**EFEITO DA GLIBENCLAMIDA SOBRE A NEUROINFLAMAÇÃO E ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS INDUZIDAS PELO ESTRESSE CRÔNICO IMPREVISÍVEL EM CAMUNDONGOS FÊMEA**

Axel Fogaça Rosado¹

Fernanda Neutzling Kaufmann³, Priscila Batista da Rosa², Vivian Binder Neis², Ana Lúcia Severo Rodrigues², Manuella Pinto Kaster²

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição psiquiátrica recorrente e debilitante, com uma maior prevalência em mulheres do que em homens. Estudos demonstram que o estresse crônico, considerado o principal fator de risco ambiental para o TDM, pode promover alterações neuroquímicas e imunológicas, desencadeando um aumento no perfil inflamatório em pacientes com TDM e em modelos animais de depressão. Neste contexto, o controle de respostas inflamatórias no sistema nervoso central (SNC) pode representar um importante mecanismo associado aos efeitos do estresse e vulnerabilidade ao TDM. O inflamassoma NLRP3 é um complexo proteico citosólico responsável por maturar as citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-1β e IL-18 em suas formas ativas, que são posteriormente secretadas. Em pacientes com TDM, estudos têm demonstrado aumento na expressão de NLRP3 em células imunes periféricas. Além disso, modelos em roedores sugerem que o estresse é capaz de ativar a via do inflamassoma NLRP3 em áreas encefálicas que regulam o humor, como o hipocampo e o córtex pré-frontal. Nosso objetivo foi avaliar o papel da via do inflamassoma NLRP3 na regulação do humor e seu potencial como alvo terapêutico em situações de estresse crônico e depressão. Para tal, camundongos *Swiss* fêmeas (45 dias de idade) foram submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por 21 dias, para induzir um comportamento tipo-depressivo. Os animais foram tratados durante todo o protocolo de ECI com glibenclamida (5 mg/kg, p.o.), um inibidor de canais de potássio Sur1-Kir6.2 e Sur1-Trpm4 que reduz a ativação do inflamassoma NLRP3. O ECI induziu um comportamento tipo-depressivo, avaliado pelo teste de suspensão pela cauda e teste do nado forçado, e também um prejuízo na memória espacial de curto prazo, avaliada através do teste de reconhecimento de objeto. Além disso, no córtex pré-frontal, o ECI induziu um aumento nos receptores de glicocorticoides, mensurados por Western Blot, juntamente com um aumento nos níveis de IL-1β, avaliados por ELISA. Do ponto de vista comportamental, o tratamento com glibenclamida foi capaz de prevenir o comportamento tipo-depressivo e o prejuízo de memória induzido pelo ECI. Do ponto de vista neuroquímico, a glibenclamida reverteu o aumento de IL-1β, e reverteu parcialmente o aumento nos níveis dos receptores de glicocorticoides no córtex pré-frontal induzido pelo ECI. Não observamos alterações nos níveis da proteína microglial Iba-1, ou das proteínas NLRP3 e pró-caspase-1 no córtex pré-frontal nos grupos submetidos ao ECI e/ou tratados com glibenclamida. Além disso, os níveis de Iba-1, das proteínas da via do inflamassoma NLRP3 (NLRP3, pró-caspase-1, IL-1β) ou dos receptores de glicocorticoides não foram alterados no hipocampo após o ECI e/ou tratamento com glibenclamida. Assim, este estudo sugere que o tratamento crônicocom glibenclamida previne o comportamento tipo-depressivo e déficit de memória induzido pelo estresse crônico em fêmeas. O efeito farmacológico parece ser mediado, em parte, pela normalização dos níveis dos receptores de glicocorticoides e de IL-1β no córtex pré-frontal. Contudo, o papel da via do inflamassoma NLRP3 ou de outras vias que regulam a neuroinflamação ainda precisa ser melhor elucidado.

**Palavras-chave:** estresse, comportamento, NLRP3, inflamação

1 Laboratório de biomarcadores em psiquiatria, Departamento de bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina – Brasil [axelfogaca@gmail.com](mailto:axelfogaca@gmail.com)

2 Laboratório de Neurobiologia da depressão, Departamento de bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina – Brasil

³ Department of Psychiatry and Neuroscience, Faculty of Medicine and CERVO Brain Research Center, Université Laval, Quebec City, Canada