápida redução da expressão de GLUT1 na superfície de astrócitos, não dos níveis proteicos totais. Esses efeitos foram prevenidos pelo pré-tratamento com antioxidante derivado da vitamina E^[37].

Na co-cultura de neurônios e astrócitos hipocampais do modelo murino 3xTg-AD foi descoberta significativa

diminuição na expressão de ARNm de GLUT1 mediada pela presença de $A\beta$ ^[17].

A via de sinalização insulina/Akt/EAAT em astrócitos (da linha celular HA-1800) também foi perturbada pelo $A\beta_{1-42}$, diminuindo o EAAT2 sem afetar os níveis de ARNm. Tratamento com insulina reverteu essa diminuição^[38].

A capacidade do peptídeo $A\beta_{1-42}$ em diminuir o GLUT1 no hipocampo e córtex cerebral murino foi demonstrada pela injeção intracerebroventricular (ICV) de $A\beta_{1-42}$, que foi revertida com a administração ICV de esquisanterina B (STB)^[39].

A expressão de GLUT1 foi reduzida nas proximidades de placas de $A\beta$ em distâncias diferentes, sendo que reduções significativas foram vistas no raio de 20 μm ao redor dos depósitos de $A\beta$, e quanto mais próximo das placas, maior a diminuição nos níveis de GLUT1^[40].

Em culturas de astrócitos da região CA1, o western blot demonstrou que oligômeros de $A\beta$ reduziram a expressão astrocitária de EAAT2 após 24h^[8], enquanto a administração de fibrilas de $A\beta_{1-40}$ na região CA1 de ratos levou ao aumento da imunorreatividade de GFAP, indicando ativação astrocitária, e diminuição da expressão de GLUT1 co-localizada com a imunorreatividade de GFAP, afetando

negativamente a cognição^[41]. Essa co-localização também foi analisada ao redor de vasos sanguíneos do córtex occipital^[42]. Outro estudo falhou em revelar associação morfológica entre expressão de EAAT2 e depósitos de A β na DA, demonstrando que o EAAT2 não acumula associado a placas de amiloide *in vivo*^[15]. A β é capaz de afetar os astrócitos através de diferentes mecanismos na DA, levando à excitotoxicidade.

Para fazer contraponto aos resultados apresentados é importante falar da pesquisa em que A β não influenciou o EAAT2. Em análise post-mortem com indivíduos saudáveis ou no contínuo da DA não foram identificadas alterações nos níveis de EAAT2, e as expressões de GFAP e EAAT2 não correlacionaram com deposição de A β ^[23].

Outro estudo encontrou redução significativa na expressão de GLT1 em cultura de astrócitos, porém não na cultura de neurônios e co-cultura de astrócitos e neurônios^[5].

Possíveis explicações para essas divergências seriam diferenças metodológicas, nos modelos, ou na fase e heterogeneidade da DA clínica.

3.3 EAAT2 COMO ALVO FARMACOLÓGICO

Ressaltam-se substâncias que demonstraram combater efeitos do $A\beta$, como em uma revisão que aponta os antioxidantes como preventores do efeito tóxico do $A\beta$ ^[14], enquanto outra chama a atenção para os estrogênios^[43]; O VIVIT^[36]; A insulina^[38]; E a STB^[39].

3.4 MODELOS DE ALZHEIMER EM ANIMAIS

Foram vistos modelos possivelmente úteis para aumentar o entendimento sobre a DA: Modelo da injeção do ácido ocadaico (OKA), um inibidor da proteína fosfatase 2^a, que causa hipersfosforilação da proteína tau^[44] e o Modelo transgênico AAV-APP-PS1, que tem mutações humanas na APP e na PS1^[45]. Nessa pesquisa, também identificamos o uso do modelo de oncostatina M (OSM), que induz a expressão de α 1-antiquimotripsina, proteína associada com ao desmetabolismo de de $A\beta$ na DA^[46]. Por último são citadas aqui as células C6, pois foi descoberto recentemente que nesse modelo o transporte de glutamato é realizado por EAAC1, tornando-o inadequado para estudo de EAAT2/GLT1^[47].

3.5 SÍNTESE DO CAPÍTULO

O A β é um peptídeo bioativo, principal componente das placas de A β , capaz de interferir nas funções sinápticas normais, podendo diminuir a expressão de EAAT2 ou ter o efeito contrário quando em concentrações subtóxicas. As disfunções causadas por A β são, portanto, também alvos de tratamento, tendo sido descobertos compostos com efeitos protetores e desenvolvidos novos modelos para auxiliar no entendimento da DA.

4 ESTRESSE OXIDATIVO

Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que o A β pode induzir estresse oxidativo, assim como há estresse oxidativo na DA. Estudos *in vitro* mostraram que o transporte de glutamato diminui sob condições oxidantes. Hipotetiza-se que a peroxidação lipídica induzida pelo A β origina o 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), um aldeído insaturado tóxico capaz de modificar proteínas, incluindo o EAAT2, e induzir neurotoxicidade. O HNE pode promover aparecimento de espécies reativas de oxigênio (ROS), que também podem modificar o EAAT2 e suas funções^[26,27,48].

Anteriormente foi observado maior conjugação de HNE com EAAT2 no lóbulo parietal inferior em pacientes com DA, e que sinaptossomos expostos ao peptídeo $A\beta_{1-42}$ apresentam maior conjugação de HNE com EAAT2^[28]. O $A\beta$ dificulta o transporte de glutamato levando à excitotoxicidade^[3,14,26-28,48].

Alterações nas vias de sinalização ERK, JNK e p38, que medeiam parcialmente a inibição nos TG, podem ser causadas pelo estresse oxidativo induzido por $A\beta$ ^[1]. Foi confirmado que a administração aguda de $A\beta$ pode promover estresse oxidativo e diminuir a expressão de transportador de glutamato^[49]. Estudos anteriores mostraram que o estresse oxidativo também pode promover formação de complexos aberrantes de GLT1 de alto peso molecular insolúveis em detergentes^[37]. O tratamento com $A\beta_{1-42}$ diminuiu a expressão de GLT1 na superfície celular, o que pôde ser prevenido com pré-tratamento de antioxidantes, concluindo-se que o efeito de $A\beta_{1-42}$ ocorre através de estresse oxidativo, ubiquitinação de GLT1 e deslocalização na membrana celular^[37]. É possível que, na DA, estresse oxidativo, neuroinflamação e via glutamatérgica funcionem como círculo vicioso consequentemente à desregulação da via WNT/ β -catenina,

que diminui a atividade de EAAT2, levando à morte neuronal^[30].

Dois possíveis modelos para estudo de estresse oxidativo na DA são o de camundongos ovariectomizados injetados com D-galactose^[4] e o de baixo ascorbato^[50].

O A β pode interferir nas funções de EAAT2 pela indução de estresse oxidativo através da peroxidação lipídica, originando o HNE, dentre outras substâncias, que pode provocar aparecimento de ROS e conjugar-se ao EAAT2, ubiquitinando-o e promovendo internalização celular. Isso leva ao excesso de glutamato no meio extracelular, ativando os receptores NMDA e iniciando uma cascata de sinalização que leva à morte neuronal.

5 EXCITOTOXICIDADE

Excitotoxicidade é o processo em que há disfunção nos mecanismos excitatórios envolvidos com neurônios, e que geralmente leva à morte celular. O glutamato, um neurotransmissor excitatório, torna-se tóxico quando concentrações normais de 25 nM no meio celular ultrapassam 1–3 μM , e a partir dessa concentração o glutamato induz morte neuronal. Os TG são responsáveis por manter a concentração de glutamato extracelular abaixo desse limiar ($\leq 1 \mu\text{M}$), a fim de manter a homeostase glutamatérgica^[14,34,51].

Na DA essa homeostase é afetada pelo A β por múltiplos mecanismos, aumentando a atividade de CN/NFAT e havendo perda de sinapses glutamatérgicas em regiões cerebrais vulneráveis e correlacionadas com déficits cognitivos, diminuição da atividade de GS, modificação oxidativa no GLT1 e consequente diminuição em sua atividade^[3,26,36,52].

Com diminuição na atividade de GLT1 há aumento na concentração extracelular de glutamato, levando à disfunção sináptica: hiperativação de receptores NMDA, influxo de Na⁺ e Ca²⁺, produção de ROS, disfunção mitocondrial, aumento de óxido nítrico, ativação de proteases, aumento de fatores de transcrição citotóxicos e morte celular. O glutamato em excesso se difunde para o espaço extra-sináptico ativa receptores NMDA

extra-sinápticos, cuja função promove morte celular. A hiperexcitabilidade resulta em neurodegeneração por vias apoptóticas ou necróticas, um dos mecanismos que danificam as sinapses na DA. O $A\beta$ pode aumentar a liberação de glutamato, criando um círculo vicioso de retroalimentação positiva^[20-22,48,51,53].

Níveis elevados de OSM, citocina da família IL-6, foram observados na DA. Tratamento com OSM em cultura de astrócitos corticais reduziu a expressão de GLT1, promovendo excitotoxicidade de forma dependente da concentração^[46], logo esse modelo pode ser usado para estudo de excitotoxicidade. Em modelo murino a expressão de EAAT2 humano em neurônios hipocámpais leva a maior vulnerabilidade à excitotoxicidade glutamatérgica em células piramidais da região CA1^[33].

Há estudos indicando a proteína tau, não o $A\beta$, como mediadora da excitotoxicidade em modelos murinos da DA^[54], e há a possibilidade da diminuição na remoção de glutamato na fenda sináptica ser uma resposta regulatória normal para perda de neurônios glutamatérgicos, em vez de ser a causa^[11].

6 FORMAS E ARNm DE EAAT2

O GLT1/EAAT2 é uma dentre outras isoformas de transportadores de aminoácidos excitatórios (EAATs): GLAST/EAAT1, EAAC1/EAAT3, EAAT4 e EAAT5, e elas possuem identidade de 30 a 50% entre si. Os TG de ratos ou coelhos são 90% idênticos aos humanos, podendo ser considerados homólogos (homologia > 70%) e utilizados para estudos científicos^[14,18]. O GLT1/EAAT2 é diferente dos outros EAATs de duas formas: lítio (Li) não suporta o transporte por GLT1/EAAT2, mas pode suportar pelos outros, e GLT1/EAAT2 é sensível a mais bloqueadores^[53].

Há diversas variantes de *splice* de EAAT2, o *splicing* alternativo serve como regulação da expressão de EAAT2, por exemplo, regular sua localização na membrana celular^[55]. O *splicing* alternativo pode ocorrer nos terminais N e C de EAAT2. Quando na região terminal-C, resulta em três variantes: EAAT2a, EAAT2b e EAAT2c, sendo EAAT2a a forma normal e a mais comum. No hipocampo de ratos adultos a porcentagem de cada variante é de 90% de EAAT2a, 6% de EAAT2b e 1% de EAAT2c. O EAAT2a também é expresso nos terminais de axônios neuronais na região CA1 do hipocampo, sendo 10% da expressão de EAAT2a no hipocampo, enquanto a distribuição de EAAT2b demonstrou-se inconsistente e EAAT2c é expresso em neurônios da retina de ratos e humanos^[18,51,56].

Os ARNm de EAAT2a e EAAT2b são expressos em neurônios e astrócitos no encéfalo, sendo em astrócitos o ARNm de EAAT2a predominante na região perissináptica enquanto o de EAAT2b é expresso ao longo do corpo celular^[51].

Há várias sequências de ligação a fatores de transcrição na região promotora de EAAT2, como o NF-κB. A regulação da expressão de EAAT2 é realizada por processos transcricionais e pós-transcricionais, podendo sua desregulação ocorrer em diversos níveis, desde codificação genética anormal até modificações pós-traducionais, como um polimorfismo de nucleotídeo único ou *splicing* aberrante, mas na DA a diminuição de EAAT2 provavelmente é devida a modificações pós-transcricionais, pois o ARNm de EAAT2 não é reduzido^[51,53,56].

O *splicing* aberrante induz degradação rápida do EAAT2 e diminuição na captação de glutamato. Variações aberrantes no *splicing* podem estar ligadas a doenças neurológicas como a DA e Doença por Corpos de Lewy, que exibem menor captação de glutamato e conseqüente perda neuronal no encéfalo^[18,56]. Essa ideia é suportada pelo locus de *Eaat2* do gene murino de GLT1 no cromossomo 2 parecer estar localizado na proximidade de diversos sítios associados com desordens do SNC (*fi*, *ans*, *Aw2*, *E12*)^[34], e por um estudo de Rothstein (2009) onde foi revelado envolvimento de GLT1 codificado pelo gene SLC1A2 na ELA^{[apud}

57].

Os níveis de ARNm e proteína de GLT1 são reduzidos na DA^[9], mas ainda há controvérsias. A redução nos níveis de EAAT2 no córtex frontal de pacientes com DA foi associada com reduzida atividade de TG e inversamente correlacionada com os níveis de ARNm de EAAT2, sugerindo que essa diminuição na imunorreatividade de EAAT2 seja devida a alterações pós-transcricionais pois os níveis de ARNm não foram reduzidos^[6]. Os níveis de ARNm de EAAT2 foram medidos em camundongos APP_{Sw,Ind} e não diminuíram, mesmo com os níveis de EAAT2 sendo reduzidos^[58]. O A β secretado naturalmente pode diminuir a expressão de ARNm de GLT1 em co-culturas de neurônios e astrócitos pelo tratamento com 7PA2-CM^[17], e demonstrou-se que neurônios possuem reservas preexistentes de ARNm de EAAT2 que somente são traduzidas após dano celular^[33].

O A β ₁₋₄₂ aumentou a ubiquitinação de GLT1, reduzindo sua expressão em astrócitos, mas os níveis de ARNm não foram afetados. O A β ₁₋₄₂ diminuiu a captação de glutamato em astrócitos e neurônios^[5], e o tratamento com A β ₁₋₄₂ não alterou os níveis de ARNm, mas reduziu os níveis de EAAT2^[38]. Em outro estudo o tratamento com OSM diminuiu a expressão de ARNm de GLT1 em astrócitos^[46]. O glutamato pode inibir a tradução do ARNm de EAAT2 de forma dependente da dose^[32],

significando que o glutamato impede uma supercaptação anormal da fenda sináptica por feedback negativo.

Há, pelo menos, três sítios de iniciação da transcrição no gene *Eaat2*, levando à transcrição de três formas de ARNm com diferentes regiões não-codificantes no lado do cap 5' do ARNm (5-UTR), com a proporção de 45% para 5-UTR com 76 nucleotídeos (nt), 35% com 310-nt e 20% com 1091-nt. Concluiu-se que o EAAT2 é regulado nos níveis transcricional e traducional, longas cadeias 5-UTR podem inibir a tradução do seu ARNm, e essa inibição foi impedida pela corticosterona^[32,59].

Variantes que pulam éxons, como EAAT2 Δ 7 que pula o éxon 7 e EAAT2 Δ 9 que pula o éxon 9, podem formar proteínas de EAAT2, porém incapazes de transportar glutamato. Essas variantes demonstraram aumento em sua expressão conforme o aumento da severidade da DA, mas não ultrapassando 10% da expressão total de EAAT2. A expressão dessas variantes pode ser um mecanismo modulador do transporte de glutamato, mas o aumento dessa expressão pode sinalizar alguma espécie de desregulação, pois os ARNms que pulam éxons podem reduzir a expressão de EAAT2 normal e inibir o transporte de glutamato^[7]. O micro ARNm miR-181a maduro demonstrou regular o GLT1 em astrócitos diminuindo sua expressão, e foi encontrada tendência de aumento na

proporção miR-181a maduro/mrT-181a primário em encéfalos com Alzheimer^[60].

Na DA há diminuição dos níveis de EAAT2 solúvel e aumento de EAAT2 insolúvel em detergentes como o Triton X-100Y no hipocampo e córtex frontal, e esse aumento progride conforme a severidade da doença. Logo o EAAT2 faz parte de uma classe de proteínas cuja solubilidade em detergentes é alterada na DA, junto ao A β e a proteína tau. A correspondência entre aumento de EAAT2 insolúvel em detergentes e diminuição na captação de glutamato pode ser reflexo da disfunção de EAAT2^[15].

O EAAT2/GLT1 faz parte de uma família de TG, podendo ter seus próprios subtipos dependendo de variações no *splicing*. O *splicing* alternativo pode ser uma forma de regulação ou sofrer desregulações, gerando variantes aberrantes de EAAT2. O EAAT2 pode ser regulado e sofrer alterações a níveis genético, transcricional e pós-transcricional, mas há consenso de que diminuições na expressão de EAAT2 na DA são devidas a modificações pós-transcricionais.

7 REGULAÇÃO E FUNÇÃO DE EAAT2

EAAT2 é o TG predominante no prosencéfalo e hipocampo, responsável por ~95% da captação de glutamato e por 1% do

total de proteínas encefálicas no SNC^[57,61], é primariamente expressado em astrócitos, mas já foi observado no desenvolvimento de neurônios e oligodendrócitos, e nos terminais axônicos pré-sinápticos^[19,31]. Deficiências no sistema glutamatérgico têm sido observadas na DA e correlacionadas com declínio cognitivo, e o EAAT2 é um dos principais responsáveis por manter os níveis fisiológicos de glutamato, supri-lo para neurônios adjacentes pela conversão em glutamina, produzir energia e evitar a excitotoxicidade, modulando interações sinápticas normais e a neuroplasticidade^[31,51,53], por exemplo, modulando a fagocitose microglial de sinapses mediada por C1q^[41]. Diversas evidências apontam que a atividade e tráfego de EAAT2 na superfície celular são reguladas por várias influências^[55]. Uma dessas influências é o $A\beta_{1-42}$, que pôde induzir localização errônea e internalização do EAAT2^[37]. O promotor de EAAT2 contém várias sequências de ligação para fatores de transcrição, e a cocultura de astrócitos com neurônios aumenta a expressão de EAAT2^[22,51], implicando que fatores neuronais podem regular o EAAT2.

Neurônios pré-sinápticos normalmente liberam glutamato, ativando receptores glutamatérgicos ionotrópicos nos neurônios pós-sinápticos e levando ao influxo de íons Ca^{+} e Na^{+} na célula, resultando na despolarização da membrana e originando

potenciais de ação. Os TG, junto com o EAAT2, mantém baixos os níveis extracelulares de glutamato, promovendo funções biológicas normais e evitando excitotoxicidade^[19]. Sistemas independentes e dependentes de Na⁺ medeiam a captação de glutamato em astrócitos^[19]. Como sistema dependente de Na⁺ pode-se dizer que é aceito que o EAAT2 co-transporta glutamato com três íons Na⁺ e um H⁺, enquanto ao mesmo tempo contra-transporta um íon K⁺^[53], o que faz do EAAT2 um simportador, nome dado às proteínas que transportam um substrato com co-transporte e contra-transporte de íons^[19]. Os EAATs também agem como canais de cloreto controlados por glutamato^[31].

A expressão de EAAT2 pode ser regulada por AMP cíclico, e fatores neuronais e em resposta a danos cerebrais, como o peptídeo ativador de adenilato ciclase pituitária (PACAP), fosforilação, oxidação sulfidril, ácido araquidônico, dentre outros fatores^[19], e Trotti *et al.* (1997) apontam que os TG são regulados por um mecanismo redox baseado em tiol^[apud 28]. Tanto o fator neuronal BDNF quanto concentrações subtóxicas de A β ₁₋₄₂ (1–5 μ M) induziram expressão de GLT1 e aumentaram captação de glutamato, provavelmente pela cascata de sinalização MAP quinase p42/44 e fator de transcrição NF- κ B^[29]. Outras cascatas de sinalização, ERK, JNK e p38, tiveram suas funções esclarecidas: aparentemente medeiam a inibição por

A β do transporte de glutamato^[1]. Outra hipótese de mediação é a de que a PS1, componente catalítico da enzima (γ -secretase) responsável pelo corte da APP que origina o A β , tenha função de modular níveis e homeostase do glutamato na sinapse^[16]. Como o A β e α -sinucleína, o EAAT2 pode ser oligomerizado, formando EAAT2 de alto peso molecular^[62], provavelmente alterando suas funções.

Segundo Meeker *et al.*, a diminuição crônica *in vivo* de GLT1 aumentou a ativação de Akt, enfraqueceu a sinalização de insulina e reduziu a enzima de degradação de insulina. Essa descoberta foi relacionada com artigos anteriores em que a expressão de GLT1 demonstrou ser regulada por Akt e por insulina^[13]. Outro estudo mostra oligômeros de A β ₁₋₄₂ perturbando a sinalização insulina/Akt/EAAT2, podendo isso ser responsável pelo início e progressão da DA, e podendo a insulina ter função protetora sobre o encéfalo pela modulação das modificações ou expressão proteica^[38]. Sompol *et al.* (2017) mostraram que sinalização aberrante de calcineurina/NFAT causa perda da regulação de glutamato em astrócitos ativados, levando à hiperexcitabilidade na DA^[52]. Regulação negativa da sinalização de β -catenina inibe a atividade de EAAT2, e na DA a via WNT/ β -catenina é regulada negativamente^[30].

A captação de glutamato pode ser regulada nos níveis transcricional e pós-transcricional, e sua desregulação na DA

está mais provavelmente relacionada ao nível pós-transcricional, pois os níveis de ARNm de EAAT2 não decaem em pacientes com Alzheimer^[51].

O EAAT2 é regulado por diversas vias de sinalização, e o A β é capaz de agir causar sua internalização na célula, impedindo-o de realizar suas funções normais, ou então aumentar sua expressão quando em concentrações subtóxicas.

Ver Takahashi *et al.* (2015a)^[51], para uma revisão mais aprofundada sobre regulação e funções de EAAT2 na DA e outras condições, ver Peterson e Binder (2019)^[63] para uma revisão sobre regulação pós-traducional em diversas condições, e ver Manisha *et al.* (2020)^[48] para uma hipótese que unifica diversos conceitos sobre como o aumento de influxo de Ca²⁺ causado por A β leva à excitotoxicidade, apoptose e neurodegeneração.

8 REGULAÇÃO NEGATIVA DE EAAT2

A regulação negativa da expressão ou danificação de EAAT2 seguidas pela acumulação de glutamato no fluido extracelular foram registradas anteriormente em diversas doenças neurodegenerativas, incluindo a DA, onde foi observada diminuição nos níveis de EAAT2 e aumento

significativo nos níveis de glutamato no córtex e astrócitos. Essa regulação negativa de EAAT2 foi correlacionada anteriormente com declínio cognitivo^[19,20,22,53].

Estudos anteriores apontaram diminuição de 40~50% na captação de glutamato nos córtices frontal, parietal e temporal, e Li *et al.* confirmaram essa diminuição em pacientes com DA, que mostraram diminuição de 30% no córtex frontal^[6]. Liang *et al.* também confirmaram essa diminuição no córtex parietal de encéfalos com Alzheimer, de onde retiraram astrócitos, encontrando diminuição na captação de glutamato^[43].

Na DA e em modelos murinos da doença que expressam APP mutante os níveis de ARNm de EAAT2 permanecem constantes,^[32]. Porém os resultados de Beckstrøm *et al.* foram de acordo com alguns estudos anteriores que falharam em demonstrar diminuição na captação de glutamato na DA. Entretanto também detectaram grande variação nos pacientes, pois alta porcentagem dos pacientes com DA possuíam níveis normais de TG^[11].

8.1 REGULAÇÃO NEGATIVA EM HUMANOS

Em um estudo com uma coorte de idosos não selecionada em que todos pacientes exibiam algum nível da patologia do tipo Alzheimer foi observada uma tendência não significativa de

diminuição da imunorreatividade de EAAT2 conforme o progresso dos estágios Braak^[23]. A expressão de EAAT2 perivascular foi reduzida em astrócitos do córtex occipital de pacientes com DA com Angiopatia Amiloide Cerebral (AAC), quando comparada com casos sem AAC^[42], e no córtex temporal foi vista uma redução significativa na expressão de GLT1^[64]. Em amostras da área 8 do córtex frontal de encéfalos nos estágios avançados de Alzheimer não foram encontradas alterações na expressão de EAAT2 e seu ARNm, apenas leve tendência sem significância estatística de diminuição nos níveis de GLT1^[65]. Na área B9 do córtex pré-frontal de pacientes com DA também não foi encontrada diminuição no EAAT2^[66].

Pacientes com DA exibiram níveis maiores de ADORA2A e menores de EAAT2 no sêrum quando comparados com indivíduos controle, concluindo-se que esses respectivos aumentos e diminuições estão correlacionados com a severidade da doença e possuem boa sensibilidade e especificidade para diagnóstico da DA, porém sem serem comparados com outros marcadores da doença^[67].

8.2 REGULAÇÃO NEGATIVA EM MODELOS MURINOS

Schallier *et al.* observaram diminuição nos níveis de GLT1 no hipocampo e córtex em camundongos A β PP23 aos 8 meses

de idade, anteriormente à formação de placas de amiloide, e posteriormente aos 18 meses também possuem essa diminuição no GLT1. Mas essa diminuição nem sempre resultou em diminuição na captação de glutamato, a correlação entre diminuição no GLT1 e na captação ficou mais clara próximo às placas de $A\beta$ ^[21].

Em modelo murino APP^{swe}/PS1 Δ E9 (ou APP/PS1) de estresse no início da vida foi observada redução na porção distal da área CA1 conforme a idade^[68]. Em outro experimento com camundongos APP/PS1 a expressão de GLT1 foi reduzida nas proximidades de placas de $A\beta$ ^[40]. Mookherjee *et al.* usaram esse mesmo modelo APP/PS1, porém com deleção parcial de GLT1, descobrindo que essa perda de GLT1 aumenta a vulnerabilidade do encéfalo aos danos causados por $A\beta$ nos estágios iniciais da patologia, mas com pouca diferença em estágios mais avançados^[9]. Sharma *et al.* demonstraram que a deleção de EAAT2 astrocítico (camundongos GFAP/Cre⁻ERT2 EAAT2 ^{Δ /+}), porém não o neuronal (camundongos synCre⁺ EAAT2^{-/-}), leva a déficits cognitivos precoces relacionados à idade^[10].

No novo modelo AAV-APP-PS1, de camundongos expressando genes mutantes de APP e PS1 humanas, o GLT1 diminuiu significativamente na região CA1 do hipocampo, e o glutamato diminuiu globalmente^[45].

Em um modelo de Alzheimer triplamente transgênico (3xTg-AD) foi visto diminuição no GLT1 hipocampal e seu aumento no córtex frontal, e diminuição na liberação de glutamato^[69]. Também foi observada diminuição no GLT1 mediada por A β em co-cultura de neurônios e astrócitos hipocampais de camundongos 3xTg-AD de 12 meses de idade^[17]. Outro estudo analisou a expressão de GLT1 e de GS no córtex pré-frontal medial de camundongos 3xTg-AD, não encontrando mudanças significativas na expressão de GLT1 em qualquer idade^[12].

No modelo rTg(TauP301L), modelo de proteína tau, observou-se diminuição de 40% no GLT1 hipocampal, redução na captação de glutamato nas regiões do DG, CA1 e cornu ammonis 3 (CA3), e comprometimento da memória^[54].

O sistema glutamatérgico foi alterado em todo o encéfalo dos camundongos SAMP8, tendo os níveis de EAAT2 aumentado dos 3 aos 6 meses e diminuído dos 6 aos 12 meses^[70]. Ratos Sprague-Dawley envelhecidos também possuem diminuição do GLT1 conforme o avanço da idade, porém com aumento da marcação imunohistoquímica de GLT1 na porção distal da região CA1^[71].

Os níveis de EAAT2 em modelos murinos de epilepsia e Alzheimer de 7 meses foram menores do que os camundongos controles^[72], enquanto que camundongos Arg-61 apoE

demonstraram padrões de expressão de GLT1 semelhantes ao tipo selvagem, mas com níveis inferiores^[73].

A administração de iodoacetato em modelo murino leva a aumento do glutamato extracelular pela diminuição no número de TG, porém sem danos no hipocampo, mas provavelmente deixando os neurônios mais sensíveis à excitotoxicidade^[74].

A administração aguda de $A\beta_{1-40}$ em camundongos promove redução na expressão de TG no hipocampo^[49], a injeção bilateral de fibrilas de $A\beta_{1-40}$ na área CA1 do hipocampo de ratos resultou na ativação astrocitária aumentada e redução da expressão de GLT1, levando a prejuízos cognitivos e nas sinapses glutamatérgicas^[41]. A injeção de $A\beta_{1-42}$ em camundongos diminuiu o GLT1 no hipocampo e córtex cerebral^[39].

Por outro lado, a administração de OKA em ratos resultou na diminuição de GLT1 no hipocampo, entretanto sem reduzir a captação de glutamato^[44].

8.3 REGULAÇÃO NEGATIVA EM CULTURAS DE ASTRÓCITOS

O $A\beta$ diminui a captação de glutamato em cultura de astrócitos do córtex cerebral murino por uma forma não competitiva de inibição^[1], também diminuindo os níveis de EAAT2 em $\sim 25\%$ ^[36]. A administração de $A\beta_{1-42}$ diminuiu o GLT1

e aumentou a ubiquitinação e internalização de GLT1 em cultura de astrócitos de camundongos C57BL/6, porém não na cultura de neurônios, na co-cultura de astrócitos e neurônios e nos níveis de ARNm^[5]. Isso pode evidenciar que neurônios saudáveis produzem fatores de proteção para astrócitos. Oligômeros de A β ₁₋₄₂ reduziram a expressão de EAAT2 em cultura de astrócitos hipocâmpais de camundongos C57BL/6x129, aumentando a concentração de glutamato em meio de fatia de cérebro^[8]. A administração de A β ₁₋₄₂ em astrócitos de camundongos C57BL/6 levou à diminuição na velocidade de captação de glutamato, e a expressão de GLT1 na superfície celular diminuiu, mas seus níveis totais não foram afetados^[37]. A administração em astrócitos humanos da linhagem HA-1800 reduziu a expressão de EAAT2, mas sem alterar os níveis de ARNm^[38].

O tratamento com OSM em cultura de astrócitos corticais levou à redução da expressão de ARNm de GLT1 dependente de tempo^[46].

A exposição de culturas de astrócitos de ratos a concentrações subtóxicas de 4-hidroxihexenal (HHE) resultou em modificações pós-traducionais no GLT1, e diminuição de ~40% na captação de glutamato, sugerindo que os astrócitos sejam particularmente sensíveis ao HHE^[75].

Tratamento com mímicos de miR-181a suprimiram o GLT1 de forma dependente da concentração em co-cultura de astrócitos e neurônios murinos, e o co-tratamento desses mímicos conjuntamente ao IL-1 β pôde bloquear o aumento de GLT1 induzido por IL-1 β , significando que a expressão de miR-181a pode regular o GLT1 nos astrócitos^[60].

8.4 SÍNTESE DO CAPÍTULO

Zumkehr *et al.* propõem que o A β inicia a regulação negativa de GLT1 antes da formação de placas e fibrilas nos estágios iniciais da doença, o que é mais evidente com a deleção parcial de GLT1^[17].

Esse mecanismo poderia explicar por que certos casos de Alzheimer possuem início mais precoce, o que está de acordo com o fato de que, segundo Coleman *et al.* (2004), os déficits cognitivos podem ser detectados antes do diagnóstico de Alzheimer^[apud 12].

A regulação negativa de EAAT2 na DA é praticamente consenso, mas há estudos que não demonstraram alterações significativas. Uma possível explicação é a de que a disfunção de EAAT2 na DA possa ser localizada em regiões específicas do encéfalo, como o córtex frontal, parietal, temporal e hipocampo, ou as microrregiões rodeando as placas de

amiloide. Por isso quando se estuda outras regiões além dessas (ou o encéfalo inteiro) há a possibilidade de não se encontrar diferenças significativas na expressão de EAAT2.

9 POSSÍVEIS SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS

Com o avanço das pesquisas foram descobertos compostos capazes de interferir em mecanismos específicos do curso da doença, e espera-se que com o tempo apareçam mais compostos até que algum deles passe a ser utilizado eficazmente em humanos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Alguns compostos são apresentados com mais detalhes porque receberam mais atenção da comunidade científica. Outras revisões listaram possíveis intervenções não tratadas neste artigo, como o Tamoxifen (TX)^[53], Fator de Crescimento Epidérmico Recombinante (EGF)^[53], Antagonista do receptor metabotrópico do grupo III^[53], Minociclina^[53], Glicogênio Sintase Quinase 3 beta (GSK3 β)^[61], AAV8-GLT1^[63], fatores de crescimento e HDACi^[18].

Para uma revisão sobre compostos que aumentam a expressão de EAAT2 e/ou aumentam a atividade catalítica de EAAT2, ler a revisão de Fontana (2015)^[61].

Para uma revisão sobre mecanismos regulatórios e agentes farmacológicos moduladores de GLAST e GLT1 ver

Pajarillo *et al.* (2019)^[18].

9.1 CEFTRIAXONA

Vários antibióticos β -lactâmicos demonstraram aumentar a expressão de GLT1. A Ceftriaxona (CEF) ativa a transcrição do gene GLT1 pela via de sinalização de NF- κ B^[18,22,59], exercendo proteção neuronal pela facilitação da captação de glutamato^[19]. CEF também reduz o nível de proteínas tau insolúveis no córtex, mas sem afetar a expressão de APP^[76]. O tratamento com CEF recuperou o declínio cognitivo em diversos modelos murinos transgênicos de DA^[31], como o 3xTG-AD, APP/PS1 e OXYS^[76]. Aumento de GLT1 também foi visto nos modelos de baixo ascorbato^[50] e de injeção de A β em ratos Sprague-Dawley^[41]. No modelo do OKA a CEF fez oposição a alguns efeitos desse ácido^[77].

No hipocampo do modelo 3xTg-AD houve diminuição nos níveis de GLT1, que foi melhorada pelo tratamento crônico com 200 mg/kg de CEF por dois meses, que também melhorou a acumulação de tau e o declínio cognitivo^[17].

No modelo APP/PS1, o tratamento com CEF restaurou a expressão de GLT1 nas proximidades das placas de A β nos córtices somatossensorial e visual primário, aproximando-os dos níveis controles e diminuindo os níveis do glutamato^[40], e

também melhorou os déficits cognitivos e aumentou a expressão de GLT1, GS e SN1 no hipocampo, estimulando o ciclo glutamato-glutamina^[78].

No modelo OXYS a CEF reverteu déficits cognitivos e neuronais e alterou os níveis de ARNms relacionados com o A β , mas sem medição dos níveis de GLT1^[76]. No modelo de baixo ascorbato a CEF aumentou a expressão de GLT1, mas não nos camundongos de alto ascorbato^[50]. No modelo de injeção bilateral de fibrilas de A β_{1-40} na área CA1, injeções bilaterais de CEF recuperaram a expressão de GLT1 diminuída pelo A β . Essa restauração por CEF também atenuou a produção sináptica de C1q e, conseqüentemente, a fagocitose de sinapses mediada por C1q, melhorando disfunções sinápticas e cognitivas^[41]. No modelo de OKA a administração de CEF contrabalanceou os efeitos do OKA no comportamento e atividade eletrofisiológica de neurônios na região do DG^[77].

9.2 ESTROGÊNIO

O tratamento com estrogênio em cultura de astrócitos humanos derivados do córtex de pacientes com DA aumentou a captação de glutamato de maneira dependente da dose, e também regulou positivamente os TG, especialmente o 17 β -estradiol, único que induziu aumento significativo na captação

de glutamato^[43]. O estrogênio modula diversos mecanismos que exercem efeitos neuroprotetores, como o BDNF e diversas vias de sinalização, e os moduladores seletivos do receptor do estrogênio também participam dessas modulações, incluindo a da expressão GLT1^[18].

9.3 LDN/OSU-0212320 (OU LDN 212320)

LDN/OSU-0212320, derivado sintético de piridazina, regulou positivamente o GLT1 ativando sua tradução, e demonstrou efeitos neuroprotetores *in vivo*, mostrando eficácia em modelos de epilepsia, ELA e DA^[2,18,22]. Takahashi *et al.* trataram camundongos APP_{Sw,Ind} com LDN/OSU-0212320, resultando na restauração da função de GLT1 e melhora de comportamentos, déficits cognitivos e patologia semelhante ao Alzheimer. Esses efeitos mantiveram-se até após um mês do cessamento do tratamento. Na ausência de LDN/OSU-0212320 o GLT1 voltou a níveis semelhantes aos dos camundongos APP_{Sw,Ind} tratados com placebo^[58].

9.4 RILUZOL

Fumagalli *et al.* (2008) encontraram aumento significativo na captação de glutamato após tratamento de culturas celulares com riluzol^[apud 57]. O riluzol melhorou a captação de glutamato em três regiões do hipocampo (DG, CA1 e CA3), aumentou a expressão de GLT1 no modelo TauP301L, também havendo melhoras nos déficits cognitivos e patologia de tau^[79]. O riluzol também recuperou os níveis de GLT1 no hipocampo de ratos Sprague-Dawley, previamente diminuídos no envelhecimento, medidos por RNA-seq e imunohistoquímica^[71], e o tratamento prolongado preveniu a formação de placas e déficits cognitivos no modelo APPswe/PS1dE9 de estresse no início da vida, e aumentou a expressão de EAAT2^[68].

O riluzol altera a transmissão glutamatérgica ao diminuir a liberação pré-sináptica de glutamato e ao aumentar a expressão de EAAT2, facilitando a captação de glutamato pelos astrócitos^[68]. Essa capacidade de reduzir a sinalização glutamatérgica pode ser útil no tratamento de indivíduos com risco de desenvolver DA agravada pelo estresse, principalmente estresse no início da vida^[68]. O riluzol já foi indicado como possível estratégia terapêutica na DA por poder agir positivamente sobre a via WNT/ β -catenina, regulada negativamente na DA, e cuja regulação negativa diminui a atividade de EAAT2, levando à morte neuronal^[30].

Porém o perfil farmacológico promíscuo e os efeitos colaterais não específicos podem limitar a utilidade de compostos como o riluzol, guanosina, nicergolina, MS-153 e parawixin-1^[48].

9.7 VIVIT

O VIVIT, peptídeo inibidor de NFAT, foi utilizado para verificar se a ativação da via CN/NFAT por A β leva à redução de EAAT2. Tratou-se culturas de astrócitos de ratos com oligômeros de A β , resultando em diminuição de 25% no EAAT2, que foi impedida pela inibição da sinalização de NFAT por VIVIT^[36]. O tratamento de camundongos 5xFAD com VIVIT por injeção intrahipocampal de vetores AAV resultou em aumento no GLT1 astrocitário e diminuição na hiperexcitabilidade mediada por glutamato, especialmente ao redor de depósitos de A β ^[52]. Isso sugere que a sinalização aberrante de CN/NFAT é um fator importante na desregulação do sistema glutamatérgico na DA.

9.8 OUTROS COMPOSTOS

9.8.1 B06

B06, um ligante de receptor de imidazolina I_2 (I_2 -IR), regulou o GLT1, aumentando seus níveis, no modelo SAMP8^[80].

9.8.2 Citocinas Inflamatórias

Os efeitos de IL-1 β , TNF- α e IL-6 sobre GLT1 foram estudados, descobrindo-se que IL-1 β e TNF- α aumentaram os níveis de GLT1 em co-cultura de neurônios e astrócitos murinos. O IL-1 β regulou negativamente o microRNA-181a, que inibe o GLT1^[60].

9.8.3 Corticosterona e Retinol

Corticosterona e retinol aumentaram o EAAT2 de forma dependente da dose. Seus efeitos foram aditivos e não foram devidos a aumento nos níveis de ARNm^[32].

9.8.4 GT949 e GT951

Os moduladores alostéricos GT949 e GT951 aumentaram a atividade de EAAT2 em culturas celulares, provavelmente através de sítios ortoestéricos^[48].

9.8.5 HSP990

Baixas doses de HSP990, um inibidor de Hsp90 (chaperona potencialmente envolvida na DA), inibiram convulsões e melhoraram funções cognitivas no modelo transgênico APP^{swe}/PS1^{dE9}, e a inibição de Hsp90 levou ao aumento de GLT1. Porém, altas doses de HSP990 resultaram na inibição transcricional de GLT1^[72].

9.8.6 Insulina

A insulina pode proteger células HA-1800 de distúrbios na via insulina/Akt/EAAT causados por oligômeros de A β ₁₋₄₂, que diminuíram a expressão de EAAT2, revertida pela insulina^[38]. Os efeitos da insulina também foram vistos em células C6. Nessas células o transporte de glutamato é realizado por EAAC1 e não GLT1, o que torna esse modelo inadequado para o estudo de GLT1^[47].

9.8.7 LY235959

Pré-tratamento com LY235959, um antagonista seletivo e competitivo de NMDAR, em camundongos Swiss preveniu

superprodução de ROS, regulação negativa nos TG e diminuição na captação de glutamato no hipocampo causadas por $A\beta$ ^[49].

9.8.9 PDTC: Pirrolidina Ditiocarbamato

Tratamento prolongado com PDTC, um ditiocarbamato capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, foi testado no modelo APP/PS1 e aumentou o GLT1 até os níveis controles pela via Akt–GSK-3 β e preveniu o declínio cognitivo^[81].

9.8.10 STB: Esquisanterina B

Sucessivas administrações intracerebroventriculares por 5 dias atenuaram déficits de aprendizado e memória e restauraram a atividade de GLT1 no córtex e no hipocampo em modelo murino de Alzheimer lesionado por $A\beta_{1-42}$ ^[39].

9.8.11 Trolox

A ubiquitinação de GLT1 causada por $A\beta_{1-42}$ leva à internalização de GLT1 em astrócitos e foi impedida pelo pré-tratamento com Trolox, um derivado da vitamina E^[37].

9.9 SÍNTESE DO CAPÍTULO

Um dos compostos mais promissores é a CEF, que demonstrou aumentar os níveis de GLT1 e impedir/reverter o dano de memória em roedores. Entretanto, por ser um antibiótico, o ideal seria encontrar um composto semelhante, porém sem atividade antibiótica. O uso crônico da CEF teria estaria associado com efeitos adversos associados com alterações na microbiota intestinal dos pacientes. Além da CEF há diversos compostos que demonstraram regular o GLT1 e/ou atenuar alterações na memória em modelos da DA.

Tabela 1. Resultados de cada estudo experimental com intervenção terapêutica

Estudo	Amostra (n)	Resultado
Zumkehr et al., 2015 ^[17]	Camundongos 3xTg-AD e CO (5-7 por grupo)	Foi detectada uma diminuição nos níveis de GLT1 com o passar do tempo nos camundongos transgênicos. A diminuição foi revertida por CEF e o declínio cognitivo melhorado, dentre outros efeitos.
Abdul et al., 2009 ^[36]	Amostras de tecido do hipocampo e cerebelo de pacientes post-mortem com DA (18), pacientes com CCL (10) e pacientes CO (12)	Oligômeros de A β causaram redução ~25% nos níveis de EAAT2, que foi bloqueado por VIVIT, um bloqueador de sinalização de NFAT.
Scimemi et al., 2013 ^[37]	Camundongos C57BL/6 de ambos os sexos	Oligômeros ou monômeros de A β_{1-42} prejudicam rapidamente o transporte de glutamato, significativamente aumentando a ubiquitinação e internalização de GLT1. Esse efeito foi impedido e os níveis de GLT1 restaurados através do pré-tratamento com Trolox.
Han et al., 2016 ^[38]	Cultura de astrócitos da linhagem celular humana HA-1800	Os oligômeros de A β_{1-42} diminuíram os níveis de EAAT2 de maneira dependente da dose, o que pôde ser revertido com o tratamento com insulina.
Xu et al., 2016 ^[39]	Camundongos KM: Grupo normal, Grupo CO, Grupo Placebo, Grupo STB I, Grupo STB II, Grupo STB III e Grupo Donepezila (10 por grupo)	STB melhorou significativamente os déficits cognitivos causados pela injeção de A β_{1-42} e restaurou as atividades de GLT1.
Hefendehl et al., 2016 ^[40]	Camundongos APP/PS1 (9), CO (9)	Regulação positiva por CEF restaura parcialmente a expressão de GLT1 e níveis de glutamato a valores de regiões controle.
Wu et al., 2020 ^[41]	Ratos Sprague-Dawley machos adultos (5 por grupo)	Microinjeção bilateral de fibrilas de A β_{1-40} na região CA1 do hipocampo levou a ativação astrocitária e redução nos níveis de GLT1. Microinjeção bilateral de CEF

		restaurou os níveis de GLT1.
Liang et al., 2002 ^[43]	Amostras de encéfalos derivadas de autópsia encefálica rápida de pacientes com DA (8) e pacientes CO (8)	A captação de glutamato foi significativamente menor nos pacientes com DA do que nos CO. O estrogênio foi capaz de aumentar os níveis de GLT1, aumentando a captação de glutamato de maneira dependente da dose e apenas em encéfalos com DA.
Bicca et al., 2011 ^[49]	Camundongos Swiss machos (6-12 por grupo)	A administração aguda do peptídeo A β ₁₋₄₀ promove o estresse oxidativo, a diminuição dos transportadores de glutamato e neurotoxicidade. A superprodução de espécies reativas de oxigênio e a diminuição nos níveis de GLT1 e na captação de glutamato puderam ser prevenidas através do pré-tratamento com LY235959.
Mi et al., 2018 ^[50]	Camundongos WT (17), APP/PSEN1 (8), SVCT2 ^{+/-} (9) e SVCT2 ^{+/-} APP/PSEN1(9)	Foi observado aumento na expressão de GLT1 nos camundongos tratados com baixo ascorbato, o que foi atribuído a uma possível resposta ao estresse oxidativo ou a um mecanismo compensatório. CEF aumentou a expressão de GLT1 nos camundongos com baixo ascorbato, mas o mesmo não foi observado nos camundongos com alto ascorbato.
Sompol et al., 2017 ^[52]	Camundongos 5XFAD e WT (6 por grupo)	Expressão de um peptídeo inibitório de NFAT (VIVIT) mediada por AAV nos astrócitos hipocâmpais de camundongos 5XFAD levou, dentre outros efeitos, a um aumento na expressão de GLT1.
Takahashi et al., 2015 ^[58]	Camundongos APP _{Sw,Ind} (69), EAAT2 (59), APP/EAAT2 (63) e WT (55)	Camundongos APP/EAAT2 exibiram níveis e função de EAAT2 e integridade sináptica restaurados, funções cognitivas melhoradas e

		placas de amiloide reduzidas. Camundongos APP _{sw,ind} tratados com LDN/OSU-0212320 exibiram função de EAAT2 restaurada e patologia e comportamento semelhantes à DA melhorados.
Colton et al., 2010 ^[59]	Culturas de células PA-EAAT2	A expressão proteica de EAAT2 é regulada a níveis transcricionais e traducionais. CEF demonstrou ser capaz de aumentar a transcrição de GLT1 através de uma mecanismo mediado por NF-κB.
Zumkehr et al., 2018 ^[60]	Co-cultura primária de astrócitos e neurônios de camundongos WT	Citocinas inflamatórias (IL-1β e TNF-α) regularam positivamente e significativamente o GLT1 através de modificações pós-transcricionais mediadas por microARN-181a.
Lesuis et al., 2019 ^[68]	Camundongos WT e APP _{swe} /PS1dE9 com 6 meses de idade (56) e 12 meses de idade (57)	A imunorreatividade de EAAT2 diminui com o avanço da idade, e essa diminuição foi reduzida ainda mais por estresse no início da vida e pela origem APP _{swe} /PS1dE9. Camundongos APP _{swe} /PS1dE9 expostos a estresse no início da vida tiveram redução ainda maior. Tratamento com riluzol foi capaz de aumentar a expressão de EAAT2 em todos os grupos.
Pereira et al., 2017 ^[71]	Ratos Sprague-Dawley machos de 3, 10 e 14 meses RNA-seq: Ratos de 3 meses, 10 meses, 14 meses tratados com riluzol, 14 meses sem tratamento (6 por grupo) Imunohistoquímica: Ratos de 3 meses (10), de 14 meses não tratados (9) e de 14 meses tratados com riluzol (10)	Os níveis de EAAT2 diminuiu significativamente em ratos envelhecidos, e essa diminuição foi recuperada por tratamento com riluzol.
Sha et al., 2020 ^[72]	Camundongos C57BL/6J machos ou recém nascidos, camundongos	Os níveis de EAAT2 demonstraram estar reduzidos em camundongos

	APP/PS1 e macacos cinomolgos (3F,APP/PS1 de 7 meses de idade. 2M)	Uma dose baixa de HSP990 restaurou os níveis de EAAT2, inibiu crises epiléticas e melhorou as funções cognitivas de camundongos APP/PS1. Porém, uma dose alta de HSP990 inibiu a transcrição de EAAT2.
Hamidi et al., 2019 ^[77]	Ratos Wistar machos divididos nos grupos CO, CEF, OKA e OKA+CEF (10 por grupo)	Tratamento com CEF demonstrou ser capaz de compensar significativamente os efeitos do OKA no comportamento e na atividade eletrofisiológica dos neurônios do DG.
Fan et al., 2018 ^[78]	Camundongos APP/PS1 e WT	Tratamento com CEF regulou positivamente a expressão de GLT1 no hipocampo e melhorou os déficits cognitivos de camundongos APP/PS1. Essa melhora nos déficits cognitivos foi prevenida pela administração anterior de DHK, um inibidor seletivo de GLT1.
Hunsberger et al., 2015b ^[79]	Camundongos TauP301L de ambos sexos: Vehicle-Controls (10F, 11M), VehicleTauP301L (9F, 15M), e RiluzoleTauP301L (11F, 8M)	O tratamento com riluzol melhorou a captação de glutamato nas regiões DG, CA1 e CA3 do hipocampo. O tratamento também melhorou a diminuição de GLT1. O riluzol aparentemente retornou as mudanças na regulação do glutamato para os níveis controle.
Vasilopoulou et al., 2021 ^[80]	Camundongos fêmeas com 20 meses de idade, separados em grupo CO (12) e grupo teste (11)	O grupo tratado com B06, um ligante de I ₂ -IR, demonstrou ter a expressão de EAAT2/GLT1 aumentada.
Malm et al., 2007 ^[81]	Camundongos APdE9 e WT (20)	Tratamento de 7 meses com PDTC, um ditiocarbamato capaz de cruzar a barreira hematoencefálica, preveniu declínio cognitivo em camundongos transgênicos sem afetar a carga de A β ou gliose. O tratamento com PDTC foi capaz de

aumentar os níveis de GLT1 nos camundongos transgênicos.

Tabela 2. Resultados dos estudos experimentais restantes.

Estudo	Amostra (n)	Resultado
Matos et al., 2008 ^[1]	Cultura primária de astrócitos do córtex cerebral de ratos Wistar	Peptídeos de A β inibiram a recaptação de glutamato de maneira não competitiva.
Keller et al., 1997 ^[3]	Ratos Sprague-Dawley fêmeas adultas (12 preparações sinaptossomais)	Exposição ao HNE levou a diminuições dependentes de tempo na recaptação de glutamato e funções mitocondriais.
Liu et al., 2010 ^[4]	Camundongos ICR fêmeas ovariectomizadas e injetadas com D-galactose (6), e controle (CO) (6)	Camundongos modelo apresentaram diminuição na expressão de GLT1 no hipocampo.
Tong et al., 2017 ^[5]	Culturas de astrócitos hipocampais de camundongos C57BL/6	Oligômeros de A β_{1-42} aumentaram a ubiquitinação e a internalização de GLT1, e diminuíram os níveis da proteína em cultura de astrócitos. Na co-cultura de neurônios e astrócitos não foi observada diminuição no GLT1.
Li et al., 1997 ^[6]	Pacientes post-mortem com DA (12), CO (4)	Imunorreatividade de EAAT2 sofreu redução de 30% no córtex frontal quando comparada com controles.
Scott et al., 2011 ^[7]	Pacientes post-mortem com DA (12), pacientes com DA/Demência por corpos de Lewy (10) e CO (15)	A expressão de ARNm do tipo selvagem foi reduzida em pacientes com Alzheimer quando comparados com os controles, mas com uma tendência de aumentar conforme a severidade da doença.
Huang et al., 2018 ^[8]	Culturas de astrócitos hipocampais de camundongos C57BL/6x129 tratadas com quantidades variadas de 7PA2 CM (23), e CHO-CM (16)	Oligômeros de A β_{1-42} diminuíram a expressão de EAAT2 nas células da cultura.
Mookherjee et al., 2011 ^[9]	Camundongos GLT-1(+)/ não-transgênicos, GLT-1(+/-) não-transgênicos, GLT-1 (+)/A β PPswe/PS1 Δ E9, e GLT-1 (+/-)/A β PPswe/PS1 Δ E9 (8-14 por grupo)	Foi descoberto que camundongos GLT-1 (+/-)/A β PPswe /PS1 Δ E9 (com perda parcial de GLT1) de 6 meses de idade tiveram pior desempenho em testes de memória quando comparados com

		os outros, o que sugere que o GLT1 é um fator neuroprotetor nos estágios iniciais da doença, e que a perda de GLT1 pode aumentar a vulnerabilidade à patologia.
Sharma et al., 2019 ^[10]	Camundongos <i>gfap-Cre⁺ EAAT2^{Δ/+}</i> (9) e <i>synCre⁺ EAAT2^{-/-}</i> (11); Camundongos <i>gfap-Cre⁻ EAAT2^{+/+}</i> (15) e <i>syn-Cre⁻ EAAT2^{+/+}</i> (12)	A deficiência de EAAT2 nos astrócitos (<i>gfap-Cre⁺ EAAT2^{Δ/+}</i>) leva a declínios cognitivos no aprendizado de referência espacial, mas não a deficiência de EAAT2 nos neurônios (<i>synCre⁺ EAAT2^{-/-}</i>).
Beckstrøm et al., 1999 ^[11]	Pacientes post-mortem diagnosticados ante mortem com DA (10) e CO (10)	EAAT2 foi determinado nos giros cingulado e temporal inferior, e foi encontrada variações individuais nos níveis de EAAT2, mas sem correlação com a DA.
Kulijewicz-Nawrot et al., 2013 ^[12]	Camundongos 3xTg-AD e CO (4-7 por grupo)	A expressão de GLT1 no córtex pré-frontal medial não foi alterada nos camundongos 3xTg-AD quando comparados com os controles.
Meeker et al., 2015 ^[13]	Camundongos <i>GLT_{wt}/nTg</i> , <i>GLT_{het}/nTg</i> , <i>GLT_{wt}/AβPP/PS1</i> , <i>GLT_{het}/AβPP/PS1</i> (5-6 por grupo)	Perda parcial de GLT1 causa déficits cognitivos precoces em camundongos carregando mutações de DA familiar (<i>GLT_{het}/AβPP/PS1</i>).
Woltjer et al., 2010 ^[15]	Pacientes post-mortem cognitivamente normais (20), pacientes com Doença de Parkinson (4), pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (23) e pacientes com DA (55)	EAAT2 insolúvel em detergentes está aumentado de forma aberrante em pacientes com DA e aumentado de forma intermediária em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL).
Zoltowska et al., 2018 ^[16]	Culturas de astrócitos primários corticais murinos	Foi descoberto que o EAAT2 interage com a grande alça citosólica de PS1, localizada entre os 6º e 7º domínios transmembrana. Isso pode ser um link entre a patologia de amiloide e o transporte aberrante de glutamato.

Schallier et al., 2011 ^[21]	Camundongos adultos CO (10), envelhecidos CO (9), adultos A β PP23 (10) e envelhecidos A β PP23 (10)	Houve diminuição de GLT1 no córtex e hipocampo aos 8 meses de idade, antes da formação de astrogliose e de placas de amiloide, e essa diminuição se manteve até os 18 meses.
Simpson et al., 2010 ^[23]	Pacientes post-mortem não selecionados para a DA, todos com algum grau da patologia (92)	Foram descobertos três subconjuntos distintos de astrócitos: GFAP ⁺ EAAT ⁻ , GFAP ⁻ EAAT ⁺ , e GFAP ⁺ EAAT ⁺ . A gliose e mudanças no fenótipo dos astrócitos demonstraram ser comuns na população em envelhecimento.
Lazic et al., 2020 ^[24]	Camundongos CO (9) e fêmeas 5XFAD (18), destes, 5XFAD-EOD foram submetidos a um regime de alimentação em dias alternados (EOD) (9), e 5XFAD-AL tiveram acesso ad libitum (AL) ao alimento (9)	Camundongos 5XFAD-EOD demonstraram um aumento de 30% na expressão de EAAT2 quando comparados aos 5XFAD-AL, o que foi atribuído aos astrócitos reativos e neuroinflamação.
Kobayashi et al., 2018 ^[25]	Encéfalos obtidos de pacientes post-mortem com 70 anos ou mais. N-N (19), AD-N (10), AD-D (18).	Pacientes com a patologia, mas cognitivamente normais (AD-N), apresentaram mais astrócitos reativos, maior expressão de ARNm de EAAT2 e maior expressão de EAAT2 do que pacientes com AD (AD-D) no córtex entorrinal, além de diferenças morfológicas entre os astrócitos.
Lauderback et al., 2001 ^[28]	Lóbulo parietal inferior de pacientes post-mortem com DA (7) e CO (4)	HNE foi conjugado em uma maior medida em cérebros com DA.
Rodriguez-Kern et al., 2003 ^[29]	Culturas primárias de astrócitos corticais de ratos	Concentrações subtóxicas de A β ₁₋₄₂ (1–5 μ M) induziram a expressão de GLT1 e aumentaram a captação de glutamato.
Tian et al., 2007 ^[32]	Culturas primárias corticais de camundongos	O glutamato demonstrou ser capaz de inibir a tradução de ARNm de EAAT2, e uma dose baixa de A β ₂₅₋₃₅ (10–40 μ M) aumentou a tradução

		de ARNm de EAAT2.
Pow e Cook, 2009 ^[33]	Tecidos de encéfalo humano post-mortem de pacientes com DA (3) e CO (3)	Foi observada a expressão de variantes de splicing de EAAT2 em neurônios
Thal, 2006 ^[35]	Encéfalos de casos de autópsia de ambos os gêneros, dos 61 a 89 anos de idade (21)	EAAT2 foi identificado em neurônios de pacientes com DA, mas não em pacientes sem DA.
Thal et al., 2010 ^[42]	Amostras de encéfalos post-mortem de pacientes com DA (11) e pacientes CO (14)	Expressão de EAAT2 perivascular foi reduzida em astrócitos corticais do córtex occipital de pacientes com DA e Angiopatia Amiloide Cerebral.
Costa et al., 2012 ^[44]	Ratos Wistar machos, divididos em grupo Placebo (14) e grupo Ácido Ocadaico (16)	Injeção intra-hipocampal de ácido ocadaico (OKA) levou à diminuição nos níveis de GLT1 (entretanto sem afetar a captação de glutamato no hipocampo), déficits na memória, degeneração hipocampal, fosforilação de tau e formação de estruturas semelhantes a placas contendo β -amilóide.
Audrain et al., 2016 ^[45]	Camundongos WT (4), AAV-PP (4), AAV-PS1 (4) e AAV-APP-PS1 (4)	Novo modelo de camundongos transgênicos criado com a injeção de adenovírus (AAV) em camundongos WT. Camundongos AAV-APP-PS1 demonstraram níveis reduzidos de GLT1 e a razão $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ nesse grupo foi muito semelhante à encontrada em pacientes com DA.
Moidunny et al., 2016 ^[46]	Culturas de células derivadas de camundongos C57BL/6J	Tratamento com Oncostatina M (cujos níveis elevados foram observados na DA) reduziu a expressão de GLT1 e a captação de glutamato em cultura de astrócitos de maneira dependente do tempo.
Park et al., 2020 ^[47]	Cultura de células C6 tratadas com insulina	Foi descoberto que em culturas de células C6 o transporte de glutamato é realizado por EAAC1, e não GLT1, portanto este modelo é

		inadequado para o estudo de GLT1.
Hunsberger et al., 2015a ^[54]	Camundongos TauP301L e CO (5-6 por grupo)	Este modelo demonstrou déficits na memória e diminuição significativa nos níveis de GLT1 nas regiões DG, CA1 e CA3 do hipocampo, mas sem alterar os níveis tônicos de glutamato.
Sasaki et al., 2009 ^[62]	Amostras do córtex temporal medial obtidas de pacientes post-mortem com DA (4) e pacientes controle (3)	Foi observado que o EAAT2 neuronal co-localiza com emaranhados neurofibrilares de tau, o que sugere que o EAAT2 pode ser capturado por p-tau enquanto os emaranhados se formam. Também foram descobertos EAAT2 de alto peso molecular, o que sugere que o EAAT possa se oligomerizar assim como o A β .
Hoshi et al., 2018 ^[64]	Amostras do córtex temporal de pacientes com DA (8) e pacientes CO (5)	O grupo DA demonstrou aumento da expressão de GLT-1 em placas, porém a imunorreatividade geral de GLT-1 foi significativamente baixa.
Garcia-Esparcia et al., 2018 ^[65]	Amostras de tecido encefálico post-mortem da área 8 do córtex frontal de pacientes com DA (20), pacientes com Demência por Corpos de Lewy (9) e pacientes CO (39)	Não foram encontradas diferenças nos níveis de expressão de EAAT2 de pacientes com DA quando comparados com pacientes CO.
Poirel et al., 2018 ^[66]	Amostras da região BA9 do córtex pré-frontal de pacientes com e sem DA com Classificação Clínica da Demência de 0 a 5 (171)	Os níveis de EAAT2 nessa região não foram afetados pela demência. O envelhecimento normal também não afetou os níveis de EAAT2 nessa região.
Meng et al., 2020 ^[67]	Pacientes com DA (68) e pacientes CO (60)	Os pacientes com DA apresentaram níveis séricos de ADORA2A significativamente mais altos e níveis séricos de EAAT2 mais baixos do que indivíduos do grupo CO
Cassano et al., 2012 ^[69]	Camundongos 3xTg-AD (15) e WT	GLT1 foi reduzido (-30%) no

	(15)	hipocampo de camundongos 3xTg-AD, porém aumentado (50%) no córtex frontal.
Sánchez-Melgar et al., 2020 ^[70]	Camundongos SAMR1 de 3 (5), 6 (5) e 12 meses de idade (3), Camundongos SAMP8 de 3 (3), 6 (3) e 12 meses de idade (3), Camundongos C57BL/6J de 4 (7) e 24 meses de idade (4)	Em camundongos SAMR1 os níveis de GLT1 aumentaram aos 12 meses de idade. Em camundongos SAMP8 os níveis de GLT1 aumentaram do 3 aos 6 meses, e diminuíram dos 6 aos 12. Em camundongos C57BL/6J os níveis de GLT1 aos 4 e 24 meses foram similares.
Zhong et al., 2008 ^[73]	Camundongos machos Arg-61 apoE (14) e WT (13)	Camundongos Arg-61 apoE demonstraram um comprometimento da memória de referência relacionada ao hipocampo. Os padrões de expressão de GLT1 foram similares entre os camundongos Arg-61 apoE e WT, mas os níveis de expressão foram menores nos camundongos Arg-61 apoE.
Camacho et al., 2007 ^[74]	Ratos Wistar machos (5-8)	Tratamento com iodoacetato diminuiu os níveis de GLT1 e de captação de glutamato.
Lovell et al., 2012 ^[75]	Amostras post-mortem do hipocampo/giro para-hipocampal de pacientes CO (8), pacientes com CCL (8), pacientes com DA pré-clínica (8) e pacientes com DA em fase final (7)	Os níveis de EAAT2 foram reduzidos significativamente nas amostras de DA em fase final A conjugação de 4-Hidroxihexenal (HHE) com EAAT2 foi significativamente elevada em amostras de pacientes com CCL e com DA em fase final quando comparada com amostras CO. Culturas de astrócitos demonstraram diminuição na captação de glutamato após exposição a HHE (2,5 µM).

10 DISCUSSÃO

Este artigo compilou e resumiu descobertas dos artigos encontrados na pesquisa feita no banco de dados PubMed de 1999 até 2021 com o objetivo de fazer uma revisão introdutória ao tema, que possa servir de suporte à pesquisadores interessados no tema. Adotou-se como questão de pesquisa se o EAAT2 astrocitário estaria afetado no cérebro de pacientes e modelos da DA, e essa questão foi utilizada para identificar artigos em busca bibliográfica. Os sugerem que o EAAT2 parece estar alterado em áreas vulneráveis na DA como os córtices frontal, parietal, temporal e o hipocampo. Mesmo, foram identificados alguns resultados conflitantes, que podem estar associados com diferenças na preparação de amostras, metodologias de experimento e análise, ou a variação de como a doença se apresenta nos indivíduos. Por exemplo, a descoberta de subtipos de astrócitos^[23] adicionou variáveis para o entendimento da doença e a existência de astrócitos GFAP⁺EAAT⁺ e GFAP⁺EAAT⁻ poderia explicar por que os astrócitos reativos podem ser associados com diminuição e com aumento de EAAT2.

A maioria dos artigos apontou que o A β pode reduzir a expressão de EAAT2, entretanto concentrações subtóxicas de A β podem aumentar a expressão de EAAT2. Essas últimas observações podem sugerir uma função fisiológica do A β . Apesar disso, há consenso de que o A β pode interferir na sinapse, e uma das formas de fazer isso é pelo

estresse oxidativo e peroxidação lipídica, promovendo a internalização do EAAT2 e impedindo-o de realizar suas funções normais sem diminuir sua expressão. Isso poderia explicar por que alguns estudos não verificaram alterações na expressão de EAAT2.

Mesmo a excitotoxicidade na DA não é livre de controvérsias, pois os estudos de Hunsberger *et al.*^[54] e Beckstrøm *et al.*^[11] apontaram contrapontos que podem ser mais explorados em estudos futuros, sobre a proteína tau ser mediadora da excitotoxicidade e sobre a diminuição na captação de glutamato possivelmente ser uma resposta fisiológica normal, respectivamente.

O *splicing* alternativo pode ser tanto uma forma de regulação do EAAT2 quanto uma das fontes de sua desregulação ao gerar variantes aberrantes da proteína, e há consenso de que a diminuição no EAAT2 na DA se deve a modificações pós-transcricionais.

O EAAT2 é regulado por diversas vias de sinalização, que podem ser alvos de regulação negativa e consequentemente alvos de tratamento, como a CEF e outros compostos. Uma discussão aparentemente inédita neste artigo é que um composto com as mesmas funções terapêuticas da CEF, porém sem suas funções antibióticas seria ideal, pois o uso em larga escala da ceftriaxona como tratamento para DA poderia resultar em alterações na microbiota dos pacientes.

11 CONCLUSÃO

O EAAT2 é parece estar envolvido na fisiopatologia da DA e, apesar de controvérsias, os estudos sugerem que os níveis de ARNm não são afetados, mas os níveis da proteína e suas funções estão reduzidos nessa doença. Conclui-se, porém, que o EAAT2 é afetado em regiões vulneráveis a DA no cérebro. O EAAT2 deve ser considerado um potencial alvo terapêutico e para o desenvolvimento de biomarcadores.

REFERÊNCIAS

1. Matos M, Augusto E, Oliveira CR, Agostinho P. **Amyloid-beta peptide decreases glutamate uptake in cultured astrocytes: Involvement of oxidative stress and mitogen-activated protein kinase cascades.** Neuroscience [Internet]. outubro de 2008 [citado 22 de abril de 2022];156(4):898–910. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452208012037>
2. Hubbard JA, Binder DK. **Targeting glutamate transporter-1 in neurological diseases.** Oncotarget [Internet]. 4 de abril de 2017 [citado 22 de abril de 2022];8(14):22311–2. Disponível em:

<https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.16374>

3. Keller JN, Mark RJ, Bruce AJ, E. Blanc, Rothstein JD, Uchida K, et al. **4-Hydroxynonenal, an aldehydic product of membrane lipid peroxidation, impairs glutamate transport and mitochondrial function in synaptosomes.**

Neuroscience [Internet]. julho de 1997 [citado 22 de abril de 2022];80(3):685–96. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452297000651>

4. Liu L, Su Y, Yang W, Xiao M, Gao J, Hu G. **Disruption of neuronal-glia-vascular units in the hippocampus of ovariectomized mice injected with d-galactose.**

Neuroscience [Internet]. agosto de 2010 [citado 22 de abril de 2022];169(2):596–608. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452210007487>

5. Tong H, Zhang X, Meng X, Xu P, Zou X, Qu S. **Amyloid-beta peptide decreases expression and function of glutamate transporters in nervous system cells.** The International

Journal of Biochemistry & Cell Biology [Internet]. abril de 2017 [citado 22 de abril de 2022];85:75–84. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272517300249>

6. Li S, Mallory M, Alford M, Tanaka S, Masliah E. **Glutamate transporter alterations in alzheimer disease are possibly associated with abnormal APP expression.** Journal of Neuropathology and Experimental Neurology [Internet]. agosto de 1997 [citado 22 de abril de 2022];56(8):901–11. Disponível em:
<https://academic.oup.com/jnen/article-lookup/doi/10.1097/00005072-199708000-00008>

7. Scott HA, Gebhardt FM, Mitrovic AD, Vandenberg RJ, Dodd PR. **Glutamate transporter variants reduce glutamate uptake in Alzheimer’s disease.** Neurobiology of Aging [Internet]. março de 2011 [citado 22 de abril de 2022];32(3):553.e1-553.e11. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458010001272>

8. Huang S, Tong H, Lei M, Zhou M, Guo W, Li G, et al. **Astrocytic glutamatergic transporters are involved in A β -induced synaptic dysfunction.** Brain Research [Internet]. janeiro de 2018 [citado 22 de abril de 2022];1678:129–37. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899317304584>

9. Mookherjee P, Green PS, Watson GS, Marques MA, Tanaka K, Meeker KD, et al. **Glt-1 loss accelerates cognitive deficit onset in an alzheimer’s disease animal model.** JAD

[Internet]. 19 de setembro de 2011 [citado 22 de abril de 2022];26(3):447–55. Disponível em:

<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-2011-110503>

10. Sharma A, Kazim SF, Larson CS, Ramakrishnan A, Gray JD, McEwen BS, et al. **Divergent roles of astrocytic versus neuronal EAAT2 deficiency on cognition and overlap with aging and Alzheimer’s molecular signatures.** Proc Natl Acad Sci USA [Internet]. 22 de outubro de 2019 [citado 22 de abril de 2022];116(43):21800–11. Disponível em: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1903566116>

11. Beckstrøm H, Julsrud L, Haugeto Ø, Dewar D, Graham DI, Lehre KP, et al. **Interindividual differences in the levels of the glutamate transporters GLAST and GLT, but no clear correlation with Alzheimer’s disease.** J Neurosci Res [Internet]. 15 de janeiro de 1999 [citado 22 de abril de 2022];55(2):218–29. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990115\)55:2<218::AID-JNR9>3.0.CO;2-L](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4547(19990115)55:2<218::AID-JNR9>3.0.CO;2-L)

12. Kulijewicz-Nawrot M, Syková E, Chvátal A, Verkhratsky A, Rodríguez JJ. **Astrocytes and glutamate homeostasis in alzheimer’s disease: a decrease in glutamine synthetase, but not in glutamate transporter-1, in the prefrontal cortex.** ASN Neuro [Internet]. 7 de agosto de 2013 [citado 22

de abril de 2022];5(4):AN20130017. Disponível em:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1042/AN20130017>

13. Meeker KD, Meabon JS, Cook DG. **Partial loss of the glutamate transporter glt-1 alters brain akt and insulin signaling in a mouse model of alzheimer's disease.** JAD [Internet]. 18 de março de 2015 [citado 22 de abril de 2022];45(2):509–20. Disponível em:
<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-142304>

14. Trotti D, Danbolt NC, Volterra A. **Glutamate transporters are oxidant-vulnerable: a molecular link between oxidative and excitotoxic neurodegeneration?** Trends in Pharmacological Sciences [Internet]. agosto de 1998 [citado 22 de abril de 2022];19(8):328–34. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614798012309>

15. Woltjer RL, Duerson K, Fullmer JM, Mookherjee P, Ryan AM, Montine TJ, et al. **Aberrant detergent-insoluble excitatory amino acid transporter 2 accumulates in alzheimer disease.** J Neuropathol Exp Neurol [Internet]. julho de 2010 [citado 22 de abril de 2022];69(7):667–76. Disponível em:
<https://academic.oup.com/jnen/article-lookup/doi/10.1097/NE.N.0b013e3181e24adb>

16. Zoltowska KM, Maesako M, Meier J, Berezovska O. **Novel interaction between Alzheimer's disease-related protein presenilin 1 and glutamate transporter 1.** Sci Rep [Internet]. dezembro de 2018 [citado 22 de abril de 2022];8(1):8718. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-26888-2>
17. Zumkehr J, Rodriguez-Ortiz CJ, Cheng D, Kieu Z, Wai T, Hawkins C, et al. **Ceftriaxone ameliorates tau pathology and cognitive decline via restoration of glial glutamate transporter in a mouse model of Alzheimer's disease.** Neurobiology of Aging [Internet]. julho de 2015 [citado 22 de abril de 2022];36(7):2260–71. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458015002067>
18. Pajarillo E, Rizor A, Lee J, Aschner M, Lee E. **The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: Potential targets for neurotherapeutics.** Neuropharmacology [Internet]. dezembro de 2019 [citado 22 de abril de 2022];161:107559. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390819300802>
19. Kim K, Lee SG, Kegelman TP, Su ZZ, Das SK, Dash R, et al. **Role of Excitatory Amino Acid Transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: Opportunities for**

developing novel therapeutics. J Cell Physiol [Internet]. outubro de 2011 [citado 22 de abril de 2022];226(10):2484–93. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.22609>

20. Sultana R, Butterfield DA. **Alterations of some membrane transport proteins in Alzheimer's disease: role of amyloid β -peptide.** Mol BioSyst [Internet]. 2008 [citado 22 de abril de 2022];4(1):36–41. Disponível em:
<http://xlink.rsc.org/?DOI=B715278G>

21. Schallier A, Smolders I, Van Dam D, Loyens E, De Deyn PP, Michotte A, et al. **Region- and age-specific changes in glutamate transport in the a β pp23 mouse model for alzheimer's disease.** JAD [Internet]. 11 de abril de 2011 [citado 22 de abril de 2022];24(2):287–300. Disponível em:
<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-2011-101005>

22. Assefa BT, Gebre AK, Altaye BM. **Reactive astrocytes as drug target in alzheimer's disease.** BioMed Research International [Internet]. 2018 [citado 22 de abril de 2022];2018:1–10. Disponível em:
<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4160247/>

23. Simpson JE, Ince PG, Lace G, Forster G, Shaw PJ, Matthews F, et al. **Astrocyte phenotype in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain.** *Neurobiology of Aging* [Internet]. abril de 2010 [citado 22 de abril de 2022];31(4):578–90. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019745800800170X>
24. Lazic D, Tesic V, Jovanovic M, Brkic M, Milanovic D, Zlokovic BV, et al. **Every-other-day feeding exacerbates inflammation and neuronal deficits in 5XFAD mouse model of Alzheimer’s disease.** *Neurobiology of Disease* [Internet]. março de 2020 [citado 22 de abril de 2022];136:104745. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969996120300206>
25. Kobayashi E, Nakano M, Kubota K, Himuro N, Mizoguchi S, Chikenji T, et al. **Activated forms of astrocytes with higher GLT-1 expression are associated with cognitive normal subjects with Alzheimer pathology in human brain.** *Sci Rep* [Internet]. dezembro de 2018 [citado 22 de abril de 2022];8(1):1712. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-19442-7>
26. Butterfield DA. **Amyloid β -peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in alzheimer’s disease brain.** A review.

Free Radical Research [Internet]. janeiro de 2002 [citado 22 de abril de 2022];36(12):1307–13. Disponível em:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1071576021000049890>

27. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback C, Drake J. **Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death.** Neurobiology of Aging [Internet]. setembro de 2002 [citado 22 de abril de 2022];23(5):655–64. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458001003402>

28. Lauderback CM, Hackett JM, Huang FF, Keller JN, Szweda LI, Markesbery WR, et al. **The glial glutamate transporter, GLT-1, is oxidatively modified by 4-hydroxy-2-nonenal in the Alzheimer's disease brain: the role of A β 1-42: A β 1-42 and HNE binding to GLT-1 in AD brain.** Journal of Neurochemistry [Internet]. 20 de dezembro de 2001 [citado 22 de abril de 2022];78(2):413–6. Disponível em:
<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1471-4159.2001.00451.x>

29. Rodriguez-Kern A, Gegelashvili M, Schousboe A, Zhang J, Sung L, Gegelashvili G. **Beta-amyloid and brain-derived neurotrophic factor, BDNF, up-regulate the expression of glutamate transporter GLT-1/EAAT2 via different signaling pathways utilizing transcription factor NF- κ B.**

Neurochemistry International [Internet]. setembro de 2003 [citado 22 de abril de 2022];43(4-5):363-70. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018603000238>

30. Vallée A, Vallée JN, Guillevin R, Lecarpentier Y. **Riluzole: a therapeutic strategy in Alzheimer's disease by targeting the WNT/ β -catenin pathway.** Aging [Internet]. 8 de fevereiro de 2020 [citado 22 de abril de 2022];12(3):3095-113. Disponível em: <https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.102830>

31. Malik, Willnow. **Excitatory amino acid transporters in physiology and disorders of the central nervous system.** IJMS [Internet]. 12 de novembro de 2019 [citado 22 de abril de 2022];20(22):5671. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5671>

32. Tian G, Lai L, Guo H, Lin Y, Butchbach MER, Chang Y, et al. **Translational control of glial glutamate transporter eaat2 expression.** Journal of Biological Chemistry [Internet]. janeiro de 2007 [citado 22 de abril de 2022];282(3):1727-37. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820721721>

33. Pow DV, Cook DG. **Neuronal expression of splice variants of "glial" glutamate transporters in brains**

afflicted by alzheimer's disease: unmasking an intrinsic neuronal property. Neurochem Res [Internet]. outubro de 2009 [citado 22 de abril de 2022];34(10):1748–57. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11064-009-9957-0>

34. Gegelashvili G, Schousboe A. **High affinity glutamate transporters: regulation of expression and activity.** Mol Pharmacol [Internet]. 1º de julho de 1997 [citado 22 de abril de 2022];52(1):6–15. Disponível em: <http://molpharm.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/mol.52.1.6>

35. Thal DR. **Excitatory amino acid transporter eaat-2 in tangle-bearing neurons in alzheimer's disease.** Brain Pathology [Internet]. 5 de abril de 2006 [citado 22 de abril de 2022];12(4):405–11. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-3639.2002.tb00457.x>

36. Abdul HM, Sama MA, Furman JL, Mathis DM, Beckett TL, Weidner AM, et al. **Cognitive decline in alzheimer's disease is associated with selective changes in calcineurin/nfat signaling.** Journal of Neuroscience [Internet]. 14 de outubro de 2009 [citado 22 de abril de 2022];29(41):12957–69. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.1064-09.2009>

37. Scimemi A, Meabon JS, Woltjer RL, Sullivan JM, Diamond JS, Cook DG. **Amyloid- β_{1-42} slows clearance of synaptically released glutamate by mislocalizing astrocytic GLT-1.** Journal of Neuroscience [Internet]. 20 de março de 2013 [citado 22 de abril de 2022];33(12):5312–8. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.5274-12.2013>
38. Han X, Yang L, Du H, Sun Q, Wang X, Cong L, et al. **Insulin attenuates beta-amyloid-associated insulin/AKT/EAAT signaling perturbations in human astrocytes.** Cell Mol Neurobiol [Internet]. agosto de 2016 [citado 22 de abril de 2022];36(6):851–64. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10571-015-0268-5>
39. Xu M, Dong Y, Wan S, Yan T, Cao J, Wu L, et al. **Schisantherin B ameliorates $A\beta_{1-42}$ -induced cognitive decline via restoration of GLT-1 in a mouse model of Alzheimer's disease.** Physiology & Behavior [Internet]. dezembro de 2016 [citado 22 de abril de 2022];167:265–73. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416308277>
40. Hefendehl JK, LeDue J, Ko RWY, Mahler J, Murphy TH, MacVicar BA. **Mapping synaptic glutamate transporter dysfunction in vivo to regions surrounding $A\beta$ plaques by iGluSnFR two-photon imaging.** Nat Commun [Internet].

dezembro de 2016 [citado 22 de abril de 2022];7(1):13441.
Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ncomms13441>

41. Wu J, Bie B, Foss JF, Naguib M. **Amyloid fibril-induced astrocytic glutamate transporter disruption contributes to complement C1q-mediated microglial pruning of glutamatergic synapses.** Mol Neurobiol [Internet]. maio de 2020 [citado 22 de abril de 2022];57(5):2290–300. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-020-01885-7>

42. Thal DR, Papassotiropoulos A, Saido TC, Griffin WST, Mrak RE, Kölsch H, et al. **Capillary cerebral amyloid angiopathy identifies a distinct APOE ε4-associated subtype of sporadic Alzheimer's disease.** Acta Neuropathol [Internet]. agosto de 2010 [citado 22 de abril de 2022];120(2):169–83. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-010-0707-9>

43. Liang Z, Valla J, Sefidvash-Hockley S, Rogers J, Li R. **Effects of estrogen treatment on glutamate uptake in cultured human astrocytes derived from cortex of Alzheimer's disease patients.** J Neurochem [Internet]. março de 2002 [citado 22 de abril de 2022];80(5):807–14. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.0022-3042.2002.00779.x>

44. Costa AP, Tramontina AC, Biasibetti R, Batassini C, Lopes MW, Wartchow KM, et al. **Neuroglial alterations in rats**

submitted to the okadaic acid-induced model of

dementia. Behavioural Brain Research [Internet]. janeiro de 2012 [citado 22 de abril de 2022];226(2):420–7. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016643281100708X>

45. Audrain M, Fol R, Dutar P, Potier B, Billard JM, Flament J, et al. **Alzheimer’s disease-like APP processing in wild-type mice identifies synaptic defects as initial steps of disease progression.** Mol Neurodegeneration [Internet]. dezembro de 2016 [citado 22 de abril de 2022];11(1):5. Disponível em: <http://www.molecularneurodegeneration.com/content/11/1/5>

46. Moidunny S, Matos M, Wesseling E, Banerjee S, Volsky DJ, Cunha RA, et al. **Oncostatin M promotes excitotoxicity by inhibiting glutamate uptake in astrocytes: implications in HIV-associated neurotoxicity.** J Neuroinflammation [Internet]. dezembro de 2016 [citado 22 de abril de 2022];13(1):144. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0613-8>

47. Park SH, Lee JY, Jhee KH, Yang SA. **Amyloid- β peptides inhibit the expression of AQP4 and glutamate transporter EAAC1 in insulin-treated C6 glioma cells.** Toxicology Reports [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022];7:1083–9. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214750020303942>

48. Manisha C, Selvaraj A, Jubie S, Moola Joghee Nanjan C, Moola Joghee N, Clement JP, et al. **Positive allosteric activation of glial EAAT-2 transporter protein: A novel strategy for Alzheimer's disease.** Medical Hypotheses [Internet]. setembro de 2020 [citado 22 de abril de 2022];142:109794. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987720300116>

49. Bicca MA, Figueiredo CP, Piermartiri TC, Meotti FC, Bouzon ZL, Tasca CI, et al. **The selective and competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, (–)-6-phosphonomethyl-deca-hydroisoquinoline-3-carboxylic acid, prevents synaptic toxicity induced by amyloid- β in mice.** Neuroscience [Internet]. setembro de 2011 [citado 22 de abril de 2022];192:631–41. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452211007226>

50. Mi DJ, Dixit S, Warner TA, Kennard JA, Scharf DA, Kessler ES, et al. **Altered glutamate clearance in ascorbate deficient mice increases seizure susceptibility and contributes to cognitive impairment in APP/PSEN1 mice.** Neurobiology of Aging [Internet]. novembro de 2018 [citado 22

de abril de 2022];71:241–54. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458018302859>

51. Takahashi K, Foster JB, Lin CLG. **Glutamate transporter EAAT2: regulation, function, and potential as a therapeutic target for neurological and psychiatric disease.** Cell Mol Life Sci [Internet]. setembro de 2015 [citado 22 de abril de 2022];72(18):3489–506. Disponível em:
<http://link.springer.com/10.1007/s00018-015-1937-8>

52. Sompol P, Furman JL, Pleiss MM, Kraner SD, Artiushin IA, Batten SR, et al. **Calcineurin/NFAT signaling in activated astrocytes drives network hyperexcitability in A β -bearing mice.** J Neurosci [Internet]. 21 de junho de 2017 [citado 22 de abril de 2022];37(25):6132–48. Disponível em:
<https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.0877-17.2017>

53. Soni N, Reddy BVK, Kumar P. **GLT-1 transporter: An effective pharmacological target for various neurological disorders.** Pharmacology Biochemistry and Behavior [Internet]. dezembro de 2014 [citado 22 de abril de 2022];127:70–81. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305714002755>

54. Hunsberger HC, Rudy CC, Batten SR, Gerhardt GA, Reed MN. **P301L tau expression affects glutamate release and clearance in the hippocampal trisynaptic pathway.** J Neurochem [Internet]. janeiro de 2015 [citado 22 de abril de 2022];132(2):169–82. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.12967>
55. Beart PM, O’Shea RD. **Transporters for L -glutamate: An update on their molecular pharmacology and pathological involvement: Roles and regulation of EAATs.** British Journal of Pharmacology [Internet]. janeiro de 2007 [citado 22 de abril de 2022];150(1):5–17. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0706949>
56. Karki P, Smith K, Johnson J, Aschner M, Lee EY. **Genetic dys-regulation of astrocytic glutamate transporter EAAT2 and its implications in neurological disorders and manganese toxicity.** Neurochem Res [Internet]. fevereiro de 2015 [citado 22 de abril de 2022];40(2):380–8. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11064-014-1391-2>
57. Kanai Y, Cléménçon B, Simonin A, Leuenberger M, Lochner M, Weisstanner M, et al. **The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family.** Molecular Aspects of Medicine [Internet]. abril de 2013 [citado 22 de abril de 2022];34(2–3):108–20. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S00982997130000>

22

58. Takahashi K, Kong Q, Lin Y, Stouffer N, Schulte DA, Lai L, et al. **Restored glial glutamate transporter EAAT2 function as a potential therapeutic approach for**

Alzheimer's disease. Journal of Experimental Medicine

[Internet]. 9 de março de 2015 [citado 22 de abril de 2022];212(3):319–32. Disponível em:

<https://rupress.org/jem/article/212/3/319/41751/Restored-glial-glutamate-transporter-EAAT2>

59. Colton CK, Kong Q, Lai L, Zhu MX, Seyb KI, Cuny GD, et al.

Identification of translational activators of glial glutamate transporter eaat2 through cell-based high-throughput screening: an approach to prevent

excitotoxicity. J Biomol Screen [Internet]. julho de 2010

[citado 22 de abril de 2022];15(6):653–62. Disponível em:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087057110370998>

60. Zumkehr J, Rodriguez-Ortiz CJ, Medeiros R, Kitazawa M.

Inflammatory cytokine, IL-1 β , regulates glial glutamate transporter via microRNA-181a in vitro. JAD [Internet]. 8

de maio de 2018 [citado 22 de abril de 2022];63(3):965–75.

Disponível em: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-170828>

61. Fontana ACK. **Current approaches to enhance**

glutamate transporter function and expression.]

Neurochem [Internet]. setembro de 2015 [citado 22 de abril de 2022];134(6):982–1007. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.13200>

62. Sasaki K, Shimura H, Itaya M, Tanaka R, Mori H, Mizuno Y, et al. **Excitatory amino acid transporter 2 associates with phosphorylated tau and is localized in neurofibrillary tangles of tauopathic brains.** FEBS Letters [Internet]. 7 de julho de 2009 [citado 22 de abril de 2022];583(13):2194–200. Disponível em:
<http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2009.06.015>

63. Peterson AR, Binder DK. **Post-translational regulation of glt-1 in neurological diseases and its potential as an effective therapeutic target.** Front Mol Neurosci [Internet]. 9 de julho de 2019 [citado 22 de abril de 2022];12:164. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2019.00164/full>

64. Hoshi A, Tsunoda A, Yamamoto T, Tada M, Kakita A, Ugawa Y. **Altered expression of glutamate transporter-1 and water channel protein aquaporin-4 in human temporal cortex with Alzheimer's disease.** Neuropathol Appl Neurobiol [Internet]. outubro de 2018 [citado 22 de abril de 2022];44(6):628–38. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nan.12475>

65. Garcia-Esparcia P, Diaz-Lucena D, Ainciburu M, Torrejón-Escribano B, Carmona M, Llorens F, et al. **Glutamate transporter GLT1 expression in alzheimer disease and dementia with lewy bodies.** Front Aging Neurosci [Internet]. 26 de abril de 2018 [citado 22 de abril de 2022];10:122. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2018.00122/full>
66. Poirel O, Mella S, Videau C, Ramet L, Davoli MA, Herzog E, et al. **Moderate decline in select synaptic markers in the prefrontal cortex (Ba9) of patients with Alzheimer's disease at various cognitive stages.** Sci Rep [Internet]. dezembro de 2018 [citado 22 de abril de 2022];8(1):938. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-19154-y>
67. Meng SX, Wang B, Li WT. **Serum expression of EAAT2 and ADORA2A in patients with different degrees of Alzheimer's disease.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences [Internet]. novembro de 2020 [citado 22 de abril de 2022];24(22):11783–92. Disponível em: https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23833
68. Lesuis SL, Kaplick PM, Lucassen PJ, Krugers HJ. **Treatment with the glutamate modulator riluzole prevents early life**

stress-induced cognitive deficits and impairments in synaptic plasticity in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice.

Neuropharmacology [Internet]. maio de 2019 [citado 22 de abril de 2022];150:175–83. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390819300577>

69. Cassano T, Serviddio G, Gaetani S, Romano A, Dipasquale P, Cianci S, et al. **Glutamatergic alterations and mitochondrial impairment in a murine model of Alzheimer disease.** Neurobiology of Aging [Internet]. junho de 2012 [citado 22 de abril de 2022];33(6):1121.e1-1121.e12. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458011003733>

70. Sánchez-Melgar A, Albasanz JL, Pallàs M, Martín M.

Adenosine metabolism in the cerebral cortex from several mice models during aging. IJMS [Internet]. 2 de

outubro de 2020 [citado 22 de abril de 2022];21(19):7300.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7300>

71. Pereira AC, Gray JD, Kogan JF, Davidson RL, Rubin TG,

Okamoto M, et al. **Age and Alzheimer's disease gene**

expression profiles reversed by the glutamate modulator

riluzole. Mol Psychiatry [Internet]. fevereiro de 2017 [citado 22 de abril de 2022];22(2):296–305. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/mp201633>

72. Sha L, Chen T, Deng Y, Du T, Ma K, Zhu W, et al. **Hsp90 inhibitor HSP990 in very low dose upregulates EAAT2 and exerts potent antiepileptic activity.** *Theranostics* [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022];10(18):8415–29. Disponível em: <https://www.thno.org/v10p8415.htm>

73. Zhong N, Scearce-Levie K, Ramaswamy G, Weisgraber KH. **Apolipoprotein E4 domain interaction: Synaptic and cognitive deficits in mice.** *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. maio de 2008 [citado 22 de abril de 2022];4(3):179–92. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2008.01.006>

74. Camacho A, Montiel T, Massieu L. **Sustained metabolic inhibition induces an increase in the content and phosphorylation of the NR2B subunit of N-methyl-d-aspartate receptors and a decrease in glutamate transport in the rat hippocampus in vivo.** *Neuroscience* [Internet]. março de 2007 [citado 22 de abril de 2022];145(3):873–86. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452206017519>

75. Lovell MA, Bradley MA, Fister SX. **4-hydroxyhexenal (HHE) impairs glutamate transport in astrocyte cultures.**

JAD [Internet]. 25 de setembro de 2012 [citado 22 de abril de 2022];32(1):139–46. Disponível em:

<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-2012-120409>

76. Smaga I, Fierro D, Mesa J, Filip M, Knackstedt LA.

Molecular changes evoked by the beta-lactam antibiotic ceftriaxone across rodent models of substance use disorder and neurological disease. Neuroscience &

Biobehavioral Reviews [Internet]. agosto de 2020 [citado 22 de abril de 2022];115:116–30. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014976342030419X>

77. Hamidi N, Nozad A, Sheikhkanloui Milan H, Salari AA,

Amani M. **Effect of ceftriaxone on paired-pulse response and long-term potentiation of hippocampal dentate gyrus neurons in rats with Alzheimer-like disease.** Life Sciences

[Internet]. dezembro de 2019 [citado 22 de abril de 2022];238:116969. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320519308963>

78. Fan S, Xian X, Li L, Yao X, Hu Y, Zhang M, et al.

Ceftriaxone improves cognitive function and upregulates GLT-1-related glutamate-glutamine cycle in APP/PS1

mice. Wang J, organizador. JAD [Internet]. 12 de dezembro de

2018 [citado 22 de abril de 2022];66(4):1731–43. Disponível em: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-180708>

79. Hunsberger HC, Weitzner DS, Rudy CC, Hickman JE, Libell EM, Speer RR, et al. **Riluzole rescues glutamate alterations, cognitive deficits, and tau pathology associated with P301L tau expression.** J Neurochem [Internet]. outubro de 2015 [citado 22 de abril de 2022];135(2):381–94. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.13230>

80. Vasilopoulou F, Griñán-Ferré C, Rodríguez-Arévalo S, Bagán A, Abás S, Escolano C, et al. **I2 imidazoline receptor modulation protects aged SAMP8 mice against cognitive decline by suppressing the calcineurin pathway.** GeroScience [Internet]. abril de 2021 [citado 22 de abril de 2022];43(2):965–83. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11357-020-00281-2>

81. Malm TM, Iivonen H, Goldsteins G, Keksa-Goldsteine V, Ahtoniemi T, Kanninen K, et al. **Pyrrolidine dithiocarbamate activates akt and improves spatial learning in app/ps1 mice without affecting -amyloid burden.** Journal of Neuroscience [Internet]. 4 de abril de 2007 [citado 22 de abril de 2022];27(14):3712–21. Disponível em:

<https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.0059-07.2007>

3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Apesar de controvérsias, pôde-se concluir que o EAAT2 não é afetado a nível gênico na DA. Entretanto, a densidade e função do EAAT2 parecem estar negativamente afetados nessa doença. Além disso, o EAAT2 parece estar afetado somente regiões vulneráveis à DA no cérebro, o que sugere uma assinatura específica da DA. Assim, estudos futuros devem focar no EAAT2 como potencial alvo farmacológico e para o desenvolvimento de biomarcadores na DA.

REFERÊNCIAS

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. **Neuroscience: exploring the brain**. 4. ed. Amsterdam: Wolters Kluwer, 2016.

FONTANA, Andréia C. K. Current approaches to enhance glutamate transporter function and expression. **Journal of Neurochemistry**, Oxford, v. 134, n. 6, p. 982-1007, 14 ago. 2015. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.13200>. Acesso em: 20 mar. 2022.

HOLMSETH, S. et al. The concentrations and distributions of three C-terminal variants of the GLT1 (EAAT2; slc1a2) glutamate transporter protein in rat brain tissue suggest differential regulation. **Neuroscience**, [s. l.], v. 162, n. 4, p. 1055-1071, set. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.048>. Acesso em: 15 mar. 2022.

MCENTEE, William J.; CROOK, Thomas H. Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain. **Psychopharmacology**, Berlin, v. 111, n. 4, p. 391-401, jul. 1993. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02253527>. Acesso em: 25 fev. 2022.

RIMMELE, Theresa S.; ROSENBERG, Paul A.. GLT-1: the elusive presynaptic glutamate transporter. **Neurochemistry International**, Oxford, v. 98, p. 19-28, set. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2016.04.010>. Acesso em: 10 fev. 2022.

SMITH, Colleen; MARKS, Allan D.; LIEBERMAN, Michael. **Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

THE NEED for early detection and treatment in Alzheimer's Disease. **Ebiomedicine**, Taichung, v. 9, p. 1-2, jul. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.001>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA NEUROCIÊNCIAS

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

✓	A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista.
✓	O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores , na página Sobre a Revista.
✓	O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.
✓	O texto está em espaço um e meio, fonte Verdana de 14-pontos; as figuras e tabelas estão inseridas no texto ou no final do documento. As figuras estão com autorização.
✓	Estão sendo enviados 2 arquivos: um com as informações dos autores e instituições (página de rosto) e um sem identificação (texto).
✓	O título tem até 80 caracteres .
✓	Foram referidos até 10 autores com nome completo. E autor correspondente com endereço completo.
✓	O Título e o Resumo estão nos três idiomas: português, inglês e espanhol
✓	A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição e seu número estão referidos no texto. Artigos de Revisão e Revisão Sistemática não necessitam de aprovação do CEP.
✓	As referências estão no estilo Vancouver, artigos com número doi e textos publicados na internet com o endereço da URL completa, bem como a data de acesso em que foram consultados.

Diretrizes para Autores

A Revista Neurociências é voltada à Neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, realizados por profissionais dessas áreas,

resultantes de estudos clínicos ou com ênfase em temas de cunho prático, específicos ou interdisciplinares. Serão aceitos artigos em inglês, português ou espanhol. Seus volumes anuais com publicação em fluxo contínuo. A linha editorial da revista publica, preferencialmente, artigos Originais de pesquisa (incluindo Revisões Sistemáticas). Contudo, também serão aceitos para publicação os artigos de Revisão de Literatura, Atualização, Relato de Caso, Resenha, Ensaio, Texto de Opinião e Carta ao Editor, desde que aprovados pelo Corpo Editorial. Trabalhos apresentados em Congressos ou Reuniões Científicas de áreas afins poderão constituir-se de anais em números ou suplementos especiais da Revista Neurociências.

Os artigos deverão ser inéditos, isto é, não publicados em outros periódicos, exceto na forma de Resumos em Congressos e não deverão ser submetidos a outros periódicos simultaneamente, com o quê se comprometem seus autores.

Os artigos devem ser submetidos seguindo o modelo de template <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/libraryFiles/downloadPublic/12> e submetidos eletronicamente, via portal <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/>.

Qualquer dúvida, entre em contato com: revistaneurociencias.rnc@gmail.com

Recebido o manuscrito, o Corpo Editorial verifica se o mesmo encontra-se dentro dos propósitos do periódico e de acordo com as Normas de Publicação, recusando-se aqueles que não cumprirem essas condições. O Corpo Editorial enviará, então, o artigo para, pelo menos, dois revisores dentro da área do tema do artigo, no sistema de arbitragem por pares. O Corpo Editorial analisará os pareceres e encaminhará as sugestões para os autores, para aprimoramento do conteúdo, da estrutura, da redação e da clareza do texto. Os autores terão 15 dias para revisar o texto, incluir as modificações sugeridas, cabendo-lhes direito de resposta. O Corpo Editorial, quando os revisores sugerirem a adição de novos dados, e a depender do estudo, poderá prover tempo extra a inadequado. Para publicação, será observada a ordem cronológica de aceitação dos artigos e distribuição regional. Os artigos aceitos estarão sujeitos a adequações de gramática, clareza do texto e estilo da Revista Neurociências sem prejuízo ao seu conteúdo. Os artigos são de responsabilidade de seus autores.

Não há cobrança de valores para submissão e publicação dos artigos.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

O manuscrito deve ser enviado em DOIS arquivos: 1. Página de Rosto - com as informações dos autores (graduação, título mais alto, instituição, email), instituição e autor correspondente; 2. Texto - título (portugues, ingles e espanhol), resumo e descritores (portugues, ingles e espanhol), artigo completo, figuras e tabelas ao final.

Os arquivos deverão ser enviados no formato do Microsoft Office Word, com configuração obrigatória das páginas em papel A4 (210 × 297 mm) e margens de 2 cm em todos os lados, fonte Verdana tamanho 14 e espaçamento de 1,5 pt entre linhas.

Título e Autoria:

O título deve estar em inglês, português e espanhol e ser conciso e informativo, com até 80 caracteres.

Devem ser listados no máximo dez (10) autores e seus nomes completos bem como as responsabilidades de cada um devem seguir os critérios de autoria do ICMJE (informações abaixo). A afiliação de cada autor deve conter as informações: universidade, departamento, cidade, país e ORCID (todos os autores devem ter o identificador ORCID – Open Researcher and Contributor ID – <https://orcid.org/signin>).

O autor correspondente deve ser o professor/orientador responsável institucional pelo trabalho, e fornecer endereço completo e email.

Responsabilidade dos Autores: é obrigatório que cada autor ateste ter participado suficientemente do trabalho para assumir a responsabilidade por uma parcela significativa do conteúdo do manuscrito. Cada um dos autores deve especificar suas contribuições para o trabalho. O autor correspondente ou autor que encaminhou o trabalho indicará, durante o processo de submissão, a garantia e a exatidão da integridade de todos os dados relatados no manuscrito.

A Revista Neurociências recomenda que a autoria se baseie nos quatro critérios descritos a seguir:

Contribuições substanciais para concepção ou desenho da obra; ou aquisição, análise ou interpretação dos dados para o trabalho; ou elaboração do trabalho ou revisão crítica de importante conteúdo intelectual; ou aprovação final da versão a ser publicada; ou Consentimento em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo que

as questões relacionadas à precisão ou à integridade de qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas.

Todos os colaboradores que não atendam aos critérios de autoria devem ser listados na seção Agradecimentos, bem como o apoio financeiro das agências de fomento.

Abreviações e Terminologia:

Unidades de Medida: valores de grandezas físicas devem ser referidos de acordo com os padrões do Sistema Internacional de Unidades.

Fomento: todas as fontes de auxílio à pesquisa (se houver), bem como o número do projeto e a instituição responsável, devem ser declaradas. O papel das agências de financiamento na concepção do estudo e coleta, análise e interpretação dos dados e na redação do manuscrito deve ser declarado em Agradecimentos.

Agradecimentos: todos os colaboradores que fizeram contribuições substanciais no manuscrito (por exemplo, coleta de dados, análise e redação ou edição de assistência), mas que não preenchem os critérios de autoria devem ser nomeados com suas contribuições específicas em Agradecimento no manuscrito.

Figuras, Gráficos e Tabelas: Deverão ser apresentados em páginas separadas e no final do texto. Em cada um, deve constar seu número de ordem, título e legenda. As figuras e gráficos devem ter tamanho não superior a 6cm x 9cm, com alta resolução (300 dpi) e em arquivo JPEG ou TIFF. Identificar cada ilustração com seu número de ordem e legenda. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora. O material recebido não será devolvido aos autores. Manter os negativos destas.

Referências: as referências devem seguir as normatizadas de acordo com estilo de Vancouver, elaborada pelo ICMJE. Exemplos do estilo Vancouver estão disponíveis no site da National Library of Medicine (NLM) em Citing Medicine:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.

As referências devem ser identificadas no corpo do texto com algarismos arábicos, sobrescritas, obedecendo à ordem de citação no texto. A acurácia das referências é de responsabilidade do autor.

Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (exemplo: 6-9). Em caso de

citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (exemplo: 6,7,9).

Em publicações com até 6 autores, todos devem ser citados; em publicações com mais de 6 autores, citam-se os 6 primeiros, seguidos da expressão latina “et al.”.

Títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com a NLM Title Abbreviation (disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>)

Evitar citações de teses, dissertações, livros e capítulos, jornais ou revistas não científicas (magazines) e no prelo, exceto quando se tratar de referencial teórico (exemplo: Handbook Cochrane).

A revista Neurociências incentiva o uso do DOI, pois garante um link permanente de acesso para o artigo eletrônico.

Para artigos ou textos publicados na internet que não contenham o DOI, indicar o endereço da URL completa, bem como a data de acesso em que foram consultados.

Exemplos de Referências:

Artigos com identificador DOI:

Mooventhan A, Nivethitha L. Evidence based effects of yoga in neurological disorders. J Clin Neurosci 2017;43:61-7. doi: 10.1016/j.jocn.2017.05.012.

Artigos Eletrônicos

Tavares de Gois CR, D'Ávila JS, Cipolotti E, Lira AS, Leite Silva AL.

Adenotonsillar hypertrophy in pre-school children with sickle cell disease and diagnostic accuracy of the sleep disturbance scale for children. Int Arch Otorrhinol [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 23];22(1):55-9. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0037-1602702.pdf>

Livros:

Livros na Internet:

Higgins JP, Green S, editors. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions** [Internet]. Version 4.2.6. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2006 [cited 2018 Out 15]. 257 p. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook.pdf>

Recomendações: não colocar nome de autores e datas no texto, apenas indicar o número da referência; não utilizar referências apud, dar preferência ao artigo original; não fazer citações em notas de rodapé; O Corpo Editorial segue a padronização da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares de 1996, utilizando o termo Acidente Vascular Cerebral – AVC.

Estrutura do Manuscrito:

Os artigos devem ser divididos de acordo com o desenho de estudo e seguir as recomendações da Equator Network – <https://www.equator-network.org/>: Editorial, Original, Revisão Sistemática, Revisão de Literatura, Atualização, Relato de Caso, Resenha, Ensaio, Texto de Opinião e Carta ao Editor. O número de palavras inclui texto e referências bibliográficas (não devem ser considerada folha de rosto com título, autores, endereço de correspondência, resumo e summary e tabelas, figuras e gráficos).

Adotar as recomendações abaixo:

I - Editorial: a convite do Editor, sob tema específico, deve conter no máximo 2000 palavras e no máximo 10 referências bibliográficas (estilo Vancouver).

II - Artigo Original e Revisão Sistemática: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (6000 palavras).

Título: em português, inglês e espanhol, sintético e restrito ao conteúdo, contendo informação suficiente para catalogação, não excedendo 90 caracteres. A Revista prefere títulos informativos.

Autor(es): referir nome(es) e sobrenome(s) por extenso. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo. Referir formação acadêmica, titulação máxima e vínculo profissional mais importante de cada autor, por ex.: 1- Neurologista, Livre Docente, Professor Adjunto da UNIFESP, 2- Neurologista, Pós-graduando na UNICAMP, 3- Neurologista, Residente no Hospital São Paulo - UNIFESP. Referir suporte financeiro. A ordem dos autores deve seguir orientação Vancouver: primeiro autor o que realizou o projeto, último autor o orientador. O orientador ou professor da instituição deve ser indicado como autor correspondente.

Resumo (português, inglês e espanhol): devem permitir uma visão panorâmica do trabalho. O resumo deve ser estruturado em objetivos, métodos, resultados e conclusões. Não exceder 250 palavras.

Unitermos (português, inglês e espanhol): Máximo de 6 (seis). Como guia, consulte descritores em ciências da saúde (<http://decs.bvs.br>).

Corpo do Artigo: apresentar a matéria do artigo seqüencialmente: introdução e objetivo; método (sujeitos ou relato de caso, número do protocolo do Comitê de Ética da Instituição, procedimento ou intervenção e análise estatística) com detalhes suficientes para a pesquisa poder ser duplicada, resultados (apresentados de forma clara e concisa), discussão (interpretação dos resultados comparados à literatura), conclusões, agradecimentos, referências bibliográficas. As abreviações devem vir acompanhadas do seu significado na primeira vez que aparecerem no texto. Nomes comerciais e marcas registradas devem ser utilizados com parcimônia, devendo-se dar preferência aos nomes genéricos.

Agradecimentos: Devem ser feitos a pessoas ou Instituição que auxiliou diretamente a pesquisa, mas que não cabem como autores do trabalho.

Figuras, Quadros, Gráficos e Tabelas: Juntos não poderão exceder 5. Deverão ser apresentados em páginas separadas e no final do texto. Em cada um, deve constar seu número de ordem, título e legenda. As figuras e gráficos devem ter tamanho não superior a 6cm x 9cm, com alta resolução (300) e em arquivo JPEG. Identificar cada ilustração com seu número de ordem e legenda. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora.

Registro dos ensaios clínicos: a Revista Neurociências apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do ICMJE, reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Dessa forma, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e pelo ICMJE (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – REBEC – <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/> ou <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>). O número de identificação do registro deve ser inserido na seção “Métodos”.

Os estudos randomizados devem seguir as diretrizes CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Esta declaração fornece uma abordagem baseada em evidências para melhorar a qualidade dos relatórios de ensaios clínicos. Todos os

manuscrtos descrevendo um estudo clínico devem incluir o Diagrama de Fluxo CONSORT mostrando o número de participantes de cada grupo de intervenção, bem como a descrição detalhada de quantos pacientes foram excluídos em cada passo da análise de dados. Todos os testes clínicos devem ser registrados e disponibilizados em um site de acesso livre. O protocolo do ensaio clínico (incluindo o plano de análise estatística completa) deve ser encaminhado com o manuscrito.

III. Relato de Caso: descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática. Devem conter:

Número máximo de palavras no Resumo: 250

Número máximo de palavras: 1.500

Número máximo de figuras, gráficos e tabelas: 04

Número máximo de referências: 20

Referir aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição com o número do processo.

IV - Artigos de Revisão: revisão crítica da literatura ou atualização relativa a neurociências, com ênfase em causa, diagnóstico, prognóstico, terapia ou prevenção.

Número máximo de palavras no Resumo: 250

Número máximo de palavras: 8.000

Número máximo de figuras, gráficos e tabelas: 08

Número máximo de referências: 100

A Revista Neurociências exige que todos os artigos submetidos atendam aos padrões de qualidade estabelecidos pelas diretrizes para produção de relatos de pesquisa em saúde – Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network (<https://www.equator-network.org/>): PRISMA para revisões sistemáticas – <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

A convite do editor, sob um tema específico.

Artigos Originais

Artigo Original: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual. Nesta categoria inclui a revisões sistemáticas com e sem meta-análises e devem conter:

Número máximo de palavras no Resumo: 250

Número máximo de palavras: 6.000

Número máximo de figuras, gráficos e tabelas: 08

Número máximo de referências: 30

Registro dos ensaios clínicos: a Revista Neurociências apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do ICMJE, reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Dessa forma, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e pelo ICMJE (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – REBEC – <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/> ou <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>). O número de identificação do registro deve ser inserido na seção “Métodos”.

Os estudos randomizados devem seguir as diretrizes CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Esta declaração fornece uma abordagem baseada em evidências para melhorar a qualidade dos relatórios de ensaios clínicos. Todos os manuscritos descrevendo um estudo clínico devem incluir o Diagrama de Fluxo CONSORT mostrando o número de participantes de cada grupo de intervenção, bem como a descrição detalhada de quantos pacientes foram excluídos em cada passo da análise de dados. Todos os testes clínicos devem ser registrados e disponibilizados em um site de acesso livre. O protocolo do ensaio clínico (incluindo o plano de análise estatística completa) deve ser encaminhado com o manuscrito.

Relato de Caso

Relato de Caso: descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática. Devem conter:

Número máximo de palavras no Resumo: 100

Número máximo de palavras: 1.500

Número máximo de figuras, gráficos e tabelas: 04

Número máximo de referências: 06

Revisão Sistemática

Artigos de Revisão: revisão crítica da literatura ou atualização relativa a neurociências, com ênfase em causa, diagnóstico, prognóstico, terapia ou prevenção.

Número máximo de palavras no Resumo: 250

Número máximo de palavras: 8.000

Número máximo de figuras, gráficos e tabelas: 08

Número máximo de referências: 30

A Revista Neurociências exige que todos os artigos submetidos atendam aos padrões de qualidade estabelecidos pelas diretrizes para produção de relatos de pesquisa em saúde – Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network (<https://www.equator-network.org/>): PRISMA para revisões sistemáticas – <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

Artigos de Revisão

Artigos de Revisão: revisão crítica da literatura ou atualização relativa a neurociências, com ênfase em causa, diagnóstico, prognóstico, terapia ou prevenção.

Número máximo de palavras no Resumo: 250

Número máximo de palavras: 8.000

Número máximo de figuras, gráficos e tabelas: 08

Número máximo de referências: 100

Texto de Opinião

Texto de Opinião: deve conter opinião qualificada sobre um tema na área de neurociências, nota curta, crítica sobre artigo já publicado na Revista Neurociências ou relato de resultados parciais ou preliminares de pesquisa

Ensaio

Ensaio: texto literário breve, situado entre o poético e o didático, expondo ideias, críticas e reflexões morais e filosóficas a respeito de certo tema pesquisado da área das neurociências.

máximo de palavras no Resumo: 200

Número máximo de palavras: 1.500

Número máximo de referências: 25

Carta ao Editor

Cartas ao Editor: deve conter opinião qualificada sobre um tema na área de neurociências, nota curta, crítica sobre artigo já publicado na Revista Neurociências ou relato de resultados parciais ou preliminares de pesquisa

Errata

Correções e Retratações: erros ou falhas, independentemente da natureza ou da origem, que não configurem má conduta, serão corrigidos por meio de errata. Em artigos já publicados em que a má conduta foi identificada, a retratação será feita informando o motivo da retratação devidamente referenciada. Todos os autores serão solicitados a concordar com o conteúdo.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.