



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROCIÊNCIA TRANSLACIONAL
Convergência da neurociência básica com a saúde e as doenças do cérebro

RELATÓRIO PARCIAL 2022-2024

INSTITUIÇÃO-SEDE:

Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro

COORDENADOR:

Roberto Lent (CPF 289.369.497-72), Professor titular, Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade Federal do Rio de Janeiro

VICE-COORDENADOR:

Sergio T. Ferreira (CPF 769.550.367-34), Professor titular, Instituto de Bioquímica Médica,
Universidade Federal do Rio de Janeiro

COMITÊ GESTOR:

Claudio da Cunha (CPF 269.236.371-04), Professor titular, Setor de Ciências Biológicas, Universidade
Federal do Paraná

Fernando Cendes (CPF 279.086.661-91), Professor titular, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas

Jorge Moll Neto, Pesquisador, Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro

Karin Calaza (CPF 028.719.687-99), Professora titular, Instituto de Biologia,
Universidade Federal Fluminense

Vivaldo Moura Neto (CPF 040.431.707-34), Diretor de pesquisa,
Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro

INTRODUÇÃO

A Neurociência e o seu foco principal de estudo – o cérebro – posicionam-se entre os grandes desafios da Ciência deste século. Compreender como se estabelecem e se mantêm as relações entre o sistema nervoso e a consciência é hoje o objeto de um enorme número de grupos de pesquisa em todo o mundo. Esse foco se justifica como problema científico *per se*, mas também porque o sistema nervoso é atingido por um grande número de doenças e transtornos que ainda não têm explicação, prevenção ou cura, e inviabilizam a vida útil de milhões de pessoas, onerando significativamente os programas de saúde. Congressos e reuniões científicas em todo o mundo se dedicam a discutir os vários aspectos dessa questão, e a Sociedade Brasileira de Neurociência e Comportamento organiza sua reunião com centenas de pessoas todos os anos. Nos EUA, a iniciativa B.R.A.I.N. do governo federal americano se propôs a destinar 6,6 bilhões de dólares a

projetos de pesquisa em Neurociência, e o mesmo foi feito pela Comunidade Europeia por meio do Human Brain Project, com 1 bilhão de euros.

O Brasil tem dado alguns passos no fomento a esse esforço mundial, um deles representado pelo **Instituto Nacional de Neurociência Translacional (INNT)**, financiado desde 2009 pelo CNPq, inicialmente em conjunto com a FAPESP, atualmente com a FAPERJ. Os destaques da atuação do INNT no último biênio podem ser encontrados no presente Relatório. Apenas para dar uma ideia do vigor científico da equipe de pesquisadores do INNT, no biênio ora em finalização (2010-2014), o grupo publicou centenas de artigos científicos em periódicos internacionais. Mais importante ainda do que o volume da produção científica do grupo é a alta frequência de publicações nos mais prestigiosos (e, conseqüentemente, de mais altos índices de impacto) periódicos nas áreas de atuação do grupo, incluindo, dentre outros, artigos originais publicados em *Molecular Psychiatry*, *Journal of Neurochemistry*, *PNAS*, *Brain*, *Cellular and Molecular Neurobiology*, *Cerebral Cortex*, *British Journal of Pharmacology*, *Behavioral and Brain Research*, *Molecular Psychiatry*, *Frontiers in Human Neuroscience*, *Neuroscience*, *Glia*, *Journal of Neuroinflammation*, *PLOS One*, e artigos de revisão e/ou editoriais em *Nature Reviews Neuroscience*, *Nature Reviews Endocrinology*, *Alzheimer&Dementia*.

O INNT se organiza como uma matriz de laboratórios associados, envolvidos com projetos em colaboração conforme descrito abaixo. No biênio anterior, a integração foi propiciada por reuniões remotas anuais em função da pandemia, com a presença de todos os líderes de grupo e também dos pesquisadores, posdocs e estudantes de cada grupo. Atualmente retornamos à modalidade presencial, com uma última reunião do período agendada para abril de 2025. Destaca-se também o **Programa de Pós-Graduação em Neurociência Translacional (PGNET)**, já aprovado pela CAPES e em pleno funcionamento. Trata-se de uma iniciativa pioneira e única entre os INCTs. Além de possibilitar a maior interatividade entre os grupos, propicia uma forte e institucionalizada atividade formadora de recursos humanos. Finalmente, vários pesquisadores do INNT desenvolvem intensa atividade de divulgação científica, estimulando o engajamento de novos pesquisadores nessas iniciativas.

1. DESENVOLVIMENTO E PLASTICIDADE DO SISTEMA NERVOSO

Em uma perspectiva translacional, o conhecimento básico dos determinantes moleculares e celulares da formação embrionária e pós-natal do Sistema Nervoso, bem como de sua capacidade de interagir com o meio ambiente (neuroplasticidade), é elemento essencial para bem embasar o estudo das doenças neuropsiquiátricas e seu enfrentamento. É desse ponto de vista que o INNT dedicou cinco de suas linhas de pesquisa a essa abordagem. Estudamos a embriologia e as malformações do sistema nervoso fetal (Linhas de pesquisa 1.1 e 1.2), bem como os diferentes aspectos de neuroplasticidade que caracterizam a formação do conectoma humano sob a influência do ambiente (Linha 1.3), sua reatividade frente a insultos mais graves (Linha 1.4), e as mudanças plásticas sutis que ocorrem na formação das memórias (Linha 1.5). Esta última linha de pesquisa, infelizmente, teve que ser descontinuada por motivo de falecimento de seu pesquisador principal.

(1.1) Bases genéticas e moleculares das malformações do neuro-eixo embriônico-fetal

(Pesquisador responsável: José Garcia Abreu Junior (CPF 867768517-00), Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Contexto e justificativa: A incidência global dos defeitos do tubo neural (DTN) varia entre 1 a 10 casos por 1.000 nascimentos, dependendo de fatores geográficos, étnicos e socioeconômicos. No Brasil, entre 2010 e 2019, foram registrados 13.327 casos de nascidos vivos com DTN, resultando em uma prevalência geral de 4,57 por 10.000 nascidos vivos (<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/numero-de-casos-e-estatisticas>). A prevalência de DTNs pode variar significativamente entre diferentes regiões e populações, sendo influenciada por fatores como hábitos alimentares, acesso a cuidados de saúde e

programas de suplementação de ácido fólico. Os mecanismos que regem a formação da placa neural e o fechamento do tubo neural humano ainda são controversos; porém, estudos em modelos animais apontam que a anencefalia e a espinha bífida resultam de falhas na neurulação. Estas são atribuídas a erros em vias de sinalização celular que especificam os centros organizadores desde o encéfalo até a medula espinhal, e a falhas celulares na extensão e convergência da placa neural, bem como no fechamento do tubo neural em fases precoces da embriogênese. A via de sinalização Wnt é essencial em todos estes eventos, e estudos recentes sugerem sua relação com o metabolismo de colesterol durante a formação do encéfalo. Assim, as seguintes questões foram alvo de investigação: (1) Existem alterações em componentes da via Wnt detectáveis em amostras de embriões humanos com defeitos no neuroeixo? (2) Qual o impacto da inibição da síntese de colesterol na expressão gênica durante o desenvolvimento do tubo neural? (3) É possível testar a funcionalidade destas alterações em organismos-modelo? As respostas a estas questões podem levar a um rastreamento de fatores de risco relacionados à predisposição para defeitos no neuroeixo embriônico-fetal.

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Identificar mutações e alterações na expressão de componentes e genes-alvos da via de sinalização Wnt em amostras humanas com diagnóstico de DTN;
- 2) Investigar o papel do colesterol na regulação transcricional durante o desenvolvimento do tubo neural;
- 3) Analisar funcionalmente as alterações gênicas encontradas em humanos afetados por DTN no modelo de embriões de *Xenopus* através de experimentos de perda e ganho de função.

Relatório 2022-2024: No último biênio, objetivamos identificar mutações e alterações na expressão de componentes e genes-alvos da via de sinalização Wnt em amostras humanas com diagnóstico de malformações derivadas da embriogênese. Investigamos o papel da via Wnt na displasia cortical focal (DCF). A DCF é uma malformação do desenvolvimento cortical caracterizada por anormalidades arquitetônicas intracorticais associadas ou não a neurônios citomegálicos e células-balão. Para isso, estabelecemos uma colaboração com o grupo do Professor Jaderson Costa da Costa (PUC, Rio Grande do Sul) que possui um banco de amostras de pacientes diagnosticados com DCF. Nossos resultados sugerem a existência de alteração molecular em alguns genes da via Wnt em tecidos com lesões displásicas e de tecido perilesional. Além disso, investigamos um novo composto químico que potencializa a via Wnt, a quercitrina. Nosso estudo revelou uma nova função para a quercitrina como um potencializador da sinalização Wnt/ β -catenina, descreve seu mecanismo de ação e abre novos caminhos para tratamentos de perda de memória, como na doença de Alzheimer.

Referências de destaque: (1) D.R. Marinowic, G.G. Zanirati, F.A.C. Xavier, F.J. Varella, S.P.C. Azevedo, I.M. Ghilardi, N.G. Pereira-Neto, M.A.E. Koff, E.Paglioli, A.Palmi, **J.Garcia-Abreu**, D.C. Machado & J.C. da Costa. (2023). WNT pathway in focal cortical dysplasia compared to perilesional and nonlesional tissue in refractory epilepsies. *BMC Neurol* **23**, 338. (2) D.Predes, L.A. Maia, I. Matias, H.P.M. Araujo, C. Soares, F.G.Q. Barros-Aragão, L.F.S. Oliveira, R.R. Reis, N.G. Amado, A.B.C. Simas, et al. The flavonol quercitrin hinders GSK3 activity and potentiates the Wnt/ β -Catenin signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, **23**, 12078.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/1716020620865231>

(1.2) Sinalização por dopamina e adenosina na retina em desenvolvimento: Modulação da sobrevivência neuronal (Pesquisador responsável: Roberto Paes de Carvalho, CPF 543.663.727-20, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense)

Contexto e justificativa: A análise da diferenciação das diversas classes de neurônios e células gliais constituintes do sistema nervoso central (SNC) tem revelado uma multiplicidade de mecanismos envolvendo intrincadas vias de sinalização, regulação de fatores de transcrição e ativação gênica. Esses sistemas também envolvem vários fatores extracelulares, neurotransmissores/gliotransmissores e seus respectivos receptores. Estudar, de maneira integrada, os sistemas de comunicação intercelular na retina em desenvolvimento, utilizando técnicas bioquímicas e de biologia celular e molecular. Os resultados podem levar à elucidação de mecanismos básicos de formação de circuitos neurais e dos processos de comunicação sináptica em condições normais e patológicas. A proposta pode ter impacto também no estudo das doenças neurodegenerativas, levando a métodos diagnósticos e terapias mais eficientes.

Objetivos propostos em 2021: Abordamos o desenvolvimento de sistemas de neurotransmissores no SNC, utilizando como modelo a retina de galinha. Diversos trabalhos têm mostrado que neurotransmissores e neuromoduladores como glutamato, dopamina, adenosina, óxido nítrico e ascorbato também são encontrados na retina, e sofrem uma regulação recíproca de sua atividade. Estudamos o desenvolvimento de sistemas de neurotransmissores em retinas *in vivo* e em cultura, com ênfase nos seguintes objetivos específicos:

1. Elucidar os mecanismos de controle da expressão dos receptores de adenosina A1 e A2a e os mecanismos de neuroproteção regulados por sua ativação.
2. Investigar a regulação por dopamina das vias de AMPc/PKA-EPAC, Src cinase e CREB e sua relação com a liberação de ascorbato e regulação do receptor NMDA.
3. Investigar os mecanismos de regulação dos transportadores de glutamato e do receptor NMDA por ascorbato e seu papel na excitotoxicidade neuronal.

Relatório 2022-2024: Neste período obtivemos resultados muito interessantes estudando vias de sinalização celular na retina em desenvolvimento. Aqui daremos ênfase aos resultados de desenvolvimento do fator de transcrição CREB e da via da AKT/mTOR. O ativador de adenilil-ciclase forskolina e o neurotransmissor dopamina mostraram regular a fosforilação da CREB em alta intensidade em estágio embrionário precoce, antes da formação de sinapses, de uma maneira dependente de cálcio/CAMKII e adenilil-ciclase solúvel. De modo interessante, ambos (forskolina e dopamina) produziram inibição da atividade da AKT e da via da mTOR desde idades precoces, mas em maior intensidade em idades após a formação de sinapses. Mostramos também que enquanto o marcador *downstream* da via da mTOR, S6 Kinase, tem atividade diminuída, um outro marcador e substrato da S6 kinase, a proteína ribossomal S6, é fortemente estimulada devido à sua ativação através da ativação de via dependente de AMP cíclico e EPAC (proteína trocadora de nucleotídeos de guanina regulada por AMPc). Outros resultados do laboratório também mostram de modo surpreendente que a estimulação de receptores A1 de adenosina acoplados à Gi, estimulam a fosforilação da CREB em idades precoces do desenvolvimento, e não em estágios mais avançados, através da transativação de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF).

Referências de destaque. (1) A.T. Duarte-Silva, L.G.R. Ximenes, M. Guimarães-Souza, I. Domith e R. Paes-de-Carvalho (2022) Chemical signaling in the developing avian retina: Focus on cyclic AMP and AKTdependent pathways. *Front Cell Dev Biol* 10:1058925. (2) Aline Teixeira Duarte-Silva (2024) Papel da vitamina C, arginina e óxido nítrico na regulação de canais de cálcio e atividade da AKT em cultura de células da retina. Tese de doutorado, Programa de Neurociências, UFF.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/6093972827853331>

(1.3) Reconexão de grandes circuitos e alterações de celularidade no sistema nervoso central, do desenvolvimento ao envelhecimento (Pesquisador responsável: Roberto Lent, CPF 289.369.497-72, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Contexto e justificativa: Ao longo do seu tempo de existência, desde a fase embrionária até o final da vida, o sistema nervoso é submetido a influências de vários tipos por parte do ambiente. Algumas são sutis (um simples evento externo percebido visualmente, por exemplo), e provocam fenômenos igualmente sutis na fisiologia das sinapses e na microestrutura dos neurônios. Outras são mais drásticas (lesões traumáticas, doenças degenerativas, transtornos do desenvolvimento, e outros). Nosso interesse foi abordar o último caso, no qual grandes mudanças na composição celular absoluta ocorrem no cérebro, por exemplo na demência provocada pela doença de Alzheimer, e grandes alterações ocorrem na conectividade dos circuitos de longa extensão do cérebro, como é o caso da amputação de um membro ou da ausência congênita de um feixe com 200 milhões de fibras nervosas, o corpo caloso. Nosso objetivo foi comparar os estudos em humanos com modelos animais dessas condições patológicas, para identificar os mecanismos celulares da plasticidade detectada em humanos, bem como relacionar as técnicas de avaliação de celularidade com os métodos mais avançados de neuroimagem, neste caso com a finalidade de estabelecer um possível poder preditor da imagem por ressonância magnética sobre os eventos neuroplásticos acima referidos. Utilizamos sujeitos humanos normais (inclusive fetos e neonatos) e encéfalos obtidos por autópsia em condições altamente controladas, bem como modelos animais simuladores das condições patológicas observadas nos sujeitos.

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Identificar os correlatos axônicos das alterações de substância branca (corpo caloso, especialmente) identificadas em pacientes com amputação de um dos membros, utilizando ratos amputados experimentalmente.
- 2) Identificar as mudanças nos circuitos axônicos do corpo caloso, identificadas por fascigrafia de ressonância magnética em pacientes com disgenesia calosa, e por rastreamento axônico em camundongos BALBc (que apresentam incidência relativamente alta de indivíduos acalosos).
- 3) Correlacionar a celularidade do cérebro de indivíduos humanos e de animais durante o envelhecimento, com parâmetros da imagem por ressonância magnética obtida previamente.
- 4) Iniciar o estudo do desenvolvimento da celularidade cerebral em fetos e recém-nascidos humanos.

Relatório 2022-2024: Os objetivos propostos foram preenchidos. Foram identificadas alterações nas fibras calosas em modelos animais de amputação, com dois artigos publicados. Os achados sugerem que a síndrome do membro fantasma de sujeitos humanos amputados pode ser devida às alterações plásticas de mielinização e morfologia das árvores terminais calosas nos seus alvos corticais. Além disso, foi possível também identificar alterações calosas em modelos animais de disgenesia do corpo caloso, revelando alguns dos feixes anômalos anteriormente descritos em pacientes discalosos, e além deles um conjunto de outros feixes ditos alternativos, inseridos na substância branca tanto de animais discalosos como também de animais típicos. Três artigos foram publicados a respeito no triênio passado. Os resultados sugerem a ocorrência de uma reserva conectômica no cérebro típico, conceito que está sendo desenvolvido em um artigo de revisão em fase de redação. Finalmente, foi possível otimizar a técnica do fracionador isotrópico e estendê-lo a oligodendrócitos, inclusive em cérebros humanos em desenvolvimento perinatal, com 1 artigo publicado e outro em fase de preparação. A celularidade do córtex cerebral de indivíduos durante o envelhecimento foi concluída, sendo objeto de uma tese de doutorado defendida e um artigo publicado. No período, foram publicados ao todo 8 artigos em revistas internacionais indexadas, sobre os temas propostos neste projeto.

Referências de destaque: (1) D. Rayêe, P.M. Lack, R.R. Christoff, M.R. Lourenço, C. Bonifácio, J. Bolz, **R. Lent**, P.P. Garcez (2022) The dynamics of axon bifurcation development in the cerebral cortex of typical and acallosal mice. *Neuroscience* 477:14-24. | (2) E. Castro-Fonseca, V. Morais, C.G. da Silva, J. Wollner, J. Freitas, A.F. Mello-Neto, L.E. Oliveira, V.C. Oliveira, R.E.P. Leite, A.T. Alho, R.D. Rodriguez, R.E.L. Ferretti-Rebustini, C.K. Suemoto, W. Jacob-Filho, R. Nitrini, C.A. Pasqualucci, L.T. Grinberg, F. Tovar-Moll, **R. Lent**. (2023) The influence of age and sex on the absolute cell numbers of the human brain cerebral cortex. *Cereb Cortex* 33:8654-8666. | (3) D. Szczupak, D.J. Schaeffer, X. Tian, S-H. Choi, F. Cheng, P.M. Lack, V.P. Campos, J.P. Mayo, J. Patsch, C. Mitter, A. Haboosheh, H.S. Kwon, M.A.C. Vieira, D.S. Reich, S. Jacobson, G. Kaspryan, F. Tovar-Moll, **R. Lent**, A.C. Silva (2024) Direct interhemispheric cortical communication via thalamic commissures: A new white-matter pathway in the primate brain. *Cereb Cortex* 34:1-12.

Distinções e Premiações: (1) Medalha Neurociência 2021, da Sociedade Brasileira de Neurociência e Comportamento, SBNeC | (2) Bolsa de Produtividade 1A do CNPq | (3) Bolsa Cientistas do Nosso Estado da FAPERJ | (4) Titular da Cátedra Unesco de Ciência para Educação (2022-2026) | Membro do Comitê Gestor da Unesco Global Alliance on Science of Learning for Education (2023-2026).

Destaques de divulgação para o grande público: (1) Livro de divulgação científica: *Existo, Logo Penso – Histórias de um Cérebro Inquieto* (ed. Ciência Hoje, 2024) | (2) Artigos semanais para *O Globo* e *O Globo Online* desde 2019 até 2023 (200 artigos) | Livro-texto sobre Neurociência para graduação: *Conceitos Fundamentais de Neurociência – Cem Bilhões de Neurônios?* (3ª edição), 781 pp. (ed. Atheneu, 2022)

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/5945879465310813>

(1.4) Plasticidade no sistema nervoso central e periférico: desenvolvimento e sinalização em condições saudáveis e em disfunções neurológicas (Pesquisador responsável: Ricardo A. de Melo Reis, CPF 401.143.091-91, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ)

Contexto e justificativa: O sistema nervoso central, durante o desenvolvimento embrionário, é extremamente plástico, não só quanto à morfologia e à população de células, mas também em sua capacidade de transmitir informações neuroquímicas. Por outro lado, o sistema nervoso periférico (SNP) mantém até a idade adulta a capacidade de regenerar seus axônios, quando lesionados, empregando estratégias complexas que permitem o crescimento axônico com participação de fibroblastos, células endoteliais e de Schwann. Nos últimos 40 anos, encarando a retina como um modelo de estudo mais simples para o SNC, abordamos diversos circuitos neuroquímicos dessa estrutura, e observamos alterações bioquímicas consideráveis durante o desenvolvimento, focando nos sistemas dopaminérgico, peptidérgico e GABAérgico, entre outros. Esse modelo também tem sido utilizado para entender mecanismos fisiopatológicos, como os da doença de Parkinson. Neste sentido, a célula de Müller, principal gliócito da retina dos vertebrados, desenvolve um fenótipo dopaminérgico em cultura e restaura as funções motoras em modelo murino da doença de Parkinson. Além disso, diversas retinopatias desenvolvem-se mediante uma sinalização neuroglial alterada, principalmente envolvendo glutamato e GABA. Pretendemos avaliar o papel de transportadores GABAérgicos e sua regulação por glutamato. Pretendemos também explorar abordagens terapêuticas recentes que incluem o uso de moléculas como peptídeos canabinoides, capazes de favorecer a geração de novos neurônios ou oligodendrócitos em nichos cerebrais, para a remodelagem de circuitos neurogliais, e a reprogramação de células gliais em neurônios.

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Investigar se a glia de Müller pode ser reprogramada diretamente em neurônio, utilizando os genes pró-neurais Neurog2 e/ou Mash1.

- 2) Identificar os subtipos neuronais gerados, após mudanças morfológicas com Neurog2 e/ou Mash1.
- 3) Avaliar o desenvolvimento e a expressão de transportadores GABAérgicos (GATs) e sua regulação por glutamato.
- 4) Avaliar o papel de peptídeos canabinoides derivados da hemoglobina na sinalização e geração de neurônios e oligodendrócitos na zona subventricular de roedores.
- 5) Investigar a formação de um biomaterial associado a células de Schwann e células derivadas da medula óssea sobre filamentos de Poli-ε-Caprolactona para regeneração de nervos periféricos.
- 6) Investigar se a cafeína potencia a resposta de D-aspartato na liberação de GABA em células retinianas via ativação de receptores de NMDA e de adenosina.
- 7) Investigar as células de glia de Müller como fonte alternativa de dopamina no sistema retiniano embrionário.
- 8) Investigar os mecanismos de inativação da Colina-acetiltransferase por estresse oxidativo induzido por agonistas glutamatérgicos e/ou peptídeo Aβ.

Relatório 2022-2024: Desenvolvemos um modelo de avaliação do canabidiol (CBD) em ratos adolescentes, fitocanabinóide largamente usado por dezenas de milhares de famílias no Brasil, para observar o comportamento metabólico e neuro-glial, através de marcadores sinápticos no hipocampo (Aguiar et al., 2023).

Referência de destaque: (1) A.F.L. Aguiar, R.M.P. Campos, A.R. Isaac, Y. Paes-Colli, V.M. Carvalho, L.S. Sampaio, & R.A. de Melo Reis. (2023). Long-term treatment with cannabidiol-enriched Cannabis extract induces synaptic changes in the adolescent rat hippocampus. *Int J Mol Sci*, 24(14): 11775. (2) Y. Paes-Colli, P.M.P. Trindade, L.C. Vitorino, F. Piscitelli, F.A. Iannotti, R.M.P. Campos, A.R. Isaac, A.F.L. de Aguiar, S. Allodi, F.G. de Mello, M. Einicker-Lamas, R. de Siqueira-Santos, V. Di Marzo, B.A. Tannous, L.A. Carvalho, R.A. de Melo Reis, L.S. Sampaio (2023). Activation of cannabinoid type 1 receptor (CB1) modulates oligodendroglial process branching complexity in rat hippocampal cultures stimulated by olfactory ensheathing glia-conditioned medium. *Front Cell Neurosci*, 17: 1134130. (3) Y. Paes-Colli, A.F.L. Aguiar, A.R. Isaac, B.K. Ferreira, R.M.P. Campos, P.M.P. Trindade, R.A. de Melo Reis, L.S. Sampaio (2022). Phytocannabinoids and Cannabis-based products as alternative pharmacotherapy in neurodegenerative diseases: From hypothesis to clinical practice. *Front Cell Neurosci*, 16:917164.

Distinções e Premiações: Bolsa Cientista do Nosso Estado da FAPERJ (Ricardo A.M. Reis) | Bolsa de Produtividade 2 do CNPq (Ricardo Reis).

Destaques de divulgação para o grande público: O grupo tem um site de divulgação científica sobre os fitocanabinóides para o grande público, coordenado pela Dra. Luzia S. Sampaio <https://www.instagram.com/timecannabis/>

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/6046165866539973>

2. NEUROPTOLOGIA CELULAR E MOLECULAR

Neste segundo conjunto de linhas de pesquisa, o INNT aborda mais diretamente as bases neuropatológicas celulares e moleculares das doenças neuropsiquiátricas, incluindo o câncer do sistema nervoso. Essa abordagem é necessária para um conhecimento mais completo da gênese dessas doenças, de modo a embasar as alternativas terapêuticas que se coloquem. O estudo do câncer cerebral é especialmente importante, já que nele residem células-tronco responsáveis pela proliferação do tumor primário e suas metástases (Linha de pesquisa 2.1) e nele proliferam células gliais (microglia) que interferem na progressão tumoral (Linha 2.2) e que também participam da resposta à invasão por microrganismos (Linha 2.3). Em

outras doenças, como Alzheimer e Parkinson, é da maior importância o papel das células gliais, especialmente os astrócitos, cuja função (e disfunção) alcança os mecanismos da transmissão sináptica central (Linha 2.4). O papel dos neurotransmissores, nesse contexto, é da maior relevância em regiões estruturalmente mais simples como a retina (linha 2.5).

(2.1) Desvendando o papel de células-tronco tumorais em gliomas e estudos da resposta inflamatória no delírio pós-cirúrgico, reflexos moleculares da injúria e convulsões nos pacientes com tumor cerebral antes e após cirurgia (Pesquisador responsável: Vivaldo Moura-Neto, CPF 040.431.707-34, Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ, e Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro).

Contexto e Justificativa: Esta linha de pesquisa representa uma importante associação entre um instituto de pesquisa biomédica (Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ) e um hospital público de alta qualificação (Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer do Rio de Janeiro), dispendo de bem equipados laboratórios envolvidos em pesquisa sobre doenças do cérebro. O foco principal do projeto são os tumores primários malignos do cérebro em adultos e crianças, resistentes aos tratamentos atuais e com um prognóstico desfavorável. Particularmente, glioblastomas (GBs) e meduloblastomas (MBs) contêm células-tronco tumorais (CTTs), que são altamente resistentes a tratamentos com drogas como a temozolamida. O 2-hidroxi-glutarato (2HG), substrato da enzima isocitrato desidrogenase (IDH), em mutantes com superprodução de 2HG, é um indicativo para métodos diagnósticos não invasivos destes tumores. Os “HypoxamiRs”, uma classe de miRNAs com expressão aumentada na hipóxia, têm importante papel na agressividade e proliferação das CTTs. Dessa forma, 2HG e HypoxamiRs representam potenciais ferramentas para diagnóstico e prognóstico de pacientes com GB e MB. Atualmente, temos aperfeiçoado a busca de marcadores moleculares no sangue de pacientes de tumores cerebrais, vários, por biópsia líquida, onde podemos encontrar no sangue DNA de células tumorais circulantes, miRNAs e citocinas que sinalizam para a identidade do tumor. Mais recentemente empregamos também a biópsia líquida, na busca de marcadores de pacientes com morbidade por convulsões epiléticas associadas a tumores cerebrais, frequentes em tumores de baixo grau e GB.

Objetivos propostos em 2021:

1. Avaliação do efeito sinérgico sobre EGFR e PI3K/mTOR, um eventual quimioterapêutico para GBs: com osimertinibe, LASSBio-1971, gedatolisibe;
2. Estabelecer protocolo padrão para biópsia líquida de tumores cerebrais, gliomas de baixo grau e gliomas de alto grau como o GB;
3. Avaliação por PCR dos miRNAs, e citocinas;
4. Buscar uma nova alternativa terapêutica para os tumores cerebrais com modelos de cultura 3D;
5. Ensaios de CRISPR trabalhando as proteínas da família ABC, as MDRs;
6. Caracterizar o transportador ABCB1 em glioblastoma grau 4.
7. Silenciar com shRNA as proteínas chaves envolvidas na proliferação de populações celulares altamente tumorigênicas;
8. Verificar o “status” de IDH em GB e MB, examinar a influência da superprodução de 2HG na agressividade destes tumores e implementar o uso de diagnóstico diferencial não invasivo com IDH;
9. Comparar a expressão de HypoxamiRs em amostras de sangue periférico entre pacientes com GB e MB e pacientes com tumores de baixa malignidade e não-cerebrais, na busca de novos métodos diagnósticos;
10. Descrever a cinética de biomarcadores inflamatórios-citocinas, de metabolismo tumoral e marcadores de dano neuronal, no período pós-operatório, dos compartimentos central e sistêmico de pacientes neurocirúrgicos;

11. Identificar o potencial de biomarcadores capazes de prever a progressão de tumores em pacientes, no pós-operatório neurocirúrgico, a longo prazo como seis meses a um ano;
12. Desenvolver a formação de organoides de GB para estudo de fármacos contra o tumor e evidenciar o microambiente tumoral.

Relatório 2022-2024: Nossa equipe tem se dedicado ao entendimento das interações celulares que contribuem para o desenvolvimento harmônico do sistema nervoso. Nos últimos anos mantivemos nosso foco para compreender a contribuição de fatores celulares que participam do desenvolvimento de tumores intracranianos. A demonstração da presença de células-tronco em tumores intracranianos humanos, especialmente em glioblastomas, o mais grave dos tumores, foi uma informação relevante para entender a tumorigênese. Mas, dois problemas marcam a tumorigênese. O primeiro é o controle da proliferação pelo emprego de fármacos. No caso do glioblastoma o antitumoral padrão ouro é a temozolamida. Entretanto, moléculas de resistência a drogas são capazes de eliminar parcialmente o fármaco, diminuindo a sua eficiência. Nós buscamos novos agentes inibidores, com um bom sucesso: osimertinibe, LASSBio-1971, gedatolisibe (Tese de Doutorado defendida). Empregando a edição gênica e CRISPR cas 9, temos tido sucesso na modificação dos genes de algumas proteínas que têm a eficiência de extrusão de temozolamida, tornando-a mais eficiente. Um segundo problema é o bom diagnóstico do tipo tumoral. A biópsia líquida, mais empregada recentemente para diagnóstico de tumores sólidos, ganha eficiência. Nosso grupo tem empregado tal metodologia para diagnóstico de tumores intracranianos, permitindo identificar as mutações que caracterizam tipos tumorais, como a mutação KRAS encontrada em adenoma de hipófise. A biópsia líquida gerou sete artigos publicados nesse intervalo de tempo.

Referências de destaque: (1) S. Devalle, V. Aran, C.S. Bastos júnior, V.L. Pannain, P. Brackmann, M.L. Gregório, J.E. Ferreira Manso, **V. Moura Neto**. (2024) Panorama of colon cancer in the era of liquid biopsy. *J. Liq. Biopsy* 4:100148. (2) A.Q. Santos, L.D. Bobermin, N.L.F. Costa, N.K. Thomaz, R.R.S. Almeida, A.O. Beys da Silva, L. Santi, R.L. Rosa, D. Capra, J.M. Coelho Aguiar, M.F. Dossantos, M. Heringer, E.O.C. Lima, J.A. Guimarães, L. S. Faccini, C.A. Gonçalves, **V. Moura Neto**, D. Onofre (2023) The role of glial cells in Zika virus-induced neurodegeneration. *Glia*, 71:1791-1803. (3) B.M. Vieira, V.S. de São José, P. Niemeyer Filho, **V. Moura-Neto, Vivaldo** (2023) Eosinophils induces glioblastoma cell suppression and apoptosis - Roles of GM-CSF and cysteinyl-leukotrienes. *Int Immunopharmacol* 123:110729.

Distinções e Premiações: Vivaldo Moura Neto foi agraciado com o título de Doutor Honoris Causa das Universidades Federal da Bahia, do Ceará e é Professor Emérito da UFRJ.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/4692980070480625>

(2.2) Células da microglia: o papel de fatores microgliais durante o desenvolvimento e na progressão tumoral (Pesquisadora responsável: Flavia Lima, CPF 79423779620, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Contexto e justificativa: Pouco se conhece sobre a resposta imune, especificamente as interações da microglia com o glioblastoma (GBM), um tumor altamente agressivo. Dentre os fatores reguladores da progressão tumoral estão a proteína príon celular (PrP^c) e seu ligante, STI1. No cérebro normal, PrP^c é altamente expressa e promove diferenciação de células neuronais. Investigamos o papel de PrP^c-STI1 na microglia em desenvolvimento e na interação microglia-GBM. Demonstramos previamente que STI1 é secretada pela microglia, regula a atividade da metaloprotease MMP9 e promove proliferação/migração de células de GBM. Camundongos nocautes ou que superexpressam PrP^c foram utilizados como modelo experimental em abordagens tanto *in vitro* como *in vivo*, com o objetivo de estudar a interação da microglia

com as demais células do SNC durante o desenvolvimento e, num contexto patológico, a interação do GBM com o seu microambiente, em particular com a microglia, e as consequências desta interação para a progressão tumoral.

Objetivos propostos em 2021: Utilizando como modelo experimental animais nocautes para PrP^c ou que superexpressam PrP^c, pretendemos:

- 1) Estudar fatores secretados pela microglia que modulam a progressão tumoral.
 - 1.1) Investigar a importância de PrP^c e ST11 na interação microglia-glioblastoma.
 - 1.2) Identificar fatores secretados pela microglia que possam induzir proliferação e/ou migração de células de GBM via PrP^c-ST11.
 - 1.3) Investigar se células de glioblastoma modulam a ativação microglial.
- 2) Estudar fatores secretados pela microglia envolvidos com eventos que ocorrem durante o desenvolvimento do SNC (diferenciação glial e neuronal, vascularização).

Relatório 2022-2024: Através de análises de bioinformática, xenotransplantes e amostras de biopsias de pacientes com GBM, verificamos que:

- 1- A expressão do receptor CCR7 foi associada a uma baixa sobrevida de pacientes.
- 2- *In vitro* CCL21 recombinante foi capaz de induzir o recrutamento microglial e macrófágico de maneira dose-dependente. Esses eventos são bloqueados quando foram utilizados anticorpos neutralizantes para CCL21 na cultura.
- 3- Ao tratar células microgliais com MC GBM, verificou-se um aumento nos níveis de Arginase1 (marcador do fenótipo microglial pró-tumoral) que é revogado quando se adiciona ao MC anticorpos neutralizantes para CCL21.
- 4- A inibição de CCL21 bloqueou o aumento da expressão (RT-PCR/ELISA) de VEGF-A, IL-10, IL-6, MMP9 e IFN β 1 induzido pelo MC GBM. Por outro lado, a neutralização de CCL21 no MC GBM aumentou a expressão microglial de IL-1 β (relacionada ao fenótipo pró-inflamatório).
- 5- A inibição da sinalização CCL21-CCR7 levou a um aumento da sensibilidade à morte de células tumorais induzida por Temozolomida.

Coletivamente, nossos dados indicam que o direcionamento de drogas para a sinalização CCL21-CCR7 em células tumorais e do seu microambiente é uma opção terapêutica contra o GBM.

Referências de destaque: (1) L.H.M. Geraldo, C. Garcia, Y. Xu, F. Leser, I. Grimaldi, E.S.C. Magalhães, J. Dejaegher, L. Solie, C.M. Pereira, A.H. Correia, S. Vleeschouwer, B. Tavitan, N.H.S. Canedo, T. Mathivet, J. Thomes, A. Eichmann, **F.R.S. Lima**. (2023) CCL21-CCR7 signaling promotes microglia/macrophage recruitment and chemotherapy resistance in glioblastoma. *Cell. Molec. Life Sci.* 80:179. (2) F. Leser, F.S. Junyor, I. Pagnoncelli, A.B.G. Delgado, I. Medeiros, A.C. Campanelli, B.S. Andrade, M. Lima, N.E. Silva, L. Jacob, K. Boye, L.H. Geraldo, A.M.T. Souza, T. Maron-Gutierrez, H.C. Castro-Faria-Neto, C. Follmer, C. Braga, G.A. Neves, A. Eichmann, **F.R.S. Lima**. (2025) CCL21-CCR7 blockade prevents neuroinflammation and degeneration in Parkinson's disease models. *J. Neuroinflammation*, no prelo.

Distinções e Premiações: Prêmio Melhor Tese de Doutorado 2023 do PCM, aluno Eduardo Magalhães, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas (PCM) da UFRJ | Menção Honrosa 2024 pelo trabalho apresentado na JICTAC da aluna Luiza Maia, UFRJ | Bolsa Cientista do Nosso Estado CNE FAPERJ | Bolsa de Pós-Doutorado Sênior 2024 para aluna Rackele Amaral, FAPERJ. Menção Honrosa pelo trabalho do aluno Flavio de Souza Junyor no V Workshop on Inflammation, UFRJ | Menção Honrosa 2023 pela apresentação de trabalho do aluno Flavio Souza Junyor durante a Semana de Integração Acadêmica (SIAC) UFRJ, UFRJ | Menção Honrosa 2023 para o trabalho apresentado na SIAC UFRJ pela aluna A. C. Campanelli | Menção Honrosa 2022 pelo trabalho apresentado na SIAC UFRJ pelo aluno E S Leite, UFRJ | Bolsa

Doutorado Sanduiche (França) para o aluno MD PhD Felipe Leser pela CAPES-COFECUB | Menção Honrosa 2022 pelo trabalho apresentado pelo aluno de IC Flavio de Souza Junyor sobre modelo de Doença de Parkinson, UFF.

Destaques na divulgação para o grande público: (1) Entrevista na mini-série Neurobastidores ((<https://www.youtube.com/playlist?list=PLWYwRns72Lpi6K4CLNoaO8NDCN8QQXn-B>) | (2) Criação do Instagram do projeto Ciência sobre Rodas (@cienciasobrerodasufrj) | (3) Criação do Instagram do Laboratório de Biologia das Células Gliais (@lbcg.ufrj).

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/4125254830545309>

(2.3) Resposta inflamatória do SNC a patógenos e prospecção farmacológica de compostos extraídos de plantas do Estado da Bahia (Pesquisadora responsável: Silvia Lima Costa, CPF 405.897.115-68, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia)

Contexto e justificativa: Células gliais são protagonistas na modulação da resposta do tecido nervoso a patógenos e no equilíbrio entre imunoproteção e neurodegeneração. Desenvolvemos modelos *in vitro* e *in vivo* para elucidar mecanismos de neurotoxicidade e glio-modulação causados por um endoparasita ou decorrentes da proliferação de células tumorais, testando os efeitos de compostos extraídos de plantas do semiárido da Bahia. Resultados obtidos em modelo de neuroinflamação induzida pela infecção de co-culturas glia-neurônio com *N. caninum* apontam para uma resposta imunoprotetora. Na linha de prospecção de agentes antitumorais, verificou-se que os flavonoides rutina e quercetina inibem o crescimento, induzem apoptose, modificam o fenótipo e regulam a secreção das citocinas proangiogênicas VEGF e TGF β de células derivadas de glioblastoma multiforme humano, induzindo também a liberação de fatores tróficos (TNF- α e óxido nítrico) em cultivos primários de astrócitos e microglia. Investigamos o papel da microglia na resposta aos patógenos e nos efeitos das drogas empregadas, de modo a determinar novos alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos com aplicação terapêutica em gliomas ou patologias que acometem o tecido nervoso. Na sequência, pretendemos avançar na caracterização de mecanismos moleculares associados ao controle da resposta neuroinflamatória de células gliais normais e derivadas de linhagens tumorais frente a danos por infecção, por doenças neurodegenerativas ou por traumas.

Objetivos propostos em 2021: O objetivo principal consiste em avançar na caracterização da resposta inflamatória de células gliais normais e derivadas de linhagens tumorais frente a patógenos, e na prospecção de ações neuroprotetoras e antitumorais de flavonoides em modelos *in vitro* e *in vivo*. Para isso pretendemos realizar os seguintes objetivos específicos.

- 1) Esclarecer o papel da via da arginase no mecanismo de neuroproteção em cocultivos primários infectados por *N. caninum*;
- 2) Estabelecer parâmetros da resposta inflamatória ao endoparasita em modelo *in vivo*;
- 3) Avaliar a atividade antiproliferativa de compostos extraídos de plantas estudando vias de sinalização envolvidas nas mudanças morfológicas e funcionais em culturas primárias de astrócitos e glioblastoma;
- 4) Determinar o potencial antitumoral de flavonoides contra tumores gliais malignos, em um modelo de xenoinplantes em murinos, em busca de novas abordagens terapêuticas para o tratamento quimioterápico de gliomas malignos;
- 5) Estudar o potencial terapêutico de flavonoides e outros compostos extraídos de plantas em modelos experimentais de glioma maligno, Doença de Parkinson e lesão isquêmica.

Relatório 2022-2024:

Referências de destaque: (1) A.L. Delarco, D.S. Argolo, G. Guillemin, M.F.D. Costa, **S.L. Costa**, A.M. Pinheiro (2022). Neurological infection, kynurenine pathway, and parasitic infection by *Neospora caninum*. *Front Immunol*, v. 12:2. (2) B.L. dos Santos, C.C. dos Santos, J.R.P. Soares, K.C. da Silva, J.V.R. de Oliveira, G.S. Pereira, F.M. de Araujo, Costa, M.F.D., J.M. David, V.D.A. da Silva, A.M. Butt, **S.L. Costa**. (2023) The flavonoid agathisflavone directs brain microglia/macrophages to a neuroprotective anti-inflammatory and antioxidant state via regulation of NLRP3 inflammasome. *Pharmaceutics* 15:1410. (3) M.R. Santana, Y.B. Santos, K.S. Santos, M.C. Santos Junior, M.M. Victor, G.S. Ramos, R.P. Nascimento, **S.L. Costa**. (2024) Differential interactions of flavonoids with the aryl hydrocarbon receptor sn silico and their Impact on receptor activity in vitro. *Pharmaceutical* 17:980.

Destaques na divulgação para o grande público: O grupo desenvolve projetos de popularização da ciência em feiras e 2 escolas públicas do município de Salvador. Um total de 4 alunos do nível médio são orientados no Programa Iniciação Científica Jr. Vídeos destinados ao público leigo, especialmente escolares são desenvolvidos e postados na Plataforma Youtube com divulgação mais ampla nos períodos da Semana Nacional de C&T.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/8965253841041518>

(2.4) Papel dos astrócitos no funcionamento e déficit sinápticos (Pesquisadora responsável: Flavia A. Gomes, CPF 013.931.457-10, Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ)

Contexto e justificativa: A transmissão sináptica constitui a base para a maior parte dos eventos de transferência de informação no sistema nervoso central. A acuidade e complexidade desses processos durante o desenvolvimento humano formam o substrato para atividades superiores como aprendizado, memória, percepção e cognição. Déficits no estabelecimento e nas funções sinápticas podem acarretar uma série de distúrbios neurológicos incluindo autismo, epilepsia, esquizofrenia e doenças neurodegenerativas, como as doenças de Alzheimer e Parkinson. Durante a última década, a Neurociência foi cenário de uma mudança de paradigma, caracterizada pelo surgimento crescente de evidências de que as células gliais, especialmente os astrócitos, são componentes ativos no funcionamento e nas patologias das sinapses. Recentemente, nosso grupo demonstrou que astrócitos controlam o balanço entre sinapses excitatórias e inibitórias do córtex cerebral através da síntese e secreção de fatores solúveis e ativação de vias de sinalização específicas. No entanto, os determinantes moleculares e celulares envolvidos nesses eventos ainda não são completamente conhecidos. Embora os nossos dados e de outros autores afirmem a propriedade sinaptogênica da glia, permanece inexplorado se esse é um princípio geral que se aplica a todos os tipos de astrócitos (e neurônios) em diferentes regiões cerebrais e, mais ainda, se é uma propriedade conservada evolutivamente nos mamíferos, incluindo o homem. Outra questão que permanece sem esclarecimento é qual o impacto de disfunções gliais nas distúrbios neurológicos associadas a déficits sinápticos. Desta forma, compreender os mecanismos de formação dos circuitos neuronais e estabelecimento de sinapses funcionais é essencial para o sucesso de abordagens terapêuticas capazes de recuperar o sistema nervoso humano doente.

Objetivos propostos em 2021: Nosso objetivo central é examinar o papel de astrócitos murinos e humanos na formação e disfunção das sinapses no SNC, contribuindo para entender os mecanismos de envolvimento da glia nos seguintes eventos: (i) evolução, heterogeneidade e desenvolvimento cerebral e (ii) distúrbios neurológicos associadas a disfunções sinápticas. Neste contexto, destacam-se os objetivos abaixo.

1) Investigar os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na sinaptogênese induzida por astrócitos:

- 1.1) investigar estrutural e funcionalmente as diferenças entre as sinapses e sua correlação com os astrócitos durante o desenvolvimento, período adulto e envelhecimento, em modelo murino;
- 1.2) investigar a heterogeneidade astrocitária, perfil transcripcional (secretoma) e sua correlação com o potencial sinaptogênico da glia de diferentes regiões do cérebro;
- 2) Investigar as propriedades sinaptogênicas de astrócitos humanos e sua correlação com aquisições evolutivas;
- 3) Estudar a relação das disfunções astrogliais e o estabelecimento e desenvolvimento de doenças com déficits cognitivos (Alzheimer e Esquizofrenia) em modelos pré-clínicos, *in vitro* e em células derivadas de pacientes;
 - 3.1) investigar o efeito de astrócitos nas disfunções sinápticas na Doença de Alzheimer, utilizando modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*;
 - 3.2) investigar o efeito de astrócitos nas disfunções sinápticas da Esquizofrenia.

Relatório 2022-2024: **(1)** Caracterizamos os mecanismos celulares e moleculares do envelhecimento em modelos animais e em tecido humano *post-mortem*. Identificamos que o envelhecimento em camundongos é acompanhado por uma drástica redução na densidade sináptica hipocampal e alterações morfológicas nos astrócitos (Matias et al., 2022); **(2)** Identificamos alterações funcionais no metabolismo glutamatérgico, de proteostase e mitocondrial de astrócitos durante o envelhecimento (Matias et al., 2023; Diniz et al., 2024; Araujo et al., 2024; Cabral-Miranda et al., 2024); **(3)** Através de análise proteômica e validação biológica, identificamos que Hevina, uma proteína de matriz extracelular, secretada por astrócitos e indutora de sinapses, está reduzida em astrócitos de pacientes e de modelos animais da DA (Cabral-Miranda et al., 2025); **(4)** Estabelecemos novos modelos de estudo de senescência astrocitária *in vitro*, visando o estabelecimento de uma plataforma para o screening de drogas (Araujo et al., 2024); **(5)** Demonstramos o efeito de um composto natural, quercitrina, na reversão de déficits cognitivos em modelos animais (Predes et al., 2022); **(6)** Caracterizamos os efeitos de um novo inibidor da enzima histona desacetilase do tipo 6 (HDAC6), LASSBio 1911. Demonstramos que esse composto reverte os danos celulares, moleculares e cognitivos em modelos animais da doença de Alzheimer (Diniz, Morgado, Araujo et al., 2024).

Referências de destaque: **(1)** I.C.P. Matias, L.P. Diniz, I.V. Damico, A.P. Bergamo, L.S. Neves, G. Vargas, R.E.P. Leite, C.K. Suemoto, R. Nitrini, W. Jacob-Filho, L.T. Grinberg, E.M. Hol, J. Middeldorp, F.C.A. Gomes (2022) Loss of lamin-B1 and defective nuclear morphology are hallmarks of astrocyte senescence in vitro and in the aging human hippocampus. *Ageing Cell*, 21: e13521. **(2)** L.P. Diniz, J. Morgado, A.P.B. Araujo, L.M. da Silva Antonio, H.P. Mota'Araujo, P.S.M. Pinheiro, F.S. Sagrillo, G.V. Cesar, S.T. Ferreira, C.P. Figueiredo, C.A.M. Fraga, **F.C.A. Gomes** (2024) Histone deacetylase inhibition mitigates cognitive deficits and astrocyte dysfunction induced by amyloid- β (A β) oligomers. *Brit J Pharmacol* 1811: 4028-4049. **(3)** F. Cabral-Miranda, I. Matias, **F.C.A. Gomes** (2024) Astrocytic proteostasis in the tale of aging and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*, 103:102580.

Distinções e Premiações: Presidente da International Society for Neurochemistry (ISN) (2021-2023); Neurochemical Research Award: homenageada com "Special Issue in Honor of Prof. Flávia Gomes" (2023); Eleita entre as 50 melhores Neurocientistas do Brasil na 1st Edition of Research.com ranking of top Neuroscience scientists., Research.com (<https://research.com/scientists-rankings/neuroscience/br>) (2022); Eleita entre as 50 melhores Neurocientistas do Brasil na 2nd Edition of Research.com ranking of top Neuroscience scientists., Research.com. (2023); Bolsa FAPERJ nota 10 de Doutorado, aluna Isabella Vivarini Damico (2023); Homenageada pela Society of Neuroscientists of Africa (SONA 2023) (2022).

Divulgação para o grande público: **(1)** Entrevistas e participação em diversos programas de mídia nacional e internacional, incluindo veículos como SBT News, CNN, UOL, O GLOBO, dentre outros: (i) *Proteger o cérebro do Alzheimer? Estudo brasileiro traz nova aposta contra a doença; entenda* (SBT News). 2024. <https://sbtnews.sbt.com.br/noticia/saude/proteger-o-cerebro-do-alzheimer-estudo-brasileiro-traz-nova->

[aposta-contra-a-doenca-entenda](https://www.uol.com.br/vivabem/colunas/lucia-helena/2024/07/02/molecula-descoberta-por-brasileiros-e-a-nova-promessa-contra-o-alzheimer.htm) | (ii) *Molécula descoberta por brasileiros é a nova promessa contra o Alzheimer (UOL)*. 2024. <https://www.uol.com.br/vivabem/colunas/lucia-helena/2024/07/02/molecula-descoberta-por-brasileiros-e-a-nova-promessa-contra-o-alzheimer.htm> (iii) *Alzheimer: cientistas brasileiros descobrem molécula com potencial contra a doença; entenda (O GLOBO on line e impresso)*. 2024. <https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2024/07/04/alzheimer-cientistas-brasileiros-descobrem-molecula-com-potencial-contra-a-doenca-entenda.ghtml> (3) *Cientistas descobrem molécula promissora contra Alzheimer. Jornal O GLOBO*. 2024. (4) *CNN Brasil* 2022 <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/cientistas-brasileiros-descobrem-proteina-ligada-ao-envelhecimento-do-cerebro/> | (iv) *Achado brasileiro abre caminho para remédios capazes de evitar o Alzheimer (Jornal O Globo impresso e on line)*. 2022. <https://oglobo.globo.com/saude/medicina/achado-brasileiro-abre-caminho-para-remedios-capazes-de-evitar-alzheimer-25374720> | (v) *Descoberta brasileira pode acelerar tratamentos para evitar o Alzheimer (Revista Veja)*. 2022. <https://veja.abril.com.br/saude/descoberta-brasileira-pode-acelerar-tratamentos-para-evitar-o-alzheimer> | (vi) *Alzheimer e Parkinson: estudo abre novo caminho para entender o envelhecimento do sistema nervoso (Jornal Estadão)*. 2022. <https://www.estadao.com.br/saude/alzheimer-e-parkinson-pesquisa-aponta-novos-caminhos-para-tratamento/?srsltid=AfmBOorPqRdlvpeaaW5l1BPJqfT3oW19kHeJPzlbGDEjtBkbOiV-HjmM>

(2) Conhecendo as Sociedades Científicas: International Society for Neurochemistry (evento on line). (2023). **(3)** Palestra: O Neurocientista no século XXI: para que e por quê? (Conhecendo a UFRJ). (2023). **(4)** Mini-Curso: Modelos in vitro e in vivo para o estudo do funcionamento (e doenças) do sistema nervoso (BioSemana UFRJ 2023). (2023).

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/5282347749032952>

(2.5) Papel de neuromediadores na retina normal e doente (Pesquisadora responsável: Karin Calaza, CPF 028.719.687-99, Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense)

Contexto e justificativa: O aumento da expectativa de vida aliado ao estilo de vida atual são fatores que favorecem o aumento da incidência de diversas doenças. Várias destas doenças levam a déficits oftalmológicos e reduzem a eficiência visual por afetar a integridade da retina. Das retinopatias que levam a cegueira, as de maior incidência são o glaucoma e a retinopatia diabética. Segundo a OMS, prejuízo na visão aumenta 3 vezes a probabilidade de desemprego, de depressão e transtornos do humor. Esses dados ressaltam o quanto a visão afeta a vida das pessoas em seus vários aspectos, social, econômico e emocional. A Federação Internacional de Diabetes estima que 1 em cada 11 adultos possui diabetes e, no ano 2015, 14,3 milhões de brasileiros, sendo o Brasil o quarto país em número de diabéticos no mundo. O Conselho Brasileiro de Oftalmologia estima 1,5 milhões de glaucomatosos no país. Além disso, há evidências de que em pacientes diabéticos há maior incidência de glaucoma. Assim, estas complicações oftalmológicas são de grande impacto socioeconômico. Estresse oxidativo (EO) e isquemia (Isq) são fenômenos predominantes nessas retinopatias, além da retinopatia hereditária mais prevalente (retinose pigmentar, RP), infecções parasitárias e na retinopatia infantil mais comum (retinopatia da prematuridade). Temos buscado desvendar alvos moleculares com potencial terapêutico a partir do estudo dos mecanismos de morte celular. Caracterizamos uma ação neuroprotetora da cafeína na Isq aguda e o papel deletério de canabinoides na retina imatura. Além disso, demonstramos o papel crucial do TRPA1 no EO e morte celular na Isq aguda e modelo de glaucoma, além de um importante papel do sistema xc- e Nrf2 no controle de EO na RD. No próximo biênio pretendemos aprofundar o estudo dos tipos e mecanismos de morte celular no desenvolvimento, em modelos de RD, glaucoma, RP e na toxoplasmose, certos de que esta é uma estratégia eficiente na busca de intervenções preventivas/terapêuticas.

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Investigar o papel do sistema canabinoide e da cafeína na morte celular da retina em desenvolvimento em condições fisiológicas e patológicas.
- 2) Avaliar o potencial protetor de doses moderadas de cafeína e de inibidores de TRPA1 em modelos de retinopatia diabética e retinose pigmentar, com foco nos tipos e mecanismos de morte celular.
- 3) Avaliar os mecanismos de proteção promovidos pela inibição de TRPA1, na isquemia aguda e modelos de glaucoma.
- 4) Investigar o impacto da infecção por *Toxoplasma gondii* no desenvolvimento da retina e na vascularização do tecido maduro.

Relatório 2022-2024. Em modelos de retinopatia diabética (RD), demonstramos alterações neurais precoces, com inflamação e estresse oxidativo (EO). Mesmo curtos períodos de hiperglicemia aumentam o óxido nítrico (NO), inibindo a liberação de GABA. Na RD, há redução da ação de Nrf2, levando a diminuição do sistema x_c^- , glutatona e aumento do EO. A diminuição do sistema x_c^- , aumento do NO/EO e redução do tônus inibitório poderia contribuir para a morte celular em períodos precoces da RD. Nossos dados também apontam para o receptor TRPA1 como um sensor precoce de EO crucial para morte celular em eventos isquêmicos agudos e modelo de glaucoma. Retinas de animais nocautes para TRPA1, assim como as com inibição farmacológica aplicada na forma de colírio, estão protegidas da morte em modelo de isquemia aguda e de pressão intraocular alta e reperfusão. Finalmente, nosso grupo demonstrou que a exposição a cafeína induz alterações neuroquímicas que tornam a retina, numa fase tardia do desenvolvimento, mais resistente a isquemia. Finalmente, estabelecemos um novo modelo de infecção materna com *Toxoplasma gondii*, mais próximo das pacientes. Os dados apontam para uma desregulação da proliferação com antecipação da diferenciação neuronal.

Referências de destaque. (1) A.A. Nascimento, V.P. Borges-Martins, R.C.C. Kubrusly, **K.C. Calaza** (2024) GABAergic system and chloride cotransporters as potential therapeutic targets to mitigate cell death in ischemia. *J Neurosci Res*, 102:e25355. (2) V.S. Campos, C.F. Magalhães, B.G. Da Rosa, C.M. Dos Santos, L. Fragel-Madeira, D.P. Figueiredo, **K.C. Calaza**, D. Adesse (2023). Maternal *Toxoplasma gondii* infection affects proliferation, differentiation and cell cycle regulation of retinal neural progenitor cells in mouse embryo. *Front Cell Neurosci*. 2023. (3) E.C. Bockmann, R. Brito, L. Fragel-Madeira, L.S. Sampaio, R.A.M. Reis, G.R. Franca, **K.C. Calaza**. (2022) The role of cannabinoids in CNS development: Focus on proliferation and cell death. *Cell Molec Neurobiol*.

Distinções e prêmios: Bolsa Cientista do Nosso Estado da FAPERJ (Karin C. Calaza) | Bolsa de Produtividade 2 do CNPq (Karin C. Calaza); Melhor Pôster no IV Simpósio do Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão: Neurodesenvolvimento e Nutrição, Prinex, Programa Integrado de Neurofarmacologia e Extensão da Universidade federal - 2024; Menção honrosa no Prêmio UFF de Inovação para o Desenvolvimento Social com o projeto "Mapa de ingresso na Universidade: uma gamificação para estimular o ingresso na Universidade", Universidade Federal Fluminense- PROPII -2024; Menção Honrosa pelo trabalho GAMIFICANDO O INGRESSO NA UNIVERSIDADE: COMO INCENTIVAR A ENTRADA DE JOVENS NA UNIVERSIDADE PÚBLICA, VII Encontro Anual da Rede CpE, Rede Nacional de Ciência para Educação, Rede CpE, Brasil - 2024; Menção Honrosa Ana Gabriela Alves Costa, XI Simpósio de Neurociências da UFF/VI Simpósio de Neurociências UFF/FIOCRUZ – 2023; Menção Honrosa Vinícius Rodrigues Soares, XXXVII Reunião Anual da FeSBE- 2023 Tecnologia Social - 2023 - Jogos, Agencia de Inovação - Agir- UFF – 2023; 1º lugar no III Concurso de depoimento extensionista da UFF - Débora Sodré sobre o projeto "UFF nas escolas", Pró-reitoria de Extensão da UFF – 2023; Bolsa Doutorado Sanduíche (Portugal) para a aluna MD PhD Amanda Alves Nascimento pela CAPES.

Destaques de divulgação para o grande público: (1) Coordenação de um projeto de extensão na UFF (36 palestras no período) sobre viés implícito, estereótipos e processamento cerebral | (2) Projeto de extensão

UFF nas escolas (182 atividades em escolas municipais de Niterói e 9 visitas de turmas de escolas públicas ao campus do Gragoatá/Instituto de Biologia/Laboratórios da UFF em Niterói)| (3) Capítulo de livro sobre viés implícito e ameaça pelo estereótipo na ciência.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/5859948736421528>

3. BASES PARA A COMPREENSÃO DAS DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS

Avançando mais diretamente a uma abordagem de doenças crônicas de grande prevalência no Brasil e no mundo, o INNT pretende enfrentar os mecanismos da doença de Alzheimer (Linhas de pesquisa 3.1 e 3.2), crescentemente entendida, em anos recentes, como resultante de uma disfunção sináptica relacionada à inibição da sinalização neuronal por insulina. Por essa razão, torna-se importante estudar a resistência cerebral à insulina (Linha 3.3) e a homeostase glicêmica (Linha 3.4), para revelar possíveis alvos terapêuticos que possam prevenir ou curar a DA, o diabetes e a obesidade mórbida. Dentre as doenças neurodegenerativas de alta prevalência, a doença de Parkinson é também estudada em sua forma comórbida com depressão (Linha 3.5). Finalmente, um transtorno de grande importância neuropsiquiátrica, a epilepsia do lobo temporal mesial é abordada (Linhas 3.6 e 3.7) visando a identificar seus determinantes etiopatogênicos. Os grupos de pesquisa envolvidos neste subprojeto empregam distintas abordagens e metodologias, desde a biologia molecular e a bioquímica utilizando modelos animais, até a neuroimagem de seres humanos, o que representa um conjunto bastante abrangente, capaz de produzir conhecimento o mais completo possível sobre essas doenças.

(3.1) Bases fisiopatológicas da doença de Alzheimer (Pesquisador responsável: Sergio T. Ferreira, CPF 769.550.367-34, Instituto de Bioquímica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Contexto e justificativa: Com o envelhecimento da população mundial, tanto nos países desenvolvidos quanto nos que estão em processo de desenvolvimento, a incidência de doenças neurodegenerativas, e em particular da demência, vem aumentando significativamente. A doença de Alzheimer (DA) responde por mais de 50% dos casos de demência na população acima dos 65 anos de idade. Originalmente associada à presença de placas senis e emaranhados neurofibrilares como lesões histopatológicas características nos cérebros dos pacientes, a DA vem sendo reconhecida como uma doença associada à falha sináptica. Um crescente conjunto de evidências acumuladas nos últimos 15 anos indica que oligômeros solúveis do peptídeo amiloide- β (A β O), que se acumulam em quantidades elevadas no cérebro DA, são as toxinas que impactam diretamente as sinapses levando à sua progressiva disfunção e à perda de memória na doença. Portanto, para além da compreensão detalhada da fisiopatologia da doença, elucidar os mecanismos moleculares e celulares pelos quais os oligômeros levam à disfunção sináptica poderá iluminar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e/ou preventivas para a DA.

Objetivos propostos em 2021:

Elucidar os mecanismos moleculares e celulares pelos quais oligômeros de A β levam à disfunção sináptica e à perda de memória na DA.

- 1) Investigar a possibilidade de que A β O induzam ativação microglial para um fenótipo pró-inflamatório, resultando na secreção de citocinas pró-inflamatórias que disparam vias de sinalização indutoras de inibição da plasticidade ou alterações estruturais nas sinapses.
- 2) Investigar alterações transcricionais, traducionais ou na atividade do proteassomo induzidas pelo ataque das sinapses por oligômeros de A β .

- 3) Considerando que pacientes DA apresentam significativas alterações no padrão de sono, determinar se A β Os afetam a estrutura de sono em modelos animais da DA, e se a desregulação do ciclo sono/vigília potencializa o déficit sináptico e de memória induzido pelos A β Os.

Relatório 2022-2024: Em 2022, publicamos um artigo de revisão na Nature Reviews in Neuroscience que sintetiza conceitos introduzidos pelo nosso e por outros grupos de pesquisa em relação ao papel combinando de fatores de exposição social/ambiental, biológicos e genéticos no risco e no desenvolvimento de demência. No mesmo artigo, revisamos o estado da arte da compreensão de como alterações na sinalização cerebral por insulina levam ao declínio cognitivo na doença de Alzheimer (DA), área em que nosso grupo tem feito contribuições pioneiras e internacionalmente reconhecidas e validadas. Em termos de contribuições originais no triênio 2022-2024, destacam-se aquelas em que demonstramos (1) que a atividade e localização celular do proteassoma se encontram inibidas no cérebro de pacientes acometidos pela DA, assim como em tecido cerebral humano e modelos *in vitro* e *in vivo* da doença, e que essa inibição está associada à perda de sinapses e a déficits cognitivos na DA; (2) que a tradução de RNAm (síntese proteica) neuronal, que em estudos prévios havíamos demonstrado estar inibida no cérebro DA e em modelos *in vitro* e *in vivo* da DA, pode ser recuperada pelo tratamento sistêmico com a hidroxinorcetamina, um derivado da cetamina, e que isso recupera a plasticidade sináptica e a memória em modelos murinos da DA; (3) que a administração no cérebro de um vetor viral adenoassociado carregando a sequência gênica de um anticorpo de cadeia única que reconhece especificamente uma subpopulação de oligômeros de A β (A β Os) é capaz de recuperar a plasticidade sináptica e a memória em modelos murinos da DA, apontando para uma nova e potencial estratégia terapêutica na DA.

Referências de destaque: (1) F.C. Ribeiro, D. Cozachenco, L. Heimfarth, J.T.S. Fortuna, G.B. de Freitas, J.M. de Sousa, S.V. Alves-Leon, R.E.P. Leite, C. Suemoto, L.T. Grinberg, F.G. De Felice, M.V. Lourenço, **S.T. Ferreira** (2023) Synaptic proteasome is inhibited in Alzheimer's disease models and associates with memory impairment in mice. *Commun Biol* 2023 Nov 7;6(1):1127 (2) M.C. Selles, J.T.S. Fortuna, M.C. Cercato, L.E. Santos, L. Domett, A.L.B. Bitencourt, M.F. Carraro, A.S. Souza, H. Janickova, C.V. Azevedo, H.C. Campos, J.M. de Souza, S. Alves-Leon, V.F. Prado, M.A.M Prado, A.L. Epstein, A. Salvetti, B.M. Longo, O. Arancio, W.L. Klein, A. Sebollela, F.G. De Felice, D.A. Jerusalinsky, **S.T. Ferreira ST** (2023) Neuronal expression of a single-chain variable fragment antibody against A β oligomers protects synapses and rescues memory in Alzheimer models. *Mol. Therapy* 31:409-419 | (3) F.C. Ribeiro, D. Cozachenco, E.K. Argrousi, A. Staniszewski, S. Wiebe, J.D. Calixtro, R. Soares-Neto, A. Al-Chami, F. El Sayegh, S. Bermudez, E. Arsenault, M. Cossenza, J-C. Lacaille, K. Nader, H. Sun H, F.G. De Felice, M.V. Lourenco, O. Arancio, A. Aguilar-Valles, N. Sonenberg, **S.T. Ferreira** (2024) The ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine rescues hippocampal mRNA translation, synaptic plasticity and memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 20:5398-5410.

Distinções e Premiações: (1) *Chairman* do Comitê Científico da Alzheimer's Association International Conference (AAIC), o maior congresso internacional anual sobre doença de Alzheimer e demências associadas (2022-2024); (2) Membro titular eleito da Latin American Academy of Sciences (2024); (3) Membro eleito do Conselho Diretor da American Society for Neurochemistry (ASN) (2023-2027); (4) Membro do comitê científico do congresso conjunto da International Society for Neurochemistry (ISN)/ American Society for Neurochemistry (ASN) (2024)

Destaques de divulgação para o grande público:

<https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2023/07/15/40percent-dos-casos-de-alzheimer-podem-ser-evitados-com-os-habitos-de-vida-diz-neurocirurgiao.ghtml>

<https://cbn.globo.com/programas/cbn-rio/entrevista/2024/09/04/estudo-traz-a-possibilidade-de-coibir-os-efeitos-do-alzheimer-entenda.ghtml>

<https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2024/09/04/alzheimer-cientistas-brasileiros-identificam-substancia-que-ajuda-a-fixar-a-memoria-entenda.ghtml>

<https://noticias.uol.com.br/ultimas-noticias/agencia-estado/2022/09/15/alzheimer-como-exercicios-fisicos-e-sono-ajudam-a-prevenir-a-doenca.htm>

<https://www.youtube.com/watch?v=yfIJ2MOqrgw>

<https://www.bnews.com.br/noticias/saude/estudo-feito-por-cientistas-brasileiros-descobre-substancia-que-pode-auxiliar-tratamento-contralzheimer.html>

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/6999749984515755>

(3.2) Inibição da sinalização cerebral por insulina na doença de Alzheimer (Pesquisadora responsável: Fernanda De Felice, CPF 011.624.917-01, Instituto de Bioquímica Médica, UFRJ)

Contexto e justificativa: Evidências mostram que a inflamação cerebral e a ativação de mecanismos de resposta ao estresse celular constituem as bases moleculares da sinalização insulínica prejudicada no cérebro em casos de DA e integram essa disfunção com a patologia da doença. Além disso, destacamos que a resistência à insulina é um componente importante da carga alostática e que a sobrecarga alostática pode desencadear resistência à insulina. Essa associação bidirecional entre a sinalização insulínica prejudicada e a sobrecarga alostática favorece condições médicas que aumentam o risco de DA, incluindo diabetes, obesidade, depressão e doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Além disso, a integração de fatores biológicos, sociais e de estilo de vida ao longo dos anos podem contribuir para o desenvolvimento da DA, ressaltando o potencial de intervenções sociais e de estilo de vida para preservar a saúde cerebral e prevenir ou retardar a DA.

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Investigar se a desregulação da sinalização neuronal por insulina hipocampal e cortical na doença de Alzheimer é mediada por mecanismos semelhantes aos causadores de resistência periférica à insulina no diabetes e síndrome metabólica.
- 2) Investigar se o estresse metabólico e a inflamação no hipotálamo fazem parte da fisiopatologia da doença de Alzheimer e se estão associados à desregulação metabólica periférica.
- 3) Investigar a associação entre dislipidemia e doença de Alzheimer, identificando se uma dieta rica em gordura leva ao aumento de ácidos graxos saturados (como o palmitato) no cérebro, e caracterizar vias moleculares alteradas no hipocampo que estejam associadas ao déficit cognitivo. Investigar se o palmitato induz neuropatologia semelhante à presente na doença de Alzheimer e quais os efeitos desse ácido graxo livre na sinalização neuronal por insulina.

Relatório 2022-2024:

1. Temos estudado o papel das exercinas como fatores neuroprotetores na Doença de Alzheimer. Nosso grupo tem avançado na compreensão da comunicação musculo-cérebro e compreendendo melhor como a irisina protege neurônios na doença de Alzheimer.
2. Foram realizados estudos pioneiros envolvendo a análise de biomarcadores do plasma de pacientes com demência e controles de uma coorte brasileira. Através do equipamento SIMOA, que possibilita a quantificação de moléculas em níveis femtomolares, analisamos que os níveis de pTau181 tem potencial altamente acurado de distinção clínica entre DA e outras demências e pacientes controles.

Além disso, o biomarcador pTau217 também se mostrou eficiente no diagnóstico de demência em uma coorte.

3. Correlacionando as alterações neurológicas agudas e persistente associadas a COVID-19, e a possível susceptibilidade de desenvolvimento de demências tardias, nossos resultados apoiam a hipótese de que a inflamação sistêmica possa ser um importante gatilho para as alterações neurológicas associadas a COVID-19 aguda/sub-aguda. Os níveis de Tau e IL-6 do SNC despontam como biomarcadores chaves que conectam a doença sistêmica à doença neurológica induzida pela COVID-19. Ainda, avaliamos importantes associações moleculares com a doença de Alzheimer, como os resultados de que os níveis de TNF pós-Covid estão associados a um pior desempenho de memória

Referências de destaque: (1) F.G. De Felice, R.A. Gonçalves, S.T. Ferreira (2022) Impaired insulin signalling and allostatic load in Alzheimer disease. *Nature Rev Neurosci* 23:215-230. (2) V. Bodart-Santos, L.S. Pinheiro, A.J. da Silva-Junior, R.L. Froza, R. Ahrens, R.A. Gonçalves, M.M. Andrade, Y. Chen, C.L. Alcantara, L.T. Grinberg, R.E.P. Leite, S.T. Ferreira, P.E. Fraser, F.G. De Felice (2023) Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles reveal altered synapse-related proteome and induce cognitive impairment in mice. *Alzheimer's & Dementia*. 19:5418-5436. | (3) F.G.Q. Barros-Aragão, T.P. Pinto, V.C. Carregari, N.B.S. Rezende, T.L. Pinheiro, G. Reis-de-Oliveira, M.J. Cabral-Castro, D.C. Queiroz, P.L.C. Fonseca, A.L. Gonçalves, G.R. de Freitas, F.K. Sudo, P. Mattos, F.A. Bozza, E.C. Rodrigues, R.A. Aguiar, R.S. Rodrigues, C.O. Brandão, A.S. Souza, D. Martins-de-Souza, F.G. De Felice, F. Tovar-Moll (2024) Changes in neuroinflammatory biomarkers correlate with disease severity and neuroimaging alterations in patients with COVID-19 neurological complications. *Brain Behav Immun Health*. 39:100805.eCollection

Distinções e Premiações: Nomeação para a *Canada Research Chair* de Nível 1 (*Brain Resilience*) – Governo do Canadá – 2024. Reconhecimento reservado a líderes mundiais em suas áreas de forma a refletir a importância das contribuições científicas de pesquisadores para o avanço do diagnóstico e tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer.

Destaques na divulgação para o grande público:

<https://globoplay.globo.com/v/12627712/> - Globo Repórter (TV Globo – 24/05/2024) – Tema “Mexa-se: atividade física, corpo e mente” e papel neuroprotetor da irisina, principalmente nos pacientes idosos, e sua relação com a prática de exercício físico e a Doença de Alzheimer.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/9646923479627457>

(3.3) Fatores ambientais e resistência cerebral à insulina (Pesquisador responsável: Luis V. Portela, CPF 260.778.920-68, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Contexto e justificativa: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das principais causas de mortalidade e sequelas neuropsiquiátricas no Brasil e no mundo. A sepse também se destaca como um fator relevante para a alta mortalidade pós-TCE e em outras patologias críticas. Apesar disso, as ferramentas clínicas disponíveis para predição e monitoramento do manejo do TCE e da sepse permanecem insuficientes, evidenciando a necessidade de maior integração entre estudos clínicos e pré-clínicos. Essa integração visa identificar novos biomarcadores, elucidar mecanismos fisiopatológicos e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes. Estudos, incluindo os conduzidos por nosso grupo, têm investigado

biomarcadores clássicos, como as proteínas S100B e GFAP, no contexto do TCE. Embora promissores, esses biomarcadores enfrentam limitações significativas, como baixa especificidade e influência de fontes extracerebrais. Nesse cenário, a construção de painéis integrados de biomarcadores, que englobem alvos mecanísticos diversificados e reflitam sua influência nos desfechos clínicos e neurológicos, emerge como uma abordagem promissora. Em particular, a análise de assinaturas neuroenergéticas, neurotróficas e neuroinflamatórias, aliada à avaliação de derivados de purinas (guanina e adenina) em fluidos biológicos, oferece uma perspectiva multifuncional para a identificação de biomarcadores. Essa estratégia é igualmente relevante em pacientes com sepse, onde escores clínicos, como SOFA, e respostas a terapias farmacológicas ou de oxigenoterapia frequentemente não se correlacionam diretamente com desfechos críticos, como a mortalidade. Outro aspecto central é a compreensão das associações entre endofenótipos, biomarcadores e desfechos clínicos e neurológicos. Nesse sentido, nossos esforços estão direcionados para investigar os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no TCE e na sepse, bem como para identificar biomarcadores mais precisos, capazes de prover prognósticos e respostas terapêuticas. Essa abordagem integrada amplia o entendimento das complexidades mecanísticas dessas condições e oferece perspectivas inovadoras para o desenvolvimento de ferramentas clínicas mais eficazes.

Objetivos propostos em 2021: O foco central do trabalho consiste em identificar mecanismos associados a desfechos desfavoráveis em estudos pré-clínicos e clínicos de TCE e sepse. Os objetivos mais específicos são os seguintes.

- 1) Caracterizar a concentração de derivados de purinas no líquido de pacientes com TCE grave e identificar biomarcadores associados à mortalidade e aos desfechos funcionais de longo prazo. Avaliar seu valor preditivo e estabelecer sua relevância na fisiopatologia do TCE.
- 2) Avaliar o papel da função mitocondrial, particularmente no Complexo I, na regulação do metabolismo do lactato durante a sepse. Explorar a relação entre disfunção mitocondrial, resposta imunológica e hiperlactatemia para desenvolver biomarcadores prognósticos aprimorados para os desfechos da sepse.
- 3) Criar painéis integrados de biomarcadores que incluam assinaturas neuroquímicas, metabólicas e inflamatórias, como GFAP, NfL e lactato, para aumentar a precisão preditiva de desfechos clínicos e neurológicos em pacientes com TCE e sepse.
- 4) Otimizar modelos pré-clínicos para melhor simular as condições do TCE humano e acelerar a tradução de terapias neuroprotetoras para o cenário clínico.
- 5) Analisar os perfis temporais de biomarcadores como NfL e t-Tau durante as fases subaguda e crônica do TCE para compreender seus papéis na neurodegeneração contínua e na recuperação. Isso contribuirá para estratégias de monitoramento de longo prazo e intervenções terapêuticas em pacientes.

Relatório 2022-2024: Entre os avanços conseguidos no período, podemos ressaltar: (1) demonstramos pela primeira vez em pacientes submetidos a trauma cranioencefálico grave que os níveis de derivados de ATP e GTP no líquido são biomarcadores de desfechos neurológicos de curto e longo-prazo; (2) Ampliamos as colaborações para estudos clínicos em trauma crânio-encefálico e sepse através de parcerias com hospitais públicos e de referência no sul do Brasil; (3) Demonstramos que a prática de alto e baixo volume de exercício físico constrói reservas neurobiológicas cerebrais que sustentam a recuperação neurofuncional 30 dias após um trauma cerebral grave em camundongos; e (4) Sedimentamos as colaborações e a participação do grupo junto ao consórcio “International Initiative for Traumatic Brain Injury Research – INTBIR” o que tem facilitado a troca de experiências e o intercâmbio de alunos; (5) questionamos o papel dos níveis de lactato sanguíneo com um indicador de capacidade perfusional de pacientes internados em unidade de terapia intensiva com sepse, e propomos a medida da respirometria mitocondrial com um biomarcador clínico na sepse.

Referências de destaque: (1) N.R. Strogulski, M.A. Stefani, A.E. Böhmer, G. Hansel, M.S. Rodolphi, A. Kopczyński, V.G. de Oliveira, E.T. Stefani, J.V. Portela, A.P. Schmidt, J.P. Oses, D.H. Smith, **L.V. Portela.** (2022)

Cerebrospinal fluid purinomics as a biomarker approach to predict outcome after severe traumatic brain injury. *J Neurochem* doi: 10.1111/jnc.15590; **(2)** I. Lisi, F. Moro, E. Mazzone, N. Marklund, F. Pischiutta, F. Kobeissy, X. Mao, F. Corrigan, A. Helmy, F. Nasrallah, V. Di Pietro, L.B. Ngwenya, **L.V. Portela**, B.D. Semple, A.L.C. Schneider, R. Diaz Arrastia, D.K. Menon, D.H. Smith, C. Wellington, D.J. Loane, K. Wang, E.R. Zanier (2024) InTBIR fundamental and translational working group. Exploiting blood-based biomarkers to align preclinical models with human traumatic brain injury. *Brain* doi: 10.1093/brain/awae350; **(3)** W.L. Nedel, **L.V. Portela**. Lactate levels in sepsis: don't forget the mitochondria. *Intensive Care Med* doi: 10.1007/s00134-024-07475-8.

Distinções e Premiações: Prêmio Melhor Dissertação 2023, PPG Bioquímica UFRGS: Afonso Kopzcynski de Carvalho. Prêmio Prof^a. Elena Aida Bernard (<https://www.ufrgs.br/ppgbioq/conheca-o-vencedor-do-premio-professora-elena-aida-bernard-de-melhor-dissertacao-de-2023/>)

Destaques na divulgação para o grande público: Instagram do Laboratório de Neurotrauma e Biomarcadores (www.instagram.com/neurotrauma/)

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/1044603525620701>

(3.4) Regulação central do balanço energético e da homeostase glicêmica (Pesquisador responsável: José Donato Jr., CPF 264.588.638-88, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo)

Contexto e justificativa: A obesidade e o diabetes mellitus tornaram-se epidemias mundiais. Estas doenças aumentam a incidência de problemas cardiovasculares, alguns tipos de câncer e diversos distúrbios que comprometem significativamente a qualidade e a expectativa de vida, e produzem elevados custos sociais e para o sistema nacional de saúde. Apesar da importância da obesidade, os tratamentos são limitados e com pouca eficácia em longo prazo. No que se refere ao diabetes, embora as terapias atuais consigam controlar a glicemia dos pacientes, a mortalidade e a morbidade ainda são elevadas. Assim, torna-se essencial o conhecimento de novas vias moleculares que possam ser alvos mais eficazes de fármacos no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus. Estudos recentes têm apontado vias neurais específicas que podem ser manipuladas a fim de tratar eficientemente a obesidade e o diabetes mellitus. Essas vias envolvem neurônios sensíveis ao hormônio leptina e que são capazes de regular a ingestão alimentar, o gasto energético, aspectos hedônicos da alimentação, a produção hepática de glicose e o controle sistêmico da glicemia. Temos concentrado esforços em elucidar mecanismos com potencial de tornarem-se novas vias terapêuticas no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus.

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Identificar potenciais vias terapêuticas para o tratamento da obesidade e do diabetes mellitus:
 - 1.1) Investigar a participação da proteína intracelular SOCS3 na predisposição à obesidade e na resistência à insulina induzida pela dieta ou durante o envelhecimento;
 - 1.2) Estudar o potencial de antagonistas da prolactina como drogas no tratamento da obesidade e do diabetes;
2. Esclarecer os mecanismos neurofisiológicos da ação da leptina:
 - 2.1) Compreender a importância da resistência à leptina como causa da obesidade e do diabetes mellitus;
 - 2.2) Investigar possíveis efeitos colaterais de condições que aumentam a sensibilidade à leptina;
 - 2.3) Estudar as consequências da falta de sinalização por leptina durante o período de desenvolvimento do sistema nervoso.

Relatório 2022-2024: Nos últimos anos, nosso grupo tem focado em estudos que investigam diversos hormônios que agem no sistema nervoso central para regular o metabolismo, incluindo a leptina e mais recentemente o hormônio do crescimento (GH). Em relação ao GH, nosso grupo de pesquisa tem demonstrado que existem diversas populações neurais que expressam o receptor de GH (GHR) e a ablação do GHR nessas células causa marcantes consequências no metabolismo, comportamento e aspectos cognitivos. Dessa forma, o GH pode ser considerado “um novo” fator que influencia redes neurais envolvidas com múltiplas funções, particularmente relacionadas ao controle do metabolismo energético e glicêmico.

Referências de destaque: (1) M.R. Tavares, W.O. Santos, A.G. Amaral, E.O. List, J.J. Kopchick, G.A. Alves, R. Frazao, J.D.M. dos Santos, A.G. Cruz, J.P. Camporez, **J. Donato Jr.** Growth hormone receptor in VGLUT2 or Sim1 cells regulates glycemia and insulin sensitivity. (2024) *Proc Natl Acad Sci (PNAS)* 121:e2407225121; (2) **J. Donato Jr.** (2023) Programming of metabolism by adipokines during development. *Nature Rev Endocrinol* 9:385-397.

Distinções e Premiações: Pesquisadores mais influentes do mundo em 2021 - Categoria: Impacto no ano de 2021 (Elsevier BV, Stanford University)

Destaques na divulgação para o grande público:

<https://revistapesquisa.fapesp.br/hormonios-maternos-afetam-areas-cerebrais-que-controlam-a-fome-e-a-saciedade-no-feto/>

<https://revistapesquisa.fapesp.br/es/un-equilibrio-delicado-2/>

<https://agencia.fapesp.br/hormonio-do-crescimento-tambem-tem-efeito-na-regulacao-da-ansiedade-em-grupo-especifico-de-neuronios/50455>

<https://www.youtube.com/watch?v=3YLDGcM4oc0>

<https://www.youtube.com/watch?v=3YLDGcM4oc0>

<https://www.youtube.com/watch?v=LAi8Wvdc0Jo>

<https://agencia.fapesp.br/carencia-ou-excesso-de-alimentos-no-inicio-da-vida-pode-levar-a-doencas-metabolicas-na-fase-adulta/41851>

<https://namidia.fapesp.br/pesquisadores-da-usp-identificam-relacao-entre-gh-e-reducao-da-ansiedade/573800>

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/0230773470450062>

(3.5) Transtornos dos núcleos da base (Claudio Da Cunha, CPF 269.236.371-04, Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná)

Contexto e justificativa: Disfunções dos núcleos da base ou de sua modulação dopaminérgica estão implicadas em várias doenças neuropsiquiátricas, entre elas a doença de Parkinson com comorbidade de depressão (DP/D). A dopamina exerce um papel chave na motivação e na seleção de ações motoras. Modelos da DP em ratos (e.g., infusão de MPTP ou 6-hidroxidopamina na parte compacta da substância negra, SNC) mimetizam o quadro depressivo associado à DP. Recentemente, mostramos que ratos tratados com MPTP apresentam déficits de aprendizagem motivada por estímulos aversivos, mas não por estímulos apetitivos. A compreensão do papel dos núcleos da base na aprendizagem, seleção e desempenho de ações motivadas é crítica para formular novas estratégias de tratamento dos transtornos dos núcleos da base. Com esse objetivo, estudamos respostas emocionais de vocalização ultrassônica e a liberação fásica de dopamina frente a estímulos apetitivos e aversivos no modelo do MPTP, e testamos as hipóteses de que os neurônios do corpo estriado dorsal codificam (iniciam) ações de partes específicas do corpo direcionadas a um objeto

("body-part go cells") e neurônios do estriado ventral iniciam ações de aproximação a um lugar específico ("place-to-go cells").

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Testar a hipótese de que existem *body-part go cells* no estriado dorsolateral (EDL) de roedores.
- 2) Testar a hipótese de que existem *place-to-go cells* no núcleo acumbente (NAc) de roedores.
- 3) Estudar a liberação fásica de dopamina durante a emissão de respostas de vocalização ultrassônica em ratos tratados com MPTP frente a estímulos apetitivos ou aversivos.
- 4) Realizar estudos pré-clínicos sobre a eficácia e mecanismos de ação de drogas com potencial terapêutico para o tratamento da DP/D, avaliando a reversão/normalização de:
 - 4.1) Anedonia no teste de preferência de sacarose.
 - 4.2) Desespero comportamental no teste de natação forçada.
 - 4.3) Vocalizações ultrassônicas de alta frequência frente a estímulos apetitivos.
 - 4.4) Ritmo circadiano da atividade locomotora de ratos com parkinsonismo e comportamento tipo depressivo.
 - 4.5) Neurogênese hipocampal em ratos com parkinsonismo e comportamento tipo depressivo.

Relatório 2022-2024: Por meio de registros eletrofisiológicos individuais (*single unit recording*) refutamos a hipótese de que neurônios do núcleo acumbente (NAc) sejam "place-to-go cells"; por outro lado mostramos como eles podem controlar o vigor de respostas de busca por uma recompensa. Também demonstramos que, além de benzodiazepinas e neuroesteroides, antagonistas muscarínicos bloqueiam comportamentos típicos de respostas a recompensas naturais (vocalizações de 50 kHz) em ratos tratados com cocaína. Mostramos que as vocalizações ultrassônicas de filhotes não predizem as vocalizações de ratos adultos em resposta à cocaína, mas sim indicam um estado de menor ansiedade na idade adulta. Mostramos ainda que a exposição crônica ao álcool em ratos adolescentes altera a resposta de neurônios do córtex pré-frontal a estímulos condicionados pareados com etanol. Por fim, mostramos que o metilfenidato (ritalina), usado de forma abusiva para melhorar a aprendizagem, não melhorou a memória ou aprendizagem em animais de laboratório, mas aumentou a motivação, sugerindo que usuários de ritalina têm melhor desempenho escolar devido a maior motivação, e não a um aumento cognitivo.

Referências de destaque: (1) T.S.C. Saldanha, W.N. Sanchez, P. Palombo, F.C. Cruz, J.C.F. Galduróz, R.K.W. Schwarting, R. Andreatini, **C. Da Cunha**, J.A. Pochapski (2024) Biperiden reverses the increase in 50-kHz ultrasonic vocalizations but not the increase in locomotor activity induced by cocaine. *Behav Brain Res.* 461:11484. (2) D. Levick, A.H. Sugi, M. Aguilar-Rivera, J.A. Pochapski, G. Baltazar, L.N. Pulido, C.A. Villas-Boas, R. Fuentes-Flores, S.M. Nicola, **C. Da Cunha** (2023) Nucleus accumbens shell neurons encode the kinematics of reward approach locomotion. *Neurosci* 524:181. (3) L.N. Pulido, J.A. Pochapski, A.H. Sugi, J.Y. Esaki, J.L. Stresse, W. Sanchez, R. Fuentes-Flores, **C. Da Cunha** (2022) Pre-clinical evidence that methylphenidate increases motivation and/or reward preference to search for high value rewards. *Behav Brain Res.* 437:114065.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/6408257624509628>

(3.6) Mecanismos subjacentes à epileptogênese e antiepileptogênese e métodos em neuroengenharia para neuroreabilitação e caracterização de padrões neuroeletrofisiológicos (Pesquisador responsável: Esper Cavalheiro, CPF: 763.105.668-49, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo)

Contexto e Justificativa: Uma abordagem multidisciplinar, com a aplicação de técnicas computacionais multivariadas e não-lineares, fornece uma melhor caracterização de dinâmicas e padrões eletrofisiológicos associados a diferentes condições neurológicas, em diferentes níveis – da modelagem de circuitos hipocampais à neuromodulação em pacientes com prejuízos motores, otimizando a reabilitação sensório-motora. Os estudos sumariados aqui demonstram o progresso significativo na compreensão dos mecanismos subjacentes a diversos distúrbios neurológicos. A combinação de abordagens experimentais, computacionais e clínicas oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, dentre as quais destacamos:

(i) Caracterização, modelagem e supressão da dinâmica não-linear em padrões epileptiformes: a epilepsia é uma condição neurológica complexa caracterizada por crises convulsivas recorrentes, a partir, principalmente da hiperexcitação e hipersincronização de certos circuitos neurais. A investigação de mecanismos subjacentes à atividade epileptiforme, combinando modelagem computacional e análise de dados traz vantagens no manejo e avaliação sobre novos métodos para supressão de crises epiléticas e apontamento de novas terapias. A aplicação de modelos auto-regressivos (AR) para descrever e controlar a atividade epileptiforme, usando dados eletrofisiológicos reais, aponta para novos modelos que representam a dinâmica das crises e mostram a possibilidade de supressão eficazmente da atividade epileptiforme. Do mesmo modo, a utilização de técnicas como mapas de Poincaré e análise quantitativa de recorrência (RQA), tornam possível a descrição de dinâmicas caóticas e estocásticas subjacentes à padrões epileptiformes.

(ii) Neuromodulação para recuperação funcional sensório-motora: A lesão medular representa um desafio significativo para a neurologia e neurociência. Novas técnicas de neuroestimulação, como LION (Laparoscopic Implantation Of Neuroprothesis) vêm mostrando grande impacto na restauração de funções motoras, sensoriais e autonômicas em pacientes com lesão medular crônica. Além disso, protocolos, baseados na autorregulação fisiológica, mostram-se promissores para otimizar os tratamentos de reabilitação sensoriomotora de pessoas com deficiências. Os mecanismos subjacentes a essa recuperação, incluindo neuroplasticidade e modulação autonômica, estão sendo ativamente investigados.

(iii) Disfunção dopaminérgica e comportamental: A disfunção dopaminérgica está associada a uma variedade de distúrbios neurológicos, como TDAH, Parkinson entre outros. A caracterização eletrofisiológica sobre a sincronização neuronal durante comportamentos estereotipados, fornece uma nova vertente para a compreensão de mecanismos e tratamento dessas condições neurológicas.

(iv) Modelagem circuitos neurais para ensino de neurociência: Modelos computacionais simplificados sobre a formação hipocampal oferecem uma plataforma promissora para explorar a dinâmica neural e facilitar o ensino de neurociência.

Objetivos propostos em 2021:

- Utilizar modelos computacionais e técnicas de análise de dados para descrever os padrões complexos da atividade cerebral durante as crises epiléticas.
- Avaliar possíveis novos marcadores capazes de prever a ocorrência de crises e auxiliar no diagnóstico.
- Otimizar técnicas de neuroestimulação, como o LION, para promover a recuperação funcional em pacientes com lesão medular.
- Investigar os processos cerebrais que permitem a recuperação funcional após lesão, como a formação de novas conexões sinápticas e a reorganização de circuitos neurais.
- Criar programas de reabilitação mais eficazes, combinando neuroestimulação com outras terapias, como a fisioterapia e a terapia ocupacional.
- Criar e aprimorar ferramentas de análise de dados e modelagem computacional para o estudo do sistema nervoso.
- Desenvolver estratégias para traduzir os achados da pesquisa básica para aplicações clínicas, como o desenvolvimento de novas terapias e dispositivos médicos.

Relatório 2019-2021: Os principais achados nesse período podem ser assim resumidos:

1. O uso de modelos computacionais simplificados demonstra ser uma ferramenta eficaz para ensinar e compreender as complexas interconexões do hipocampo. 2. A implantação laparoscópica de neuropróteses (LION) mostra-se promissora na restauração de funções motoras e sensoriais em pacientes com lesão medular. 3. A disfunção dopaminérgica leva à dessincronização neuronal e à perda de flexibilidade comportamental, sugerindo um papel crucial da sincronia neuronal na organização do comportamento. 4. Modelos computacionais auto-regressivos permitem prever e controlar a atividade epileptiforme, abrindo caminho para terapias personalizadas. 5. A atividade epileptiforme interictal e ictal apresenta dinâmicas distintas, com a primeira relacionada ao caos e a segunda a padrões periódicos, indicando diferentes mecanismos subjacentes.

Referências de destaque: (1). R.L. Marques Dantas, D.N. Vilela, M.C. Melo, G. Fernandes, N. Lemos, J. Faber (2024) Neurostimulation on lumbosacral nerves as a new treatment for spinal cord injury impairments and its impact on cortical activity: a narrative review. *Front. Hum. Neurosci.* 18:1478423. doi: 10.3389/fnhum.2024.1478423; (2) Z. Fesenko, M. Ptukha, M.M. da Silva, R. S. Marques de Carvalho, V. Tsytsarev, R.R. Gainetdinov, J. Faber, A.B. Volnova (2024) Electrophysiological and Behavioral Markers of Hyperdopaminergia in DAT-KO Rats. *Biomedicines* 12: 2114. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092114>. (3) J.A.F. Brogin, J. Faber, S.Z. Reyes-Garcia, E. Cavalheiro, D.D. Bueno (2024). Epileptic seizure suppression: A computational approach for identification and control using real data. *PLOS ONE*, 19(2), e0298762.

Destaques na divulgação para o grande público: Realização anual da Escola Latinoamericana de Verão em Epilepsia.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/9867636928092492>
<http://lattes.cnpq.br/7024428296425939>

(3.7) Estudo multimodal e integrado de alterações em neuroimagem e vias moleculares relacionadas aos distúrbios de memória em modelos animais de epilepsia do lobo temporal mesial (Pesquisador responsável: Fernando Cendes, CPF 279.086.661-91, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas)

Contexto e justificativa: Como mencionado acima, as epilepsias afetam aproximadamente 1-2% da população mundial, sendo a epilepsia do lobo temporal mesial o subtipo mais frequente. A ELTM frequentemente se associa a lesões estruturais na porção mesial do lobo temporal, sobretudo a esclerose hipocampal (EH), o que leva a disfunções de memória verbal e espacial em um grande número de pacientes. Ferramentas multimodais de neuroimagem associadas a estudos neuropsicológicos / comportamentais contribuem cada vez mais para a melhor compreensão da ELTM em geral e, especificamente, do comprometimento dos processos cognitivos dependentes de estruturas límbicas. Entretanto, seguem incompletos: (i) o conhecimento acerca da evolução temporal do comprometimento cognitivo observado na ELTM; (ii) os mecanismos moleculares responsáveis por estas alterações; (iii) a extensão dos circuitos neurais comprometidos na ELTM; e (iv) os mecanismos pelos quais drogas antiepilépticas podem modificar o desempenho cognitivo na ELTM. Desta forma, estudos longitudinais de neuroimagem em modelos animais de ELTM, associados à investigação de mecanismos moleculares envolvidos nas alterações da função do sistema nervoso, empregando-se ferramentas que geram grande volume de informação biológica e de maneira integrada, podem trazer informações relevantes na compreensão destes mecanismos, permitindo o desenvolvimento de melhores opções terapêuticas para esses pacientes.

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Explorar os mecanismos moleculares envolvidos no comprometimento da função das estruturas mesiais temporais em diferentes modelos animais de ELTM.
- 2) Correlacionar o desempenho em testes comportamentais e de memória com alterações funcionais e estruturais detectadas por diferentes técnicas de imagem de ressonância magnética (RM) quantitativas.
- 3) Investigar os processos biológicos alterados em diferentes componentes do sistema hipocampal através da análise global do epigenoma, transcriptoma, proteoma e metaboloma de tecido obtido das estruturas límbicas de diferentes modelos animais de ELTM.
- 4) Investigar o efeito de intervenção farmacológica sobre os processos biológicos identificados como envolvidos no comprometimento da função do sistema límbico em modelos animais de ELTM.

Relatório 2022-2024: Comparamos as assinaturas proteômicas da lesão hipocampal induzida em três diferentes modelos animais de epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal (ELTM+EH): o modelo de pilocarpina sistêmica (PILO), o modelo de ácido cáínico intracerebroventricular (KA) e o modelo de estimulação da via perfurante (PPS) utilizando proteômica *shotgun*. Também comparamos os proteomas obtidos nos modelos animais com os do GD de pacientes com ELTM+EH farmacorresistente. Observamos que cada modelo animal apresenta perfis específicos de alterações proteômicas. O modelo PILO mostrou respostas predominantemente relacionadas ao desequilíbrio excitatório neuronal. O modelo KA revelou alterações principalmente na atividade sináptica. O modelo PPS apresentou anormalidades no metabolismo e estresse oxidativo. Identificamos vias biológicas comuns enriquecidas em todos os três modelos, como inflamação e resposta imune, que também foram observadas no tecido dos pacientes. Nossos resultados indicam que cada modelo tem seu próprio conjunto de respostas biológicas que levam à epilepsia. Assim, parece que apenas usando uma combinação dos três modelos pode-se replicar mais de perto os mecanismos subjacentes ao ELTM + HS visto em pacientes.

Referências de destaque: (1). A.M. Canto, A.B. Godoi, A.H.B. Matos, J.C. Geraldis, F. Rogerio, M.K.M. Alvim, C.L. Yasuda, E. Ghizoni, H. Tedeschi, D.F.T. Veiga, B. Henning, W. Souza, C.S. Rocha, A.S. Vieira, E.V. Dias, B.S. Carvalho, R. Gilioli, A.B. Arul, R.A.S. Robinson, **F. Cendes**, I. Lopes-Cendes. Benchmarking the proteomic profile of animal models of mesial temporal epilepsy (2022) *Ann Clin Transl Neurol.* 9:454-467. **(2)** S.H. Avansini, F. Puppo, J.W. Adams, A.S. Vieira, A.C. Coan, F. Rogerio, F.R. Torres, P.A.O.R. Araújo, M. Martin, M.A. Montenegro, C.L. Yasuda, H. Tedeschi, E. Ghizoni, A.F.E.C. França, M.K.M. Alvim, M.C. Athié, C.S. Rocha, V.S. Almeida, E.V. Dias, L. Delay, E. Molina, T.L. Yaksh, **F. Cendes**, I. Lopes Cendes, A.R. Muotri (2022) Junctional instability in neuroepithelium and network hyperexcitability in a focal cortical dysplasia human model. *Brain.* 145:1962-1977.

Distinções e Premiações: Prêmio Cesare Lombroso, pelo trabalho “Enlarged Parivascular Spaces in the Basal Ganglia in Epilepsy” no 40º Congresso da Liga Brasileira de Epilepsia 05 a 08 de junho de 2024 em Curitiba (trabalho “Enlarged Parivascular Spaces in the Basal Ganglia in Epilepsy”. Autores Ben Sinclair, Clarissa Yasuda, John-paul Nicolo, Brunno de Campos, Lucas Scardua, Marina Alvim, Terence O’Brien, Meng Law, Patrick Kwan e Fernando Cendes.

Pesquisadora Pós-Doc Dra. Amanda Morato do Canto recebeu menção honrosa na segunda edição do Prêmio Gilberto B. Domont, que reconhece a excelência científica de jovens pesquisadores que atuam no Brasil na área de proteômica durante o 6º BrPROT (2024)

Fernando Cendes recebeu o Lombroso Lecturer Award – American Epilepsy Society, 05 de dezembro de 2022: “The Lombroso Lecture is given each year to a clinician or scientist who is considered to be an outstanding investigator in the field of epilepsy research.”

Destaques na divulgação para o grande público: Agência FAPESP: <https://agencia.fapesp.br/maior-estudo-sobre-epilepsia-do-mundo-revela-arquitetura-genetica-da-doenca-e-indica-novas-terapias/44960>

Agência FAPESP: <https://agencia.fapesp.br/ampliar-genomica-em-politica-publica-exige-maior-conscientizacao-capacitacao-profissional-e-investimento/53711>

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/4754944655427183>

4. NOVAS PROPOSTAS PARA A CLÍNICA DE DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS

Este último subprojeto chega mais perto do diagnóstico e das terapias, seja prospectando drogas com possibilidades terapêuticas para as epilepsias (Linha 4.1), alternativas para o tratamento de transtornos psiquiátricos complexos, como a esquizofrenia, com base na reprogramação de células-tronco de pluripotência induzida (Linha 4.2), o estudo das bases neurais da emocionalidade e comportamento social humano, com implicações para o entendimento de transtornos neuropsiquiátricos, notadamente as sociopatias (Linha 4.3), e o desenvolvimento de biomarcadores para o diagnóstico precoce de demências (Linha 4.4). Neste caso, o INNT estabelece uma ponte com a prática hospitalar, mediante um convênio com a Rede D'Or de Hospitais, no Rio de Janeiro, que já utiliza protocolos provenientes de nossas linhas de pesquisa. O desenvolvimento dessa linha de ação, evidentemente, possibilitará, também, a chegada destas inovações ao Sistema Único de Saúde (SUS), beneficiando boa parte da população brasileira.

(4.1) Aspectos translacionais dos mecanismos não-sinápticos nas epilepsias (Pesquisador responsável: Antonio-Carlos Guimarães Almeida, CPF 485.400.136-49, Departamento de Engenharia de Biosistemas da Universidade Federal de São João del Rey)

Contexto e justificativa: O substrato iônico em que está imersa a circuitaria sináptica é constituído pela rede glial, a matriz extracelular e a solução iônica extracelular. A homeostase iônica é regulada por mecanismos não-sinápticos, tais como cotransportadores, trocadores de íons e bombas eletrogênicas, presentes nas membranas neuronais e gliais. A matriz extracelular, por conter em sua estrutura uma plêiade de sítios negativos, também exerce papel regulador sobre os cátions. Alterações nesses mecanismos podem resultar em modificações transitórias na composição iônica extracelular, modulando as atividades da circuitaria sináptica e resultando em paroxismos que podem levar à instalação de condições favoráveis a crises epilépticas recorrentes e até mesmo à morte súbita. A complexidade da dinâmica não-linear dos processos envolvidos torna essencial utilizar a simulação computacional para analisar e propor medidas experimentais. Esse tipo de abordagem é altamente promissor no estudo das epilepsias refratárias aos medicamentos disponíveis. Conjectura-se que a identificação de estratégias de interferência sobre a homeostase iônica possa oferecer grandes chances para o reequilíbrio da homeostase iônica. Com esse tipo de investigação, pretende-se o restabelecimento da atividade normal da rede neuronal, favorecendo o curso do desenvolvimento cerebral.

Objetivos propostos em 2021:

O foco desta linha de pesquisa consiste em identificar a dinâmica complexa da homeostase iônica durante a instalação e o estabelecimento das crises epilépticas, visando estratégias para a prevenção e supressão das epilepsias refratárias aos medicamentos disponíveis.

- 1) Investigar alterações na expressão e função de mecanismos não-sinápticos envolvidos no controle da homeostase iônica, tais como enzimas co-transportadoras (NKCC, KCC), trocadores (Na/H, Na/HCO₃), e a bomba Na-K/ATPase, nos diferentes modelos experimentais de epilepsia e em situações potencialmente capazes de desencadear eventos trágicos (morte súbita);
- 2) Investigar o efeito dessas alterações sobre a homeostase iônica nas diferentes situações experimentais;

- 3) Identificar alvos anti-epileptogênicos ou de sincronismos anômalos, em particular, alvos não-sinápticos;
- 4) Aprimorar os modelos computacionais já desenvolvidos pretendendo entender e prever alterações da homeostase iônica associadas a cada evento

Relatório 2022-2024: Mostramos a plasticidade não-sináptica no curso da instalação da DP a partir de modelo experimental de lesões induzidas por 6-OHDA no estriado. Embora não tenham sido observadas alterações na expressão de cotransportadores de cátion-cloreto e Na^+/K^+ -ATPase, observou-se reatividade astrocítica nas regiões lesionadas e adjacentes do nigroestriatal. Além disso, a degeneração dopaminérgica causada por 6-OHDA é seguida por alterações na expressão de conexina-36. Mostramos, ainda, que o “status epilepticus” induz alterações de lesão na expressão de KCC2 e $\alpha 1\text{-Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, significando intensa alteração na regulação do cloreto no complexo amigdalóide. Essas alterações podem contribuir para a disfunção cardiorrespiratória que leva à morte súbita. Revelamos que tanto o metabolismo lipídico quanto o energético estão particularmente envolvidos em mudanças no metabolismo cardíaco na DP. Esses resultados fornecem “insights” sobre assinaturas metabólicas cardíacas na DP e indicam alvos potenciais para investigação posterior.

Referências de destaque: (1) V. Silva Da Fonsêca, V.C. Gonçalves, M.A. Izidoro; **A.C.G. Almeida**; L.A. Fonseca, F. Scorza, J. Finsterer, C.A. Scorza (2023) Parkinson’s Disease and the heart: Studying cardiac metabolism in the 6-Hydroxydopamine model. *Int J Molec Sci* 24:12202 | (2) D.B. Victorino, J. Faber, D.J.L.L. Pinheiro, F.A. Scorza; **A.C.G. Almeida**, A.C.S. Costa, C.A. Scorza (2022) Toward the identification of neurophysiological biomarkers for Alzheimer’s Disease in Down Syndrome: A potential role for cross-frequency phase-amplitude coupling analysis. *Aging and Disease* 14:428-449.

Destaques na divulgação ao grande público: (1) <https://www1.folha.uol.com.br/colunas/papo-de-resposta/2024/10/propolis-e-tratamento-complementar-promissor-para-parkinson.shtml>;
 (2) <https://diplomatique.org.br/os-agrotoxicos-os-peixes-e-o-cerebro/>
 (3) <https://revistaforum.com.br/debates/2024/9/25/contaminacao-das-aguas-cerebro-por-fulvio-alexandre-scorza-166233.html>
 (4) <https://www.cartacapital.com.br/politica/veneno-a-mesa/>

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/2815105916715425>

(4.2) Mecanismos fisiopatológicos e novos tratamentos para esquizofrenia a partir de reprogramação celular (Pesquisador responsável: Stevens Rehen, CPF 025.873.817-03, Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ e Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino do Rio de Janeiro)

Contexto e justificativa: A esquizofrenia é um distúrbio do neurodesenvolvimento que acomete 1% da população mundial, abrangendo sintomas cognitivos (déficits na atenção, memória ou planejamento), positivos (alucinações e delírios) e negativos (inabilidades na fala ou na expressão de emoções), que podem aparecer de forma isolada ou combinada. A esquizofrenia se encontra entre as dez maiores causas de incapacidade em todo o mundo. No Brasil, impõe gastos diretos ao SUS em torno de 200 milhões de reais por ano e custos indiretos incalculáveis, uma vez que afeta familiares e indivíduos no auge de sua vida produtiva. Atualmente, não há tratamentos que modifiquem a história natural deste transtorno mental (*tratamentos modificadores de doença*). Células-tronco de pluripotência induzida (iPS) são um excelente modelo para estudar doenças do neurodesenvolvimento, incluindo a esquizofrenia. Recentemente, nosso

laboratório obteve êxito na geração de células iPS de controles e pacientes com esquizofrenia, na diferenciação destas células em progenitores neurais e neurônios pós-mitóticos, e na utilização destas células em estudos fenotípicos relacionados ao metabolismo do oxigênio e das defesas celulares antioxidantes e de alterações nos níveis de zinco e potássio. Culturas tridimensionais de organoides cerebrais (minicérebros) recapitulam o desenvolvimento normal e anormal do cérebro humano, de modo a facilitar o estudo de doenças do sistema nervoso central. Na presente proposta, avançamos na caracterização de fenótipos moleculares e celulares associados à esquizofrenia, na análise proteômica de vários tipos celulares e na identificação de diferentes perfis fisiológicos das células derivadas de iPSCs de pacientes com esquizofrenia em relação a controles saudáveis em modelos *in vivo*.

Objetivos propostos em 2021: O foco consiste em estabelecer uma plataforma translacional para o estudo de mecanismos fisiopatológicos e o desenvolvimento de *tratamentos modificadores de doença* para esquizofrenia, através da caracterização de organoides cerebrais humanos diferenciados a partir de células-tronco de pluripotência induzida (iPS), combinada a técnicas de biologia molecular e varredura de alto conteúdo (*high content screening*).

O projeto contemplará:

- 1) expansão do banco de células iPS de pacientes esquizofrênicos e controles, a partir de amostras da pele e urina, para a geração de culturas de neurônios e organoides cerebrais humanos;
- 2) comparação de características morfológicas, estruturais (organização de regiões cerebrais) e de neurodesenvolvimento em minicérebros derivados de células obtidas de pacientes com esquizofrenia e controles;
- 3) investigação citogenética e estudos de proteômica para a identificação de vias moleculares específicas associadas à esquizofrenia em minicérebros;
- 4) identificação de fenótipos celulares associados à esquizofrenia que possam ser utilizados em plataforma de triagem de alto conteúdo para o desenvolvimento de novos tratamentos que revertam o(s) fenótipo(s) identificado(s).

Relatório 2022-2024: Após o cumprimento dos objetivos 1 e 2 no relatório anterior (2019-2021), demos sequência aos demais objetivos e observamos que:

- Células-tronco neurais derivadas de iPSCs de pacientes com esquizofrenia (NSCs SZ) apresentam maior consumo de oxigênio que NSCs de controles saudáveis (CTRL);
- Análise proteômica de astrócitos SZ revelou expressão reduzida de proteínas relacionadas à função imune e vascularização;
- Meio condicionado de astrócitos SZ reduziu o diâmetro de novos vasos sanguíneos na membrana corioalantoide de embriões de galinha;
- Células endoteliais microvasculares cerebrais derivadas da esquizofrenia apresentaram menor resposta angiogênica *in vitro* e maior permeabilidade transendotelial do que as células-controle em modelo *in vivo*;
- Redes derivadas de SZ apresentaram menor diversidade de configurações de conectividade funcional em repouso;
- Alterações na expressão gênica durante a diferenciação neuronal, incluindo aumento de HOMER1 e GRIN1, sugerindo tendência à hiperexcitabilidade;
- Há menor flexibilidade nas redes de SZ para reorganizar padrões de atividade rapidamente, comprometendo a adaptabilidade neuronal;

- A menor flexibilidade e diversidade na FC das redes neuronais de SZ pode estar ligada a vulnerabilidades no desenvolvimento cerebral que contribuem para os déficits cognitivos associados à doença;
- Alterações identificadas refletem dinâmicas descritas em cérebros de pacientes adultos com SZ;

Os resultados reforçam a hipótese de que a origem da SZ está relacionada ao desenvolvimento cerebral e à disfunção da barreira hematoencefálica.

Referências de destaque: (1) G.S. Zuccoli, J.M. Nascimento, P.M. Moraes-Vieira, **S.K. Rehen**, D. Martins-de-Souza. (2023) Mitochondrial, cell cycle control and neuritogenesis alterations in an iPSC-based neurodevelopmental model for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 273:1649-1664. (2) P. Trindade, J.M. Nascimento, B.S. Casas, T. Monteverde, J. Gasparotto, C.T. Ribeiro, S. Devalle, D. Sauma, J.C.F. Moreira, D.P. Gelain, L.O. Porciuncula, V. Palma, D. Martins-de-Souza, **S.K. Rehen** (2023) Induced pluripotent stem cell-derived astrocytes from patients with schizophrenia exhibit an inflammatory phenotype that affects vascularization. *Mol Psychiatry*. 28:871-882. (3) J.M. Nascimento, V.M. Saia-Cereda, G.S. Zuccoli, G. Reis-de-Oliveira, V.C. Carregari, B.J. Smith, **S.K. Rehen**, D. Martins-de-Souza. (2022) Proteomic signatures of schizophrenia-sourced iPSC-derived neural cells and brain organoids are similar to patients' postmortem brains. *Cell Biosci*. 12:189.

Destaques na divulgação ao grande público: Mais de 100 Artigos e comentários no G1 e UOL, alguns deles lidos por mais de 100 mil internautas | Consultor científico do programa “Conversa com Bial (desde 2017) | Participação na criação do coletivo ArtBio (divulgação de ciência com uma perspectiva artística).

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/3274735424220270>

(4.3) Bases neurais das motivações sociais e valores humanos através de ressonância magnética de alta resolução (Pesquisador responsável: Jorge Moll Neto, Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino do Rio de Janeiro)

Contexto e justificativa: A experiência emocional e o comportamento social humanos dependem de uma complexa interação entre emoções, motivações e valores culturalmente esculpidos, implementados fisiologicamente através de representações neurais distribuídas em regiões fronto-temporo-subcorticais. Tais circuitos são responsáveis por comportamentos motivados de diferentes naturezas, incluindo sociais, alimentares, sexuais e financeiros. O comportamento social, em especial, destaca-se na espécie humana pela sua alta complexidade, incluindo emoções e valores morais e mecanismos de cooperação com indivíduos não aparentados. A disfunção de diferentes componentes destes circuitos está associada à gênese de sintomas e comportamentos anormais observados nos transtornos neuropsiquiátricos. Portanto, é de grande importância a caracterização destes circuitos utilizando modelos humanos para que se possa maximizar a translação do conhecimento neurocientífico em melhorias diagnósticas e terapêuticas. Postula-se que as emoções morais, em especial as chamadas emoções afiliativas, possuem um papel fundamental no comportamento social, possivelmente envolvendo circuitos parcialmente segregados daqueles responsáveis por aspectos mais gerais de motivação e recompensa. O avanço neste campo depende fundamentalmente, portanto, de novas abordagens que permitam explorar os efeitos comuns e específicos de diferentes experiências emocionais e motivações. A utilização de tarefas e estímulos de maior validade ecológica – por exemplo, imagens complexas, filmes, música, odores e tomada de decisão com consequências reais – constitui uma estratégia promissora para a investigação das bases neurais destes

processos de alta complexidade. Do ponto de vista metodológico, três novas vertentes promissoras para o avanço nesta área do conhecimento merecem destaque: (1) os modelos de codificação e decodificação, que permitem uma caracterização muito mais refinada das respostas neurais a diferentes classes de estímulos; (2) o emprego de tarefas decisórias envolvendo recompensas sociais e não-sociais “reais”; e (3) a combinação de técnicas que permitem alta resolução espacial (ressonância magnética funcional [RMf] de alta resolução) e temporal (eletroencefalografia [EEG] e RMf em “tempo real”). Investigaremos os mecanismos neurais das respostas hedônicas, recompensas e comportamentos sociais humanos através dos métodos e conceitos supracitados. Acreditamos que os frutos do presente projeto refletirão não somente no avanço do conhecimento, como em desenvolvimento de métodos e ferramentas de análise que poderão ser disponibilizadas a toda a comunidade científica. Esperamos também que os resultados apontarão para novos paradigmas para a investigação de mecanismos neurais subjacentes a um número de doenças psiquiátricas associadas a disfunções sociais e emocionais.

Objetivos propostos em 2021:

- 1) Determinar as regiões cerebrais que respondem de maneira semelhante e particular a diferentes tipos de motivação e recompensa, incluindo recompensas de caráter afiliativo, sexual e alimentar apresentadas através da modalidade visual.
- 2) Investigar as respostas cerebrais na modalidade olfativa através de um olfatômetro especialmente customizado para utilização em ambiente de RMf, utilizando odores específicos (grãos torrados de café) de valor hedônico variável, e análise sensorial.
- 3) Investigar o comportamento de cooperação através de mecanismos de tomada de decisão social envolvendo pertencimento a grupos sociais e seu efeito na circuitaria cerebral afiliativa e de recompensa.
- 4) Desenvolver modelos preditivos de codificação e decodificação sobre as representações neurais relacionadas a diferentes classes de experiências emocionais utilizando RMf-EEG e classificação multivariada dos dados.
- 5) Utilizar medidas psicométricas para explorar padrões estáveis de diferenças individuais de perfis emocionais e motivacionais e sua expressão na atividade cerebral.
- 6) Implementar ferramentas de software para aquisição e processamento de dados de RMf e EEG, combinando a alta resolução espacial da RMf e a alta resolução temporal do EEG.
- 7) Promover transferência de conhecimento para o setor privado, com o registro de patentes e geração de novos serviços (ex., predição de preferências musicais e alimentares através de RMf e EEG).

Relatório 2022-2024: Os trabalhos desenvolvidos envolveram, entre outros: (i) uma investigação sobre os efeitos da sincronia na performance de percussão de samba, demonstrando que ritmos mais sincronizados aumentam o prazer, o desejo de dançar e a ativação de regiões motoras e de processamento emocional (como o córtex cingulado subgenuo); (ii) uma meta-análise de 79 estudos de RMf que avaliou respostas afiliativas personalizadas (voltadas a bebês, família, parceiros românticos e amigos), evidenciando a participação conjunta de estruturas corticais e subcorticais ligadas à recompensa, motivação, cognição social e formação de vínculos no circuito de apego humano; e (iii) a proposição de um arcabouço teleológico para unificar diferentes perspectivas nas ciências afetivas ("Human Affectome"), oferecendo bases metafísicas e mecanísticas para integrar e orientar pesquisas sobre fenômenos afetivos humanos.

Referências de destaque: (1) A. Engel, S. Hoefle, M.C. Monteiro, J. Moll, P.E. Keller (2022). Neural correlates of listening to varying synchrony between beats in samba percussion and relations to feeling the groove. *Front Neurosci* 16:779964. (2) T. Bortolini, M.C. Laport, S. Latgé-Tovar, R. Fischer, R. Zahn, R. de Oliveira-Souza, J. Moll (2024). The extended neural architecture of human attachment: An fMRI coordinate-based meta-analysis of affiliative studies. *Neurosci Biobehav Rev* 105584. (3) D. Schiller, N.C. Alessandra, N. Alia-

Klein, S. Becker, H.C. Cromwell, F. Dolcos, F. ... & H. Soreq (2024). The human affectome. *Neurosci Biobehav Rev* 158:105450.

Distinções e Premiações: (1) Bolsa Cientista do Nosso Estado FAPERJ (renovada em 2024) – Jorge Moll | (2) Bolsa de Produtividade CNPq (progressão para 1B em 2024) – Jorge Moll | (3) Bolsa Pós-doutorado Nota 10 da FAPERJ – Tiago Bortolini.

Destaques na divulgação para o grande público: Reportagem no jornal Estado de São Paulo "A ciência de fronteira como motor da prosperidade do Brasil" [A ciência de fronteira como motor da prosperidade do Brasil - Estadão](#). Reportagem no jornal O Globo 'O Brasil tem cientistas que não deixam nada a desejar para colegas europeus ou americanos', diz neurocientista' [O Brasil tem cientistas que não deixam nada a desejar para colegas europeus ou americanos', diz neurocientista](#). Reportagem que menciona os resultados anteriores sobre estudos sobre altruísmo [Pesquisa mostra que fazer o bem traz efeitos posit... | VEJA](#). Entrevista sobre experiências não ordinárias: <https://revistagalileu.globo.com/ciencia/noticia/2024/09/ouvir-vozes-e-mediunidade-como-a-ciencia-estuda-experiencias-nao-ordinarias.ghtml>

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/5113998301069032>

(4.4) Doença de Alzheimer: do diagnóstico clínico aos biomarcadores (Pesquisador responsável: Paulo Caramelli, CPF 050.950.038-21, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais)

Contexto e justificativa: A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais frequente e a principal causa de demência no mundo, responsável por mais da metade das demências que ocorrem em idosos. No Brasil e em outros países em desenvolvimento nos quais o envelhecimento populacional tem ocorrido de forma acelerada, a demência da DA vem se tornando um sério problema de saúde pública. No entanto, sabe-se que a fase demencial da doença é precedida por um longo período assintomático (DA pré-clínica) e de comprometimento cognitivo leve (DA prodrômica), com duração de cerca de 15 anos. A detecção da doença nas fases pré-demenciais é um dos grandes desafios das pesquisas na atualidade. Nesse sentido, inúmeros biomarcadores (no sangue, líquido cefalorraquidiano-LCR, de neuroimagem estrutural e funcional) e outros instrumentos diagnósticos (testes de avaliação cognitiva) têm sido investigados com esta finalidade. O diagnóstico mais precoce e específico poderá permitir a testagem de novas intervenções terapêuticas, com maior potencial de efetividade por serem instituídas em estágios precoces da doença.

Objetivos propostos em 2021:

1. Investigar a acurácia de testes de avaliação cognitiva e funcional para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer na população brasileira, particularmente na fase de comprometimento cognitivo leve.
2. Investigar o potencial diagnóstico de biomarcadores e de mediadores inflamatórios no sangue e no LCR nas fases de comprometimento cognitivo leve e de demência da DA.
3. Investigar o potencial diagnóstico de novas técnicas e análises de imagem estrutural por ressonância magnética na DA.

Relatório 2022-2024: Desenvolvemos diversos projetos relacionados ao uso de testes clínicos cognitivos e funcionais no diagnóstico de doença de Alzheimer (DA) e de outras demências. Destacamos a criação de algoritmos e modelos estatísticos que aumentaram a acurácia da escala cognitiva *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* no diagnóstico de DA e outras condições neurodegenerativas. Também estudamos a cognição social e a memória episódica, avaliando como diferentes condições neurodegenerativas e

psiquiátricas afetam esses domínios e explorando o papel de testes nesse contexto para o diagnóstico diferencial de DA. Analisamos as características neuropsicológicas e sociodemográficas de idosos com desempenho cognitivo excepcional de baixa escolaridade, avaliando como esses casos podem beneficiar as pesquisas sobre demência. Realizamos estudos epidemiológicos sobre fatores de risco para demência nas diferentes regiões do Brasil e da América Latina, com contribuições relevantes sobre os efeitos da educação tardia na prevenção do declínio cognitivo. Investigamos como diferenças sociodemográficas, como sexo, regionalidade e escolaridade, influenciam o diagnóstico, a progressão e a apresentação clínica da DA. Demonstramos, ainda, que o nível de alfabetização, mas não a memória, está associado à conectividade do hipocampo em adultos com baixos níveis de educação formal, reforçando a importância de fatores educacionais no desempenho cognitivo e na preservação funcional ao longo da vida. No campo dos biomarcadores, investigamos o potencial de um painel de proteínas plasmáticas para prever a progressão do comprometimento cognitivo leve para a demência da DA e contribuimos para iniciativas latino-americanas que buscaram identificar lacunas e desafios na implementação de biomarcadores em nosso continente. Também realizamos uma revisão sistemática para avaliar a eficácia da terapia com anticorpos monoclonais anti-amiloide- β no tratamento precoce da DA. Além disso, desenvolvemos modelos baseados em aprendizado de máquina para prever o declínio cognitivo e funcional utilizando exames laboratoriais de rotina. Em relação à neuroimagem, nosso grupo explorou, além da DA, os acometimentos cerebrais associados à demência frontotemporal e à paralisia supranuclear progressiva, investigando suas relações com as apresentações clínicas dessas condições.

Referências de destaque: (1) V. Amaral-Carvalho, T.B. Lima-Silva, L.I. Mariano, L. Cruz de Souza L, H. C. Guimarães, V. S. Bahia, R. Nitrini, M.T. Barbosa, M.S. Yassuda M, **P. Caramelli**. (2024) Improved accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the diagnosis of mild cognitive impairment, mild dementia due to Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia using Mokken scale analysis. *J Alzheimers Dis.* 100:S45-S55. | (2) J.M. Dantas, A. Mutarelli, D.D.P. Navalha, C.S. Dagostin, P.H.C.L. Romeiro, N. Felix, A. Nogueira, S. Batista, L. Teixeira, **P. Caramelli** (2023). Efficacy of anti-amyloid- β monoclonal antibody therapy in early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 45:2461-2469. | (3) D.C. Araújo, A.A. Veloso, K.B. Gomes, L.C. de Souza, N. Ziviani, **P. Caramelli** (2022). A novel panel of plasma proteins predicts progression in prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 88:549-561.

Informações adicionais: <http://lattes.cnpq.br/0807993828734491>

5. O PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA TRANSLACIONAL

Contexto e justificativa: Em 2012 propusemos à CAPES a criação de um Programa de Pós-Graduação em Neurociência Translacional (PGNET), no qual os estudantes teriam sua formação, exclusivamente em nível de Doutorado, garantida pela rede de laboratórios e pesquisadores dos institutos que se envolvessem com a formação de doutorado no novo programa. O PGNET tem, assim, o caráter de Programa de Pós-Graduação federativo, envolvendo equipes de diferentes estados. Com esse caráter federativo, ingressaram no quadro docente permanente pesquisadores que não eram membros do INNT, o que difundiu mais ainda a ideia de um Programa que contribuisse para diminuir as assimetrias regionais, como sempre se manifestou a CAPES.

Objetivos propostos em 2021: Os objetivos ditados na sua criação, continuarão sendo perseguidos por seus Docentes e Discentes:

1. Orientação conjunta de cada aluno por 2-3 pesquisadores-líderes do INNT, idealmente de diferentes instituições.

2. Concepção das teses (apenas Doutorado) em temas integrativos da Neurociência.
3. Formação do aluno de modo rotatório nos diferentes laboratórios associados do INNT.
4. Disciplinas oferecidas preferencialmente através de meio eletrônico ou virtual, utilizando ferramentas como Skype, Moodle, e outras.
5. Ativa mobilidade dos pesquisadores do INNT (orientadores credenciados do PGNET) para atividades como cursos, workshops, seminários e supervisão de atividades experimentais entre os diferentes laboratórios do instituto.
6. Publicação de todas as teses em periódicos de alto índice de impacto.
7. Grande inserção internacional, com a participação dos parceiros estrangeiros do INNT, inclusive como co-orientadores formais ou informais de teses.

Relatório 2019-2021: Ao longo dos anos, o PGNET contou com 13 Docentes Permanentes, chegando hoje a 20 docentes para 2025. Uma rede de pós-graduação que conta com representação nos estados do Rio Grande do Sul (1 docente), Santa Catarina (2), São Paulo (1), Pernambuco (1), Minas Gerais (1), Bahia (2), e Rio de Janeiro (12). O número de discentes ao longo dos anos começou com 15 e chegamos hoje a 22 alunos. No quadro de Docentes Permanentes, dos 20 docentes, Vivaldo Moura-Neto, Roberto Lent, Paulo Caramelli, Sílvia Costa e mais recentemente Flávia Lima, são membros do INNT. A sede acadêmica do PGNET é o Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ e ele, PGNET, deve atender às orientações da pró-reitoria da universidade. Como boa parcela dos programas de PG, o PGNET também passou por dificuldades de apoio a seus projetos. Por exemplo, a co-orientação dos alunos por orientadores de diferentes grupos de pesquisas e/ou de diferentes instituições de pesquisa, atividade apreciada por todos, foi prejudicada pela falta de recursos que pudessem propiciar o deslocamento de alunos a diferentes estados. Tivemos um exemplo realizado, mas ainda cremos que esta é uma atividade importante para a formação do aluno e entrelaçamento entre os docentes na federação. Alguns alunos desfrutaram de colaborações com instituições estrangeiras, cite-se em especial os de Pernambuco, do Prof. Rubem Guedes, que realizaram em parte suas teses na Universidade Harvard, com orientador parceiro do brasileiro. A proposta do PGNET junto à Reitoria da UFRJ foi implementada em 2012, pelo Conselho de Ensino e Pesquisa de Graduados, mas só foi consolidada pela CAPES mais tarde. O PGNET apoiou-se no INNT inicialmente e depois ganhou autonomia, hoje menos Docentes do INNT se dedicam ao PGNET. O primeiro coordenador foi Vivaldo Moura que já trazia a experiência prévia de coordenador do Programa de PG em Ciências Morfológicas do ICB-UFRJ. Permaneceu um tempo maior que o previsto para consolidar administrativa e academicamente o PGNET e seguir com a parceria do INNT. Como seu sucessor, para 2025, o Comitê Gestor elegeu Marcos Fábio dos Santos, docente do ICB-UFRJ. O ano de 2025, será sem dúvida um ano de maior sucesso do PGNET. Reconheça-se o papel fundamental do PGNET para integrar, o que faz com sucesso, os diferentes grupos da federação na formação de doutores em neurociência com base na saúde e doenças do sistema nervoso.