

Aline Pacheco de Oliveira Lima

**Vias moleculares envolvidas na resposta de astrócitos e micróglia à infecção por
*Trypanosoma cruzi***

Resumo

O *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) que é amplamente descrito pela capacidade de invasão de células cardíacas, intestinais e do sistema imune inato, também pode invadir células do sistema nervoso central (SNC), causando lesões locais e transtornos neuropsiquiátricos. Micróglia e astrócitos têm funções distintas no SNC e ambos têm capacidade de responder a inflamações estéreis ou a infecções. Anteriormente, nosso grupo demonstrou a importância do inflamassoma NLRP3 para a produção de óxido nítrico (NO) e consequente controle da infecção nestas células. Ademais, tem sido descrito na literatura a participação da via da necroptose no controle de infecções e também colaborando para a ativação dos inflamassomas. Sabendo que tanto inflamassomas quanto moléculas da necroptose são expressas nas células do SNC, e ainda há poucos trabalhos descrevendo estas moléculas no controle da infecção por *T. cruzi*, sobretudo no tecido nervoso, nosso objetivo foi explorar estas duas vias e como elas influenciam a resistência de micróglia e astrócitos. **Métodos:** Micróglia e astrócitos obtidos de camundongos recém-nascidos (selvagens e nocautes para NLRC4 ou RIPK3) foram tratados ou não com inibidor de RIPK1 (Nec-1) e com inibidor de iNOS (aminoguanidina –AG) e infectados *in vitro* com tripomastigotas do *T. cruzi* cepa Y (MOI 5:1). No sobrenadante das culturas foram dosadas IL-1 β , NO, glutamato e lactato. A carga parasitária foi avaliada através da microscopia de fluorescência com intervalos de 2, 48 e 96 horas pós-infecção. **Resultados:** Foi possível notar que NLRC4 está envolvido com o controle da infecção por *T. cruzi* em micróglia e astrócitos. No entanto, enquanto NLRC4 tende a induzir a secreção de NO em micróglia, o seu efeito é oposto em astrócitos. Interessante, culturas de micróglia e astrócitos de animais NLRC4^{-/-} infectados com *T. cruzi* apresentam altos níveis de glutamato. Em contrapartida, micróglia mas não astrócitos de animais RIPK3^{-/-} são mais resistentes à infecção, por um mecanismo não relacionado à produção de NO. Já RIPK1 parece ter efeito inibidor do controle da infecção em micróglia e astrócitos por um mecanismo independente da secreção de NO e dos inflamassomas. **Conclusão:** De maneira geral, podemos concluir que NLRC4 está relacionado com a resistência e RIPK1 com a susceptibilidade de astrócitos e micróglia à infecção por *T. cruzi*. Ainda, a secreção de NO tem papel oposto no controle do *T. cruzi* por essas células gliais. Sendo assim, nossos dados ilustram a complexidade das vias citosólicas que atuam de modo peculiar em cada tipo celular para a resposta à infecção por *T. cruzi* e também secreção de metabólitos fundamentais para a comunicação celular no SNC. **Palavras-chave:** Astrócito, Micróglia, *Trypanosoma cruzi*, NLRC4, RIPK1, RIPK3