

1 **Investigação do Potencial Terapêutico de Canabinoides em**
2 **Células Neurais Humanas**

3
4 Luiz Guilherme H.S.Aragão, Marília Zaluar Guimarães e Stevens Rehen

5
6 Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino e Universidade Federal do Rio de Janeiro

7
8 A Síndrome de Dravet (SD) é uma forma complexa de epilepsia infantil que surge durante
9 o primeiro ano de vida de crianças até então saudáveis. As manifestações incluem
10 convulsões febris, progredindo para uma epilepsia multifocal com encefalopatia. A SD
11 apresenta índice elevado de morbidade e alto índice de refratariedade aos fármacos
12 anticonvulsivantes correntes. Devido à encefalopatia, processos inflamatórios são
13 ativados, resultando em disfunção neuronal. Nossa meta é entender o efeito neuroprotetor
14 de canabinoides sobre alterações moleculares e celulares associadas à SD, incluindo a
15 hipertermia associadas às convulsões. Reprogramamos células epiteliais da urina de
16 pacientes com SD para investigar o efeito de canabinoides sobre inflamação e
17 comunicação celular de neurônios e astrócitos (células especializadas da glia). Um
18 agonista de receptores CB1 (WIN 55,212-2) impediu a cascata de sinalização de NF-kB
19 nos astrócitos, o que sugere o potencial anti-inflamatório de canabinoides. Neuroesferas
20 humanas, aglomerados de células-tronco neurais, astrócitos e neurônios possuem
21 receptores CB1 em 45% de sua área, além de 42% para CB2. Caracterizamos também a
22 presença do canal Nav 1.1, responsável por gerar potenciais de ação em neurônios
23 GABAérgicos e importantes na SD. Utilizando indicadores de morte celular (Caspase 3
24 e TUNEL), confirmamos que a hipertermia causa aumento de morte em 40 % da área das
25 neuroesferas, reduzida em 15% pelo tratamento com canabidiol (CBD). Os resultados
26 sugerem que células neurais humanas de pacientes com SD são um modelo interessante
27 para o estudo do efeito terapêutico de canabinoides sobre epilepsias refratárias.

28
29 Palavras-chave: Síndrome de Dravet, Canabidiol e Células-Tronco de Pluripotência
30 Induzida

31
32 Financiamento: CNPq, CAPES e Finep.