

Efeito do tetraidrocanabinol e da palmitoiletanolamida na modulação da resposta gênica e proteica de IL-6 e IL-8 em queratinócitos

Oneida Espinosa Álvarez¹, Jennifer Carolina Fajardo Fonseca¹

¹Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, Colômbia

Objetivo: Avaliar os efeitos do tetraidrocanabinol (THC) e da palmitoiletanolamida (PEA) na modulação gênica e proteica da resposta IL-6 e IL-8 em um modelo inflamatório de queratinócitos HaCaT.

Métodos: A linha celular de queratinócitos humanos HaCaT em estado basal (sem estímulo inflamatório) e em um modelo de psoríase (HaCaT com IL-17/IL-22, 50 ng/ml/100 ng/ml) foram estimulados com THC, PEA e a combinação THC/PEA por 72 horas, utilizando uma concentração final de THC=0,03 µM e PEA=0,125 nM. A regulação gênica de IL-6 e IL-8 determinou-se por RT-qPCR. A expressão proteica foi determinada por citometria de fluxo, usando o *BD CBA Human Inflammatory Cytokine Kit*. As variáveis contínuas apresentam-se com sua média ± erro padrão e considera-se como valor significativo $p < 0,05$.

Resultados: No estado basal, os queratinócitos HaCaT com THC e PEA apresentaram incremento na expressão proteica de IL-6 (THC:130,7±30,9 pg/mL; PEA:121,0±6,9 pg/mL) e IL-8 (THC:130,5±25,2 pg/mL; PEA:130,9±22,3 pg/mL) comparado com o controle negativo (IL6:88,0±6,7 pg/mL y IL8:88,6±15,1 pg/mL), sem diferença estatisticamente significativa. Assim mesmo, observou-se aumento na expressão gênica das duas interleucinas, sem diferença significativa. Entretanto, a combinação THC/PEA diminuiu significativamente a expressão proteica e gênica de IL-6 (53,2±8,1 pg/mL, $p=0.005$; 0,24±0,07, $p < 0.001$) e IL-8 (46,2±3,7 pg/mL, $p=0.030$; 0,68±0,17, $p=0.034$).

No modelo inflamatório, THC y PEA apresentaram aumento na expressão proteica de IL-6 (THC:271,4±52,8 pg/mL; PEA:243,3±36,0 pg/mL) e IL-8 (THC:378,8±70,2 pg/mL; PEA:325,8±65,0 pg/mL), comparado com o controle inflamatório (IL6:184,8±14,3 pg/mL y IL8:280,4±39,1 pg/mL). A nível gênico aumentou a expressão para as duas interleucinas, sem diferença estatística significativa. A combinação THC/PEA diminuiu a expressão proteica de IL-6 (161,6±15,4 pg/mL; 0,24±0,07) e IL-8 (199,4±9,6 pg/mL; 0,68±0,17), diminuindo também a expressão gênica de IL-6 (0,68±0,05) e incrementando a expressão gênica de IL-8 (1,18±0,11) sem significância estatística.

Conclusão: THC, PEA e sua sinergia apresentam efeito imunomodulador a nível gênico e proteico, mostrando uma resposta dependente do estado basal ou inflamatório das células HaCaT. No estado basal, evidencia-se diminuição na resposta inflamatória com THC/PEA, estatisticamente significativa. A avaliação destes resultados em condições *ex vivo* ou *in vivo* permitirá estabelecer a imunomodulação destes canabinóides na pele.