ISSN 2965-0771

Revista Brasileira de CANNABIS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

DOI: 10.58731/2965-0771.2025.137

# CARÁTER MOLECULAR DOS RECEPTORES ENDOCANABINOIDES NA NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA

MOLECULAR CHARACTER OF ENDOCANNABINOID RECEPTORS IN MALIGNANT BREAST NEOPLASIA

**Isadora Oliva Sonnino**

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário São Camilo
Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo - SP, CEP: 04263-200
E-mail: isadoraolivasonnino@gmail.com

**Lorena Aydar de Melo Generoso**

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário São Camilo
Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo - SP, CEP: 04263-200
E-mail: lorenaydar@gmail.com

**Fabrício Leal Albiero Anéas**

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário São Camilo
Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo - SP, CEP: 04263-200
E-mail: fabricio.aneas@gmail.com

**Maria Letícia Baptista Salvadori**

Doutora em Ciências pelo Departamento de Cirurgia, Setor de Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres na área de Imunologia do Tumor
Instituição: Centro Universitário São Camilo
Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo - SP, CEP: 04263-200
E-mail: maria.salvadori@prof.saocamilo-sp.br

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

**RESUMO**

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais incidentes no mundo, especialmente entre mulheres. Buscando alternativas terapêuticas mais eficazes, a ciência descobriu uma relação entre o sistema endocanabinoide e o controle dessa doença. Esse sistema é composto por receptores CB1, CB2 e GPR55, pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (GPCR), cuja ativação está relacionada a efeitos antiproliferativos, pró-apoptóticos e anti-invasivos em células tumorais mamárias. O receptor CB1 está mais presente no sistema nervoso central, enquanto o CB2 é mais ativo em tecidos ligados ao sistema imunológico e em tumores (1,2,3,4) Já o GPR55 pode ter um papel que favorece o crescimento tumoral em certos contextos. Nesta revisão integrativa de literatura, buscou-se explorar como esses receptores atuam nas células cancerígenas, com análise do modo em que suas características moleculares influenciam o comportamento das células do câncer de mama. Para isso, foram utilizados artigos disponíveis em diferentes bases de dados, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicados entre 2009 e 2024, nos idiomas inglês e português. Dos 26 artigos inicialmente identificados, 11 foram selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Os achados revelam que a ativação do sistema resulta na inibição do ciclo celular, indução de apoptose e redução da angiogênese, evidenciando seu potencial terapêutico no câncer de mama.

**Palavras-chave:** Sistema Endocanabinoide, Receptores Canabinoides, Canabidiol, Câncer de Mama.

**ABSTRACT**

Breast cancer is one of the most common malignant neoplasms worldwide, especially among women. Seeking more effective therapeutic alternatives, science has discovered a relationship between the endocannabinoid system and the control of this disease. This system is composed of CB1, CB2, and GPR55 receptors, belonging to the G protein-coupled receptor (GPCR) superfamily, whose activation is related to antiproliferative, pro-apoptotic, and anti-invasive effects in breast tumor cells. The CB1 receptor is more prevalent in the central nervous system, while CB2 is more active in tissues linked to the immune system and in tumors (1,2,3,4). GPR55 may play a role that favors tumor growth in certain contexts. This integrative literature review sought to explore how these receptors act in cancer cells, analyzing how their molecular characteristics influence the behavior of breast cancer cells. For this purpose, articles available in different databases, PubMed and Virtual Health Library (VHL), published between 2009 and 2024, in English and Portuguese, were used. Of the 26 articles initially identified, 11 were selected according to previously established inclusion and exclusion criteria. The findings reveal that activation of the system results in cell cycle inhibition, induction of apoptosis, and reduction of angiogenesis, highlighting its therapeutic potential in breast cancer.

**Keywords:** Endocannabinoid System, Cannabinoid Receptors, Cannabidiol, Breast Cancer.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

## INTRODUÇÃO

Em meio a uma realidade onde a neoplasia de mama torna-se frequente, buscam-se novas opções de terapias para controlar a manifestação e a própria doença. Assim, o sistema endocanabinoide é fonte de estudo como possível alvo terapêutico **(**1**).** Esse sistema é composto por receptores canabinoides, como o CBI, CB2 e GPR55, que são proteínas integrais da membrana pertencentes ao grupo dos receptores que se acoplam à proteína G, relevante no controle de processos celulares (2**).**

O receptor CB1 é predominante no sistema nervoso central, sendo encontrado em áreas como o córtex, hipocampo e cerebelo. Além disso, está envolvido em processos patológicos, como em tecidos mamários tumorais **(3)**. Quando ativado, o receptor se acoplado à proteína G inibitória, de modo a promover o bloqueio da adenilato ciclase e inibição dos canais de cálcio, atuando na liberação de neurotransmissores de ação gabaérgica e glutamatérgica.

O receptor CB2, por sua vez, é encontrado em células do sistema imunológico e em diversos tipos de câncer, como o de mama **(4)**. Em condições fisiológicas, ele tem papel fundamental na modulação de respostas imunológicas e inflamatórias, participando da regulação da liberação de citocinas, da migração celular e da ativação de componentes do sistema imune inato e adaptativo. Sua ativação resulta na inibição da adenilato ciclase, o que leva à redução dos níveis intracelulares de AMP cíclico (cAMP) e à modulação de vias de sinalização intracelular. O GPR55, ainda pouco caracterizado, desempenha papel importante na aprendizagem e memória, além de ter sido associado a efeitos pró-tumorais (3)

A partir da ativação desses receptores, o Canabidiol (CBD) age inibindo o ciclo celular e reduzindo a produção de cAMP. Além de induzir o estresse do retículo endoplasmático, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e favorece a morte celular, potencializando a ação de quimioterápicos e mostrando ser uma opção eficaz para controle da doença. Destaca-se, então, a modulação da expressão dos receptores CB1, CB2 e GPR55 em tumores mamários, com implicações relevantes no prognóstico da doença.

**METODOLOGIA**:

Durante o primeiro semestre de 2025, foi realizada uma revisão integrativa de literatura na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pub-Med, envolvendo artigos publicados no período de 2009 a 2024. Utilizaram-se os seguintes descritores MeSH (*Medical Subject Headings*): "câncer de mama", "sistema endocanabinoide", "receptores canabinoides", "CB1", "CB2", "GPR55", "canabidiol", além de seus respectivos *entry terms*. A combinação de descritores e *entry terms* foi efetuada por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Para a pesquisa, também se fez uso de filtros, sendo eles: "*Publication date: from the last 11 years*" (estudos publicados nos últimos 11 anos), "*Text Availability: Free full text*" (estudos disponibilizados gratuitamente, em sua íntegra), "*Language: English and Portuguese*" (Idioma: Inglês e Português), "*Meta-Analysis*" (Meta Análises), "*Randomized Controlled Trial*" (Ensaio Randomizado), "*Review*" (Revisão), "*Systematic review*" (Revisão sistemática).

Identificaram-se 26 artigos nesta busca e foram selecionadas **11** referências por busca manual, visando adequação ao tema e exclusão de duplicados, conforme apresentado de forma gráfica na Figura 1, que evidencia o diagrama *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).* Foram adotados como critérios de inclusão: a) estudos publicados entre o ano de 2009 e 2024; b) artigos que não abordassem os aspectos moleculares dos receptores endocanabinoides ou não relacionados ao câncer de mama; c) artigos disponíveis gratuitamente em sua íntegra. Como critérios de exclusão adotaram-se: a) estudos publicados anteriormente ao ano de 2009; b) artigos que não abordassem os critérios de inclusão contidos nos itens b) e c) acima.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

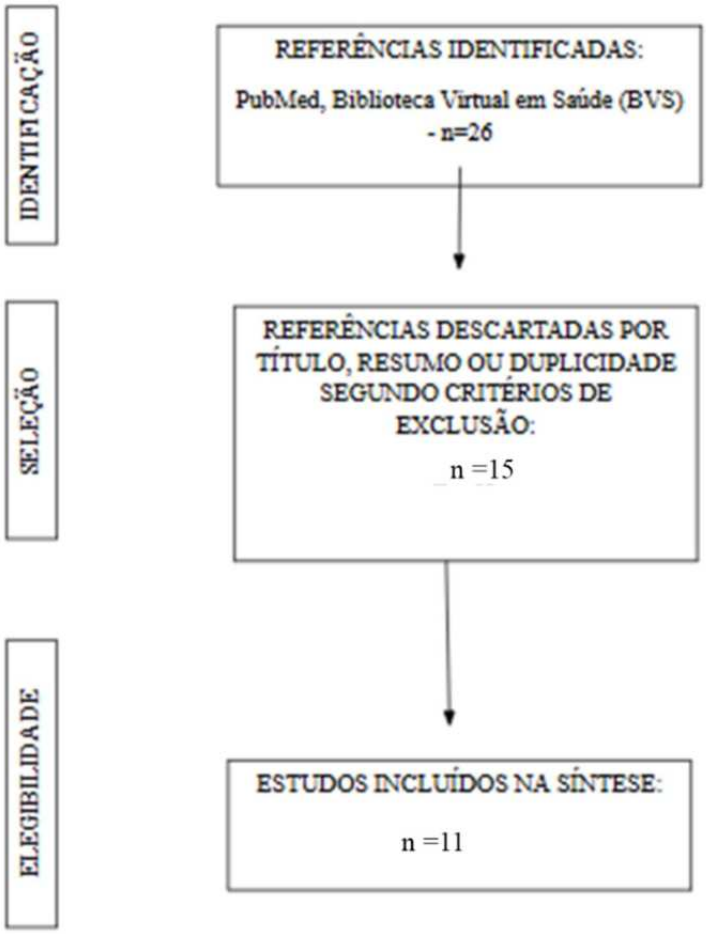


**Figura 1**. Diagrama *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).*

**RESULTADOS:**

| **Autor** | **Ano de publicação** | **Objetivo** | **Resultados** |
|---|---|---|---|
| **1. Fabrício Leal Albiero** | **2024** | Revisar os efeitos antineoplásicos do canabidiol no câncer de mama, destacando seus | A ativação dos receptores canabinoides, em especial o CB2, estimula a apoptose em células de câncer de mama e |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Anéas, *et al.* (1)** | | mecanismos pró-apoptóticos, anti-invasivos e anti-inflamatórios. | atua de forma antiproliferativa. |
| **2. Sandra Blasco-Benito, *et al.* (2)** | **2019** | Investigar a interação entre HER2 e o receptor canabinoide CB2R no câncer de mama HER2+, propondo essa interação como alvo terapêutico e ferramenta prognóstica. | A ativação seletiva de CB2 pelo Δ9-THC ou por seus agonistas sintéticos promove a dissociação dos heterônomos HER2–CB2, que leva a um efeito antitumoral |
| **3. Cristina Pagano, *et al.* (3)** | **2021** | Explorar os mecanismos moleculares pelos quais os canabinoides influenciam a progressão do câncer, incluindo proliferação, angiogênese, migração e metástase. | O receptor do tipo CB2 mostrou correlação com maior grau de malignidade em tumores hormônio- negativos, enquanto o GPR55 demonstrou papel pró-tumoral (biomarcador de agressividade). |
| **4. Javid, F.A., *et al.* (4)** | **2016** | Analisar a farmacologia dos canabinoides na pesquisa do câncer, discutindo seu potencial como esperança terapêutica, com ênfase nos mecanismos moleculares e aplicações clínicas. | A expressão de CB2 é mais elevada em tumores HER2 +, enquanto GPR55 apresenta correlação com metástase e resistência terapêutica |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **5. Mauro Araújo, *et al.* (5)** | **2023** | Apresentar uma visão geral do sistema endocanabinoide e seus mecanismos de ação, ressaltando a necessidade de estudos clínicos mais robustos para uso terapêutico dos canabinoides. | O Canabidiol atua como agente antineoplásico, a partir do acoplamento à proteína G e modulação de vias intracelulares. |
| **6. Chiara Laezza, *et al.* (6)** | **2020** | Revisar o papel do sistema endocanabinoide na modulação de vias de sinalização relacionadas ao câncer, apontando seu potencial como alvo terapêutico anticâncer. | A ativação do receptor CB1 leva à redução de AMPc, enquanto a de CB2 estimula vias associadas ao estresse oxidativo e à autofagia |
| **7. Ana Isabel Fraguas-Sánchez, *et al.* (7)** | **2018** | Revisar os efeitos do sistema endocanabinoide no câncer, abordando tanto seus efeitos antitumorais quanto a possibilidade de promover crescimento tumoral em certas condições. | A ativação do CB2 pelo canabidiol (CBD) levou à redução da expressão de proteínas associadas à metástase, além de reduzir a migração e a invasão de células tumorais. |
| **8. Zahida Qamri, *et al.* (8)** | **2009** | Avaliar os efeitos de agonistas sintéticos dos receptores canabinoides CB1 e CB2 no crescimento e metástase do câncer de mama, | Os efeitos antiproliferativos e antimetastáticos de agonistas sintéticos dos receptores canabinoides levou à redução significativa no crescimento tumoral e inibição da COX-2. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | destacando sua ação pró-apoptótica e antiangiogênica. | |
| **9. Lesley D. Schurman *et al.* (9)** | **2020** | Descrição de pesquisas que levaram à descoberta do sistema endocanabinoide e seus benefícios e malefícios à saúde humana. | A caracterização dos transmissores lipídicos Anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) como endocanabinoides se dá pela semelhança entre seus mecanismos de ação com o Δ 9-tetrahidrocanabinol. |
| **10. Shenglong Zou and Ujendra Kumar (10)** | **2018** | Discussão sobre o conhecimento dos canabinoides e sistema endocanabinoide, com foco no CB1R e no SNC e ênfase em avanços recentes na área, além de definir os potenciais dos receptores canabinoides na modulação das vias de sinalização associadas a diversas condições fisiopatológicas. | A ampla expressão de CB1R no sistema nervoso central confere atividade na regulação de processos inflamatórios, controle motor e modulação de diferentes tipos de dor. |
| **11. Maria Younes *et al.* (11)** | **2024** | Explorar a atividade anticâncer da mistura de canabinoides isolada da planta libanesa C. sativa em proporções comparáveis à planta medicinal local e | A atividade anti+A8:D12cancerígena da mistura de endocanabinoides se dá pela fragmentação celular, pela translocação da fosfatidilserina e pela fragmentação do DNA, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | elucidar seu mecanismo de ação em células de câncer de mama in vitro. | inibindo a motilidade das células agressivas do câncer de mama. |

De acordo com a revisão de Fabrício Leal Albiero Anéas ***et al.*** (1), o canabidiol (CBD) exerce efeitos antiproliferativos e estimula a apoptose em células de câncer de mama, principalmente por meio da ativação dos receptores canabinoides, em especial o CB2. Essa ativação está associada à proteína G, que inibe a atividade da adenilil ciclase e reduz os níveis de AMPc, resultando na interrupção do ciclo celular.

Além disso, o CBD promove estresse no retículo endoplasmático, levando ao aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), o que favorece a morte celular e potencializa os efeitos de agentes quimioterápicos.

Sandra Blasco-Benito ***et al.*** **(**2) discutem a interação funcional entre os receptores canabinoides CB2 e o receptor HER2, altamente expresso em subtipos agressivos de câncer de mama. A ativação seletiva de CB2 pelo Δ9-THC ou agonistas sintéticos como JWH-133 promove a dissociação dos heterônomos HER2–CB2, levando à degradação do HER2 via proteassoma e consequente efeito antitumoral, sugerindo que a sinalização canabinoide pode ser um alvo terapêutico promissor no câncer de mama HER2-positivo.

Ana Isabel Fraguas-Sánchez ***et al.*** (7) destacam a modulação dos receptores CB1, CB2 e GPR55 em tumores de mama, evidenciando seu impacto no prognóstico da doença. A ativação do CB2, em especial, mostrou-se capaz de reduzir a migração e a invasão de células tumorais, com destaque para os tumores triplo-negativos. Por outro lado, o GPR55 pode atuar como um receptor pró-tumoral em determinados contextos, promovendo vias de sinalização relacionadas ao crescimento e proliferação de células neoplásticas. Além disso, os autores observaram que a ativação do CB2 pelo canabidiol (CBD) levou à redução na expressão de proteínas associadas à metástase, como Id-1 e Sox-2.

Cristina Pagano ***et al.*** (3) por sua vez, relacionaram a progressão do câncer de mama à superexpressão dos receptores CB1, CB2 e GPR55, cujas ativações impactam diretamente vias de proliferação, migração, invasão e angiogênese. A ativação do CB2 mostrou correlação com maior grau de malignidade em tumores hormônio-negativos,

enquanto o GPR55 demonstrou papel pró-tumoral, sendo sugerido como possível biomarcador de agressividade.

Mauro Araújo ***et al.*** **(5)** afirmam que os receptores CB1 e CB2 vão agir por meio do acoplamento à proteína G, a fim de modular vias intracelulares responsáveis por proliferação celular, dor, inflamação e apoptose. A revisão destaca a ampla expressão do CB1 no sistema nervoso central e do CB2 no sistema imunológico. Além disso, percebe-se sua presença em tecidos periféricos e neoplásicos, de modo que a ativação desses receptores pelo CBD influência em processos moleculares de crescimento e morte celular, o que justifica seu estudo como agente antineoplásico.

Para Javid F.A. ***et al.*** (6) a atuação dos receptores canabinoides CB1, CB2 e GPR55 no câncer de mama envolve a regulação de vias como PI3K/Akt/mTOR, MAPK e a produção de ERO. A revisão ressalta que a expressão de CB2 é mais elevada em tumores HER2 +, enquanto GPR55 apresenta correlação com metástase e resistência terapêutica.

Chiara Laezza ***et al.*** (4) enfatizam que tanto os fitocanabinoides quanto os endocanabinoides ativam mecanismos celulares como ceramida, ERK, mTOR e produção de ERO, resultando em apoptose, inibição da proliferação e redução da angiogênese. A ativação do receptor CB1 leva à redução de AMPc, enquanto a de CB2 estimula vias associadas ao estresse oxidativo e à autofagia. Dessa forma, os receptores canabinoides participam ativamente da modulação de vias pró-apoptóticas em células tumorais.

Além disso, Cristina Pagano ***et al.*** (5) defendem que a progressão do câncer de mama está associada à superexpressão dos receptores CB1, CB2 e GPR55, cujas ativações impactam diretamente vias de proliferação, migração, invasão e angiogênese. A ativação do CB2 mostrou correlação com maior grau de malignidade em tumores hormônio-negativos, enquanto o GPR55 demonstrou papel pró-tumoral, sendo sugerido como possível biomarcador de agressividade. Os autores também reforçam o papel das enzimas FAAH e MAGL, reguladoras do sistema endocanabinoide, como alvos terapêuticos.

Zahida Qamri ***et al.*** **(**8) reforçam os efeitos antiproliferativos e antimetastáticos de agonistas sintéticos dos receptores canabinoides, como o WIN-55,212-2 e o JWH-133.

Em modelos murinos, a ativação desses receptores levou à redução significativa no crescimento tumoral e no número de metástases pulmonares. Os mecanismos moleculares envolvidos incluem a inibição da COX-2, regulação do eixo AP-1/c-Jun/c-Fos e ativação de ceramida e vias apoptóticas, especialmente pela via mitocondrial mediada por caspase 8.

Lesley D. Schurman ***et al.*** (9) abordam a caracterização dos transmissores lipídicos Anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) como endocanabinoides, que são ligantes naturais dos receptores canabinoides (CBR). Esses compostos endógenos regulam uma ampla gama de processos fisiológicos e compartilham mecanismos de ação com o Δ 9 - tetrahidrocanabinol, componente psicoativo da maconha.
A análise proteômica funcional identificou MAGL, ABHD12 e ABHD6 como as principais enzimas, como a NAM e THL, responsáveis pela degradação do endocanabinoide 2-AG no cérebro de camundongos, com a FAAH contribuindo de forma menor.

Maria Younes ***et al.*** (11) demonstraram em seu estudo que o CBD e o THC isolados de cepas de cannabis libanesas, em proporções comparáveis às das plantas medicinais, apresentam efeito promissor em linhagens celulares de câncer de mama. A atividade anticancerígena dessa mistura foi revelada por sua capacidade de promover a fragmentação celular, a translocação da fosfatidilserina e a fragmentação do DNA, enquanto inibe a motilidade de células agressivas de câncer de mama.

Por fim, Shenglong Zou e Ujendra Kumar [et al] (10) destacaram o receptor canabinoide tipo 1 (CB1R) como um dos principais alvos de interesse devido à sua ampla expressão no sistema nervoso central e sua participação na regulação de processos inflamatórios, controle motor e modulação de diferentes tipos de dor. Sabe-se que sua ativação inibe a liberação dos neurotransmissores GABA e glutamato nos terminais pré-sinápticos, conferindo papel central na modulação da neurotransmissão, ação associada à neuroproteção, especialmente contra a excitotoxicidade, processo patológico comum em diversas doenças neurológicas, como a epilepsia.

## DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa reforçam a importância do sistema endocanabinoide na regulação de diversos processos celulares associados ao desenvolvimento e à progressão do câncer de mama, em especial pela modulação dos receptores CB1, CB2 e GPR55.

Os receptores CB1, CB2 e GPR55 são proteínas integrais de membrana pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (GPCR). Esses receptores apresentam sete domínios transmembranares constituídos por hélices α, responsáveis por sua ancoragem na membrana plasmática e interação extracelular com ligantes lipofílicos, permitindo a modulação de vias de sinalização intracelular e, consequentemente, a regulação de processos celulares. A partir do reconhecimento dos ligantes canabinoides, os receptores sofrem uma mudança conformacional e ativam proteínas G heterotriméricas (compostas por subunidades alfa, beta e gama), que atuam na face interna da membrana plasmática celular, desencadeando respostas anti-inflamatórias e neuroprotetoras.

As evidências apontam que a ativação seletiva desses receptores está vinculada a efeitos antiproliferativos, pró-apoptóticos e anti-invasivos em células tumorais mamárias, consolidando o sistema endocanabinoide como um alvo terapêutico promissor. Destaca-se a ação do canabidiol (CBD), que ao interagir com o receptor CB2, desencadeia uma série de mecanismos moleculares, que culminam na inibição do ciclo celular a partir da redução dos níveis intracelulares de AMPc e do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), favorecendo a apoptose celular **(**1**)**. Além disso, esse efeito parece ser potencializado quando o CBD é combinado com agentes quimioterápicos, sugerindo seu impacto no tratamento do câncer de mama (1)

Ademais, merece atenção o papel dos canabinoides na regulação da via PI3K/Akt/mTOR, que é reconhecida como uma das principais rotas de sinalização envolvidas no crescimento e sobrevivência das células tumorais. Essa via, frequentemente ativada de maneira descontrolada em muitos tipos de câncer, funciona como um motor para a proliferação celular e resistência à morte programada. Basicamente, a via opera como uma sequência de comandos bioquímicos, a partir da

ativação da PI3K e estímulo da Akt, que por sua vez ativa a mTOR, promovendo aumento da síntese proteica e evitando a apoptose. Os estudos analisados nesta revisão indicam que compostos como o Δ9-THC e o CBD são capazes de interferir nessa via, inibindo pontos-chave da cascata. A partir disso, observa-se uma desaceleração do ciclo celular, uma maior ocorrência de autofagia e a ativação de proteínas que favorecem a apoptose, como a BAD. Esses efeitos, mediados pela ativação dos receptores CB1 e CB2, tornam os canabinoides mais promissores, especialmente em subtipos tumorais de comportamento agressivo, como os casos de câncer de mama triplo-negativo e HER2-positivo (2).

Outro aspecto relevante refere-se à interação entre o receptor CB2 e o proto-oncogene HER2, principalmente em tumores classificados como HER2-positivos. Em casos de HER2-positivos, (2) a existência de heterômeros formados entre os receptores HER2 e CB2R em células de câncer de mama contribui para a manutenção da atividade oncogênica de HER2, favorecendo sua estabilidade e sinalização pró-proliferativa. A partir disso, a ativação seletiva de CB2R pelo agonista $\Delta^9$-tetraidrocanabinol (THC) leva à dissociação física do heterômero HER2–CB2R, interferindo na capacidade do HER2 formar homodímeros, passo fundamental para ativação por autofosforilação, que o inativa e torna a proteína suscetível à degradação intracelular. A célula vai identificar o HER2 como resíduo, ativando um mecanismo de fagocitose interna, marcado pela presença de uma enzima denominada c-CBL, que anexa ao HER2 inativo moléculas de ubiquitina (proteínas responsáveis pela degradação celular). Essa marcação com cadeias de ubiquitina direciona HER2 ao sistema proteasomal, responsável por sua degradação proteolítica.

Portanto, a quebra do heterômero HER2–CB2R não apenas bloqueia a ativação de HER2, mas também promove sua eliminação via degradação proteasomal, configurando um mecanismo duplo de controle da sinalização oncogênica.

Esse mecanismo sugere uma via terapêutica potencialmente eficaz no manejo de subtipos mais agressivos da doença. Por sua vez, embora menos explorado, o receptor GPR55 tem se mostrado associado a efeitos pró-tumorais, estimulando vias que favorecem a proliferação celular, a migração e a angiogênese (5,7). Com isso, além de representar um possível marcador de agressividade tumoral, o GPR55 surge como mais

um alvo terapêutico que merece investigação. No caso do receptor CB1, embora classicamente descrito como predominante no sistema nervoso central, regulando funções como a neurotransmissão e processos inflamatórios, sua expressão também foi identificada em tecidos mamários neoplásicos. Isso sugere um papel adicional na modulação de vias sinalizadoras envolvidas no crescimento tumoral (2).

A atuação de canabinoides naturais ou sintéticos sobre esses receptores têm revelado efeitos diversos, incluindo a indução de apoptose e a inibição da migração e invasão celular, com destaque para sua eficácia em tumores triplo-negativos, notoriamente difíceis de tratar (7).

Além disso, enzimas que regulam o sistema endocanabinoide, como a FAAH e a MAGL, mostram-se fundamentais no metabolismo da Anandamida (AEA) e do 2-araquidonoil glicerol (2-AG), uma vez que controlam a biodisponibilidade e duração do sinal deles. Por isso, a inibição dessas enzimas intensifica a sinalização endocanabinoide e amplia seus efeitos antitumorais (9). Os dados de modelos pré-clínicos são igualmente promissores: agonistas sintéticos como WIN-55,212-2 e JWH-133 demonstraram reduzir de maneira significativa o crescimento tumoral e a formação de metástases, por meio da inibição de vias COX-2 e indução de apoptose mitocondrial por caspase 8 (8).

Portanto, apesar destes avanços, há um consenso na literatura sobre a necessidade de estudos clínicos mais robustos, que permitam validar a segurança, eficácia e a aplicabilidade dos canabinoides no tratamento do câncer de mama (3, 2). Por fim, a compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares que regulam o sistema endocanabinoide e expressão de seus receptores e enzimas, abre perspectivas relevantes para o desenvolvimento de terapias mais inovadoras, personalizadas e eficazes no enfrentamento do câncer de mama.

## CONCLUSÃO

Diante do discutido, compreende-se que o papel exercido por receptores endocanabinoides é relevante na regulação de processos inflamatórios, na modulação de vias relacionadas à dor e no controle de crescimento tumoral. No contexto do câncer de mama, a expressão diferencial dos receptores CB1, CB2 e GPR55 pode influenciar

diretamente na expressão e comportamento celular neoplásico. O CB1 é um importante modulador da neurotransmissão, desempenhando papel crucial na modulação da liberação de neurotransmissores como o GABA, a dopamina e o glutamato. O receptor CB2, por sua vez, se associa a efeitos antitumorais, por meio da regulação da proliferação e invasão celular. Já o GPR55 age no controle de mecanismos de sobrevivência celular, por meio da ativação de vias de proliferação, atuando, por vezes, de forma pró-tumoral.

Além disso, os canabinoides têm se mostrado eficazes na modulação da via PI3K/Akt/mTOR, uma das principais vias associadas ao crescimento e sobrevivência das células tumorais, ao promoverem a desaceleração do ciclo celular e ativação de mecanismos pró-apoptóticos. Esses efeitos, mediados por receptores CB1 e CB2, destacam os canabinoides como alternativas terapêuticas promissoras, principalmente para os subtipos mais agressivos de câncer de mama, como o triplo-negativo e o HER2-positivo.

Conclui-se, portanto, que, embora sejam necessários novos estudos clínicos sobre as neoplasias mamárias, os canabinoides se mostram promissores como estratégias terapêuticas para os distintos subtipos do câncer, exercendo papéis significativos no controle da metástase e sobrevivência celular.

**REFERÊNCIAS:**


1. ANÉAS, F. L. A.; SALVADORI, M. L. B. **Os efeitos antineoplásicos do canabidiol no Câncer de Mama.** Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 1, p. 7628–7637, 29 fev. 2024.

2. BLASCO-BENITO, S. *et al.* **Therapeutic targeting of HER2–CB 2 R heteromers in HER2-positive breast cancer.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 116, n. 9, p. 3863–3872, 7 fev. 2019.

3. PAGANO, C. *et al.* **Molecular Mechanism of Cannabinoids in Cancer Progression.** International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 7, p. 3680, 1 abr. 2021.

4. LAEZZA, C. *et al.* **The Endocannabinoid System: A Target for Cancer Treatment.** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 3, p. 747, 23 jan. 2020.

5. ARAÚJO, M.; ALMEIDA, M. B.; ARAÚJO, L. L. N. **Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral.** BrJP, 10 jul. 2023.

6. JAVID, F. A. *et al.* **Cannabinoid pharmacology in cancer research: A new hope for cancer patients?** European Journal of Pharmacology, v. 775, p. 1–14, 15 mar. 2016.

7. FRAGUAS-SÁNCHEZ, A. I.; MARTÍN-SABROSO, C.; TORRES-SUÁREZ, A. I. **Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review.** British Journal of Pharmacology, v. 175, n. 13, p. 2566–2580, 22 Maio 2018.

8. QAMRI, Z. *et al.* **Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer.** Molecular cancer therapeutics, v. 8, n. 11, p. 3117–3129, 1 Nov. 2009.

9. SCHURMAN, L. D. *et al.* **Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology.** Handbook of Experimental Pharmacology, v. 258, p. 323–353, 2020.

10. ZOU, S.; KUMAR, U. **Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system.** International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 3, p. 833, 13 mar. 2018.

11. YOUNES, M. *et al*. **The molecular anti-metastatic potential of CBD and THC from Lebanese Cannabis via apoptosis induction and alterations in autophagy.** Scientific Reports, v. 14, n. 1, 27 out. 2024.