

EFFETTI PRO-INFIAMMATORI DI GRAFENE E GRAFENE OSSIDO: STUDIO IN VITRO SU CHERATINOCITI CUTANEI E MONOCITI

L. Fusco¹, M. Pelin², C. Martín³, S. Sosa², E. Vázquez³, S. P. Mukherjee⁴, B. Fadeel⁴, M. Prato¹, A. Tubaro²

¹*Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche, Università degli Studi di Trieste, 34127 Trieste, Italia*

²*Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste, 34127 Trieste, Italia*

³*Department of Organic Chemistry, University of Castilla-La Mancha, 13071 Ciudad Real, Spagna*

⁴*Nanomedicine & Nanosafety Laboratory (NNL), Division of Molecular Toxicology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm, Svezia*

Il grafene è una forma allotropica del carbonio, costituita da uno strato monoatomico bidimensionale (2D) di atomi ibridati nella forma sp^2 , disposti a formare esagoni con angoli di 120° . I nanomateriali a base di grafene sono dei promettenti candidati per applicazioni in diversi settori, compreso quello delle nanotecnologie, energetico e biomedico. Nonostante l'enorme progresso tecnologico relativo a tali nanomateriali, essi possono rappresentare un rischio per la salute e, tuttora, vi sono scarse conoscenze sulla loro potenziale tossicità per l'uomo. In particolare, il contatto cutaneo è una delle principali vie di esposizione a questi nanomateriali durante la loro produzione ed il loro impiego. Tuttavia, la tossicità cutanea è ancora poco studiata, nonostante le evidenze di dermatiti irritative da contatto, ipercheratosi e nevi, associate all'esposizione cutanea alla grafite e ad altri nanomateriali a base di carbonio.

È stato quindi condotto uno studio sulle proprietà pro-infiammatorie *in vitro* del grafene a pochi strati (FLG) e dell'ossido di grafene (GO), verificando: (1) l'effetto diretto sui cheratinociti cutanei umani (cellule HaCaT), in termini di rilascio di citochine; (2) l'effetto mediato dai cheratinociti esposti ai nanomateriali, sulla chemiotassi dei monociti (cellule THP-1); (3) l'effetto mediato dal terreno condizionato dai cheratinociti esposti ai nanomateriali, sulla differenziazione dei monociti in macrofagi o cellule dendritiche.

L'esposizione dei cheratinociti a concentrazioni sub-citotossiche di FLG o GO (0.1 e 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) è stata in grado di indurre un rilascio statisticamente significativo di citochine pro-infiammatorie (fattore stimolante le colonie di granulociti e monociti, interleuchina (IL)-1 α , IL-6, IL-8, fattore di necrosi tumorale- α), soprattutto dopo 4 ore di esposizione seguite da 20 o 68 ore di coltura in un terreno privo dei nanomateriali. Tuttavia, dopo esposizione a FLG o GO per 4 ore e successiva coltura per 20 o 68 ore in terreno privo dei nanomateriali, i cheratinociti non sono stati in grado di stimolare la chemiotassi dei monociti in seguito a co-coltura dei due tipi cellulari per 4 ore. Analogamente, il terreno condizionato dai cheratinociti esposti a FLG o GO, non è stato in grado di indurre la differenziazione dei monociti in macrofagi o cellule dendritiche, dopo 48 o 120 ore di esposizione. I risultati ottenuti evidenziano pertanto solo un lieve effetto pro-infiammatorio di FLG e GO a livello dei cheratinociti cutanei HaCaT.

La ricerca è stata supportata dal Programma di Finanziamento EU H2020-FET-GRAPHENE Flagship project (no. 696656).