

## Efeito citotóxico e imunomodulador do canabidiol, canabigerol e tetraidrocanabinol na linha celular de queratinócitos humanos

Jennifer Carolina Fajardo Fonseca<sup>1</sup>, Oneida Espinosa Álvarez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, Colômbia

**Objetivo:** Avaliar o efeito citotóxico e imunomodulador do canabidiol, canabigerol e tetraidrocanabinol em um modelo de psoríase em queratinócitos humanos.

**Métodos:** A linha celular de queratinócitos humanos HaCaT em estado basal (sem estímulo inflamatório) e em um modelo inflamatório de psoríase (HaCaT com IL-17/IL-22, 50 ng/ml/100 ng/ml) foram estimulados com canabidiol (CBD), canabigerol (CBG) e tetraidrocanabinol (THC) durante 72 horas de exposição. Construiu-se a curva de dose letalidade (DL) nos queratinócitos em estado basal e estabeleceu-se a concentração com menor efeito sobre a viabilidade dos queratinócitos (DL1). Avaliou-se o efeito imunomodulador nas células em estado basal e inflamatório, realizando a curva de dose-resposta com as concentrações 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3  $\mu\text{M}$ , determinando a expressão gênica das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y NF- $\kappa\text{B}$  por RT-qPCR. Considerou-se o valor significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados:** As células HaCaT mostraram efeitos tóxicos nas concentrações  $\geq 10 \mu\text{M}$  para CBD,  $\geq 20 \mu\text{M}$  para CBG e  $\geq 25 \mu\text{M}$  para THC ( $p < 0,001$ ). Escolheu-se como a média de concentração DL1=3  $\mu\text{M}$ . No estado basal com CBD, observou-se um incremento geral para todas as concentrações avaliadas na expressão de IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ), assim como na expressão de IL-6 e IL-8 nas concentrações  $\geq 0,1 \mu\text{M}$  ( $p < 0,05$ ) y  $\geq 1 \mu\text{M}$  ( $p = 0,013$ ) respectivamente. Para CBG, a concentração 3  $\mu\text{M}$  apresentou uma baixa expressão de IL-8 ( $p < 0,001$ ) y do fator nuclear NF- $\kappa\text{B}$  ( $p < 0,001$ ). Para THC, IL-1 $\beta$  e IL-8 apresentaram incremento na expressão gênica na concentração 1  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,01$ ). Entretanto, no modelo de psoríase inflamatório, o CBD aumentou a expressão relativa de IL-1 $\beta$  nos tratamentos 3  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,001$ ) e 0,3  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,01$ ), enquanto o CBG mostrou este comportamento na concentração 1  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,05$ ). O THC estimulou a expressão relativa de IL-6 na concentração 3  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** Dos três canabinóides examinados, o CBD teve o maior efeito citotóxico. Os resultados confirmam uma imunomodulação a nível gênico das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 e NF- $\kappa\text{B}$  mediada pelo CBD, CBG e THC, onde a resposta é dependente do estado basal ou inflamatório (de psoríase) dos queratinócitos HaCaT.