

# Receptores metabotrópicos de glutamato e sua relação com a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

## *Glutamate metabotropic receptors and its relationship with Amiotrophic Lateral Sclerosis (ALS)*

José Eduardo Palacio Soares<sup>1</sup>, Lorenzo Alvarenga Guerra<sup>1</sup>, Ronaldo de Rezende Júnior<sup>1</sup>, Vitor Moretto Salomão<sup>1</sup>, Roberta Amaral Mafra<sup>2</sup>

### RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), uma doença neurodegenerativa fatal, que afeta neurônios motores superiores e inferiores, tem como fisiopatologia mais aceita a excitotoxicidade mediada por glutamato. O atual estudo tem como objetivo estabelecer a relação entre esse neurotransmissor e a ELA, a partir de uma revisão de literatura nas bases de dados Pubmed e Medline. O glutamato é o principal neurotransmissor do Sistema Nervoso Central (SNC) e a excitotoxicidade gerada pelo seu acúmulo nas fendas sinápticas é tida como um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ELA. Os indivíduos afetados pela ELA apresentam diminuição da expressão de determinados grupos de receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) nos neurônios e nas células da glia desses pacientes. Os mGlu possuem um papel de destaque na modulação da excitotoxicidade por glutamato e são subdivididos em três grupos. Os mGlu do grupo 1 amplificam as transmissões sinápticas excitatórias rápidas, e os dos grupos 2 e 3 atuam como neuroprotetores inibindo a liberação do glutamato na fenda sináptica. Os mGlu são, portanto, considerados alvos terapêuticos para a atuação de drogas que combatem a excitotoxicidade e induzem a produção de fatores neurotróficos, constituindo importante atuação no combate à ELA.

**Palavras-chave:** Receptores de Glutamato Metabotrópico; Glutamato; Esclerose Amiotrófica Lateral.

<sup>1</sup>Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, Acadêmico de Medicina. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup>Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, Professora de Medicina. Belo Horizonte, MG – Brasil.

### Instituição:

Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, Belo Horizonte, MG – Brasil.

### \* Autor Correspondente:

José Eduardo Palacio Soares  
E-mail: dupalacio@hotmail.com

Recebido em: 19/01/2021.

Aprovado em: 07/04/2021.

## ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), a fatal neurodegenerative disease that affects upper and lower motor neurons, has as the most accepted pathophysiology the glutamate-mediated excitotoxicity. The present study aims to establish the relationship between this neurotransmitter and ALS, based on a literature review in the PubMed and Medline databases. Glutamate is the main neurotransmitter of the central nervous system (CNS) and the excitotoxicity generated by its accumulation in the synaptic clefts is considered one of the main mechanisms involved in the pathophysiology of ALS. People affected by ALS present a decrease in expression of certain metabotropic glutamate receptor (mGlu) groups in neurons and glial cells of these patients. mGlu has a prominent role in modulating glutamate excitotoxicity and are subdivided into three groups. Group 1 mGlu amplifies rapid excitatory synaptic transmissions, while groups 2 and 3 act as neuroprotective agents, since among other functions they inhibit glutamate release into the synaptic cleft. Finally, mGlu are considered therapeutic targets for the action of drugs that fight excitotoxicity and induce the production of neurotrophic factors, constituting an important action in the fight against ALS.

**Keywords:** Receptors, Metabotropic Glutamate; Glutamate; Amyotrophic Lateral Sclerosis.

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, de início tardio, caracterizada pela morte dos neurônios no córtex motor, tronco cerebral e medula espinal, ou seja, afeta tanto os neurônios motores superiores como os neurônios motores inferiores<sup>1</sup>, levando ao desgaste muscular, fraqueza e espasticidade.<sup>2</sup>

Embora os sintomas primários da ELA estejam associados à disfunção motora, 50% dos pacientes desenvolvem comprometimento cognitivo e/ou comportamental durante o curso da doença e 13% apresentam demência frontotemporal.<sup>2</sup> Essa doença é fatal e normalmente, o paciente não vive mais do que três anos após o aparecimento dos primeiros sintomas.<sup>3</sup>

A ELA afeta entre 2 e 3 a cada 100 mil indivíduos<sup>4</sup>, sendo aproximadamente duas vezes mais incidente em homens do que em mulheres, com predominância em indivíduos acima de 45 anos de idade.<sup>5</sup>

Apesar de possuir etiologia complexa e ainda mal compreendida, sabe-se que os fatores genéticos são responsáveis por apenas 5 a 10% dos casos.<sup>6,7</sup> Já foram identificados mais de 30 genes associados à essa patologia, sendo que, dentre estes, 4 (C9ORF72, SOD1, TARDBP e FUS) são responsáveis por cerca de 70% de todos os casos das formas familiares.<sup>2,5</sup> O SOD1 foi o primeiro gene relacionado à ELA a ser identificado e corresponde à 20% dos casos familiares da doença.<sup>1</sup>

Um dos principais fatores responsáveis pela ocorrência da ELA é a excitotoxicidade mediada pelo glutamato<sup>1,3</sup>, que é encontrado em altos níveis extracelulares no cérebro de

pacientes com essa doença.<sup>8</sup> Este aminoácido é o principal neurotransmissor excitatório presente no sistema nervoso central. Durante a despolarização axonal, o glutamato é liberado pelos neurônios pré-sinápticos e ativa os receptores glutamatérgicos metabotrópicos que são ativados pela ligação de neurotransmissores que induzem uma via de sinalização com consequente abertura ou fechamento de canais iônicos, indiretamente.<sup>9</sup> Além disso, ativa receptores ionotrópicos específicos que são canais iônicos proteicos transmembrânicos ativados por ligantes localizados na membrana neuronal pós-sináptica.<sup>9</sup>

Os mecanismos moleculares propostos envolvidos na neurodegeneração na ELA envolvem alterações mitocondriais, formações de agregados proteicos tóxicos não degradados, desestruturação do citoesqueleto, redução da produção de fatores neurotróficos pelas células da glia e a excitotoxicidade, cuja ação do glutamato nos receptores ionotrópicos (iGlu) e metabotrópicos (mGlu) tem papel de destaque.<sup>10,11</sup>

Os mGlu estão envolvidos na fisiopatologia de diversas doenças neurodegenerativas, sendo considerados alvos em potencial para a atuação de drogas que combatem a excitotoxicidade e induzem a produção de fatores neurotróficos.<sup>5</sup>

O estudo teve como objetivo analisar a contribuição dos receptores metabotrópicos do neurotransmissor excitatório glutamato na ELA.

## METODOLOGIA

Foi feita uma revisão de literatura, na qual utilizou-se uma pesquisa bibliográfica e transversal por meio das bases

de dados: PubMed (National Center For Biotechnology Information) e MedLine.

Para a seleção dos artigos foram utilizados os descritores: (glutamate) AND (amyotrophic lateral sclerosis) que delimitaram as buscas. Além disso, a busca restringiu-se a artigos publicados entre o ano de 2000 até 2019, sendo selecionados apenas artigos completos em inglês.

Por fim, foram realizadas exclusões acerca do título e leitura dos resumos, a fim de selecionar os artigos que realmente corroboravam com os objetivos da pesquisa. O processo de seleção está descrito no Figura 1.

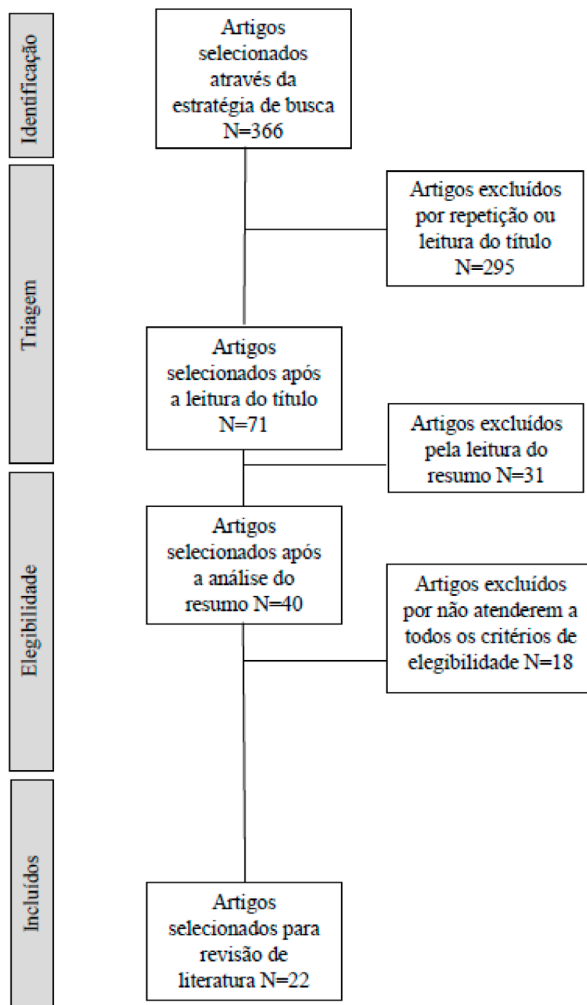


Figura 1. Processo de seleção de artigos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais importante do Sistema Nervoso Central (SNC) de mamíferos, estando envolvido na maioria das funções cerebrais. Como o seu acúmulo extracelular é considerado tóxico, suas concentrações ideais são mantidas pelas células da glia e por neurônios.<sup>12</sup> Isso ocorre por meio de transportadores de glutamato sódio-dependentes (GLT), os quais mantêm os níveis extracelulares de glutamato abaixo do limiar da excitotoxicidade.<sup>5</sup> Existem cinco subtipos desses transportadores, entretanto, o GLT 1, também conhecido como transportador de aminoácido excitatório 2 (EAAT

2), é o mais importante, pois é responsável por 90% da depuração de glutamato pelas células da glia, além de possuir maior expressão durante a vida adulta.<sup>5</sup> Esses transportadores atuam na translocação de glutamato através da membrana, sendo que o tempo necessário para concluir esse processo está entre 10 e 75 milissegundos.<sup>4</sup>

Os receptores mGlu são proteínas transmembrânicas que modulam as transmissões excitatórias neuronais e induzem a síntese e liberação de fatores neurotróficos nas células da glia. Estes receptores glutamatérgicos são classificados em 3 grupos de acordo com a sua homologia de sequência, sinalização e farmacologia.<sup>1</sup> Os mGlu do grupo 1 são compostos pelos mGlu 1 e mGlu 5, os do grupo 2, pelos mGlu 2 e mGlu 3 e os do grupo 3, pelos mGlu 4, mGlu 6, mGlu 7 e mGlu 8.<sup>5</sup>

Os receptores metabotrópicos do grupo 1 estão relacionados com a hidrólise da membrana fosfolipídica, modulam negativamente os canais de potássio e amplificam as transmissões sinápticas excitatórias rápidas.<sup>5</sup> Em condições fisiológicas, os receptores mGlu 1 e mGlu 5 encontram-se expressos nos neurônios da medula espinhal dos humanos.<sup>13,14</sup> A hiperativação dos receptores mGlu do grupo 1 pode culminar com a liberação de cálcio dos estoques intracelulares, levando a um aumento excessivo desse íon no meio intracelular.<sup>1</sup> Adicionalmente, esses receptores, uma vez que contribuem para a excitotoxicidade glutamatérgica, são alvos moleculares para a terapêutica da ELA.<sup>15</sup>

Os receptores do grupo 2 inibem a liberação de glutamato em condições de ativação sináptica excessiva.<sup>16</sup> Os mGlu 3, também localizados nos astrócitos,<sup>17</sup> aumentam a produção de fatores neurotróficos, reduzem a liberação de glutamato pré-sináptico, aumentam a remoção do glutamato da fenda sináptica e aumentam a expressão de transportadores de glutamato das células gliais.<sup>5</sup>

Os receptores mGlu do grupo 3, por estarem localizados nos terminais pré-sinápticos próximos à zona ativa de liberação de neurotransmissores, inibem a liberação do glutamato, bem como do ácido gama-aminobutírico (GABA), atenuando a excitotoxicidade.<sup>5</sup>

Um dos principais fatores responsáveis pela patogenicidade da ELA, que leva à morte dos neurônios motores, é a excitotoxicidade mediada pelo glutamato, que consiste no dano neuronal resultante da ativação excessiva dos receptores glutamatérgicos devido ao aumento dos níveis de glutamato na fenda sináptica.<sup>3</sup> As evidências que implicam na excitotoxicidade mediada pelo glutamato à ELA baseiam-se na presença de elevados níveis extracelulares desse neurotransmissor em um percentual alto de pacientes com ELA, tanto esporádica, quanto familiar, na redução da expressão do transportador de glutamato em áreas afetadas do SNC e na observação de que a melhora da excitotoxicidade é, até o momento, a única estratégia clinicamente adotada para retardar a progressão da doença na ELA.<sup>1</sup>

As células da glia possuem uma importante função protetora em doenças neurodegenerativas, pois operam reduzindo os níveis extracelulares de glutamato, evitando assim sua excitotoxicidade quando os seus níveis limites são alcançados ou ultrapassados. A recaptação de glutamato está reduzida no córtex motor e na medula espinhal de pacientes com ELA devido à redução funcional de transportadores excitatórios de aminoácidos dessas células da glia, sugerindo possível aumento da excitotoxicidade do glutamato.<sup>5</sup>

Estudos *In vivo* de imagens de tomografia evidenciaram que o gene SOD1-G93A estimula o aumento da expressão de

receptores mGlu 5 juntamente com resposta inflamatória no cérebro, na medula espinhal e nos pulmões de ratos durante a progressão da doença.<sup>18</sup> Portanto, o aumento da expressão de receptores mGlu do grupo 1 pode ser considerado um mecanismo de modulação da função das células da glia em um contexto de comunicação glia-neurônio durante o processo de degeneração dos neurônios motores na ELA.<sup>5</sup>

A proteção neuronal contra privação de oxigênio, glicose e óxido nítrico,<sup>19,20</sup> a produção de fatores neurotróficos, a absorção aumentada de glutamato e a proteção contra degeneração de astrócitos constituem mecanismos neuroprotetores da ELA relacionados aos receptores mGlu 3, que pertencem ao grupo 2 de receptores mGlu.<sup>21</sup>

Os receptores mGlu do grupo 3 também são considerados potencialmente neuroprotetores, pois possuem capacidade de reduzir a liberação de glutamato pré-sináptico.<sup>17</sup> Além disso estudos de hibridização *in situ* da medula espinhal de pessoas com ELA têm mostrado altos níveis de expressão de receptores mGlu 4 e baixos níveis de mGlu 7 na maioria dos neurônios desses pacientes.<sup>5</sup> A ativação de receptores mGlu do grupo 3 pelo L-2-amino-4-fosfonobutírico (L-AP4), um agonista inespecífico, aumentou a sobrevivência celular de neurônios motores em 90% e atenuou a degeneração induzida por cainato.<sup>22</sup>

Até o momento, nenhum medicamento está disponível para neutralizar efetivamente a progressão da ELA. Só dois medicamentos foram aprovados para terapia: riluzol, que melhora modestamente a sobrevida e a qualidade de vida e, muito recentemente, edaravona, que mostra alguma eficácia apenas em pacientes no estágio inicial da doença.<sup>2</sup>

## CONCLUSÃO

A excitotoxicidade associada ao acúmulo de glutamato está relacionada à fisiopatologia de várias doenças neurodegenerativas, dentre elas a ELA. Os mGlu têm papel de destaque na modulação dos níveis glutamatérgicos na fenda sináptica, sendo que, os do grupo 1, composto pelos mGlu 1 e mGlu 5, contribuem com essa excitotoxicidade. Em contrapartida, os do grupo 2, composto pelos mGlu 2 e mGlu 3, inibem a liberação desse neurotransmissor em condições de ativação sináptica excessiva e aumentam a remoção do glutamato na fenda sináptica. Da mesma forma, os do grupo 3, composto pelos mGlu 4, mGlu 6, mGlu 7 e mGlu 8, possuem papel semelhante na inibição da excitotoxicidade. Portanto, esses receptores metabotrópicos constituem um importante alvo de estudos adicionais que visem o aperfeiçoamento da terapêutica para a ELA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Milanesi M, Giribaldi F, Melone M, Bonifacino T, Musante I, Carminati E, *et al.* Knocking down metabotropic glutamate receptor 1 improves survival and disease progression in the SOD1<sup>G93A</sup> mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2014; 64:48-59.
- Bonifacino T, Rebosio C, Provenzano F, Torazza C, Balbi M, Milanesi M, *et al.* Enhanced Function and Overexpression of Metabotropic Glutamate Receptors 1 and 5 in the Spinal Cord of the SOD1<sup>G93A</sup> Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis during Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2019(18); 20:4552.
- Grigoriev VV, Efimova AD, Ustyugov AA, Shevchenko VP, Bachurin SO, Myasoedov NF. Glutamate Release and Uptake Processes Are Altered in a New Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dokl Akad Nauk Rússia.* 2016; 468(1):165-7.
- Sheldon AL, Robinson MB. The Role of Glutamate Transporters in Neurodegenerative Diseases and Potential Opportunities for Intervention. *Neurochem Int.* 2007; 51(6-7):333-55.
- Battaglia G, Bruno V. Metabotropic glutamate receptor involvement in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis: new potential drug targets for therapeutic applications. *Curr Opin Pharmacol.* 2018; 38:65-71.
- Renton AE, Chio A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci.* 2014;17(1):17-23.
- Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S, Sapp PC, Dion PA, Leblond CS, *et al.* Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science.* 2015;347(6229):1436-41.
- Mohamed LA, Markandaiah SS, Bonanno S, Pasinelli P, Trotti D. Excess glutamate secreted from astrocytes drives upregulation of Pglycoprotein in endothelial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol.* 2019; 316:27-38.
- Yuan S, Zhang ZW, Li ZL. Cell Death-Autophagy Loop and Glutamate-Glutamine Cycle in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10:1-7.
- Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, Shaw PJ, Simmons Z, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3:17071.
- Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(4):248-64.
- Maragakis NJ, Rothstein JD. Glutamate transporters: animal models to neurologic disease. *Neurobiol Dis* 2004;15(3):461-73.
- Tomiyama M, Kimura T, Maeda T, Tanaka H, Furusawa K, Kurahashi K, Matsunaga M. Expression of metabotropic glutamate receptor mRNAs in the human spinal cord: implications for selective vulnerability of spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2001;189(1-2):65-9.
- Aronica E, Catania MV, Geurts J, Yankaya B, Troost D. Immunohistochemical localization of group I and II metabotropic glutamate receptors in control and amyotrophic lateral sclerosis human spinal cord: upregulation in reactive astrocytes. *Neuroscience.* 2001; 105(2):509-20.
- Bonifacino T, Provenzano F, Gallia E, Ravera S, Torazza C, Bossi S, *et al.* In-vivo genetic ablation of metabotropic glutamate receptor type 5 slows down disease progression in the SOD1<sup>G93A</sup> mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2019; 129:79-92.
- Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge GL, Conn PJ, Ferraguti F, Schoepp DD, *et al.* Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology.* 2011; 60(7-8):1017-41.
- Bruno V, Caraci F, Copani A, Matrisciano F, Nicoletti F, Battaglia G. The impact of metabotropic glutamate receptors into active neurodegenerative processes: a "dark side" in the development of new symptomatic treatments for neurologic and psychiatric disorders. *Neuropharmacology.* 2017; 115:180-92.

18. Brownell AL, Kuruppu D, Kil KE, Jokivarsi K, Potiainen P, Zhu A, *et al.* PET imaging studies show enhanced expression of mGluR5 and inflammatory response during progressive degeneration in ALS mouse model expressing SOD1-G93A gene. *J Neuroinflam.* 2015; 12:217.
19. Ciccarelli R, D'Alimonte I, Ballerini P, D'Auro M, Nargi E, Buccella S, *et al.* Molecular signalling mediating the protective effect of A1 adenosine and mGlu3 metabotropic glutamate receptor activation against apoptosis by oxygen/glucose deprivation in cultured astrocytes. *Mol Pharmacol.* 2007;71(5):1369-80.
20. Durand D, Caruso C, Carniglia L, Lasaga M. Metabotropic glutamate receptor 3 activation prevents nitric oxide-induced death in cultured rat astrocytes. *J Neurochem.* 2010; 112(2):420-33.
21. Rossi D, Brambilla L, Valori CF, Roncoroni C, Crugnola A, Yokota T *et al.* Focal degeneration of astrocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Differ* 2008; 15(11):1691-1700.
22. Pizzi M, Benarese M, Boroni F, Goffi F, Valerio A, Spano PF. Neuroprotection by metabotropic glutamate receptor agonists on kainate-induced degeneration of motor neurons in spinal cord slices from adult rat. *Neuropharmacology.* 2000;39(5):903-10.