ISSN 2965-0771

Revista Brasileira de CANNABIS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

DOI: 10.58731/2965-0771.2024.52

AÇÃO ANTITUMORAL DO CANABIDIOL

Laufer-Amorim, S.[1] Amaral Vicentini, A.[1] Oshima, G.1 Mello Taketa, S.[1] Amorim, R.M.[2] Laufer-Amorim, R.[2*]

[1] Discente do curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo. [2] Docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP- campus Botucatu

*Autor de correspondência: Renee Laufer Amorim
e-mail: renee.laufer-amorim@unesp.br

RESUMO

Na última década houve um crescente interesse pelas diversas propriedades farmacológicas da *Cannabis sativa*. Essa é composta por diferentes substâncias que apresentam potenciais terapêuticos distintos, sendo o Canabidiol (CBD) e o Delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) os mais estudados. Dentre as propriedades terapêuticas do CBD destaca-se a ação antitumoral *in vitro e in vivo* em algumas neoplasias. O presente estudo objetivou realizar uma revisão de literatura sobre o potencial antitumoral do CBD contemplando o período de 2004 a 2024, na base de dados PUBMED, utilizando-se os descritores "CBD and Cancer and Treatment". Foram selecionados 127 artigos, que após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultou em 40 artigos. Os resultados dos estudos analisados demonstraram que o CBD é capaz de induzir a apoptose e a parada do ciclo celular, inibir a angiogênese, diminuir o potencial metastático e levar a alteração na membrana mitocondrial. Além disso, foi observado o efeito antitumoral in vitro do CBD em linhagens de câncer de pulmão, mama, ovário, glioma, gástrico e de próstata. Com base na literatura consultada, conclui-se que, embora haja a necessidade de mais estudos, o CBD apresenta potencial terapêutico como adjuvante antitumoral, em combinação com protocolos quimioterápicos já estabelecidos, além dos benefícios para o paciente oncológico, como antálgico, antiemético, entre outros.

Palavras-chave: Fitocanabinoides; Câncer; Antineoplásico.

Submetido em 07 de agosto de 2024
Aceito para publicação em 14 de agosto de 2024
Publicado em 21 de novembro de 2024

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

ABSTRACT

Over the past decade, there has been a growing interest in the various pharmacological properties of Cannabis sativa. This plant is composed of different substances with distinct therapeutic potentials, with Cannabidiol (CBD) and Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) being the most studied. Among the therapeutic properties of CBD, its antitumor action in vitro and in vivo in some neoplasms stands out. The present study aimed to conduct a literature review on the antitumor potential of CBD covering the period from 2004 to 2024, using the PUBMED database with the descriptors "CBD and Cancer and Treatment." A total of 127 articles were selected, which, after applying inclusion and exclusion criteria, resulted in 40 articles. The results of the analysed studies demonstrated that CBD is capable of inducing apoptosis and cell cycle arrest, inhibiting angiogenesis, reducing metastatic potential, and causing changes in the mitochondrial membrane. Additionally, the antitumor effect of CBD in vitro was observed in lung, breast, ovarian, glioma, gastric, and prostate cancer cell lines. Based on the consulted literature, it is concluded that, although more studies are needed, CBD presents therapeutic potential as an antitumor adjuvant, in combination with already established chemotherapy protocols, as well as benefits for cancer patients, such as analgesic and antiemetic effects, among others.

Keywords: Phytocannabinoids; Cancer; Antineoplastic.

INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa* tem sido usada medicinalmente por milhares de anos em muitas culturas, incluindo a chinesa, japonesa, indiana e egípcia. Já o seu uso medicinal em países ocidentais como os EUA, Inglaterra e partes da Europa começou especialmente no século XIX [1,2].

Existem mais de 540 metabólitos secundários na planta de cannabis, dos quais mais de 120 são fitocanabinoides, divididos em 11 classes. Tetrahidrocannabinol (THC) e Cannabidiol (CBD) são os dois fitocanabinoides mais estudados. Além disso, foram isolados mais de 200 terpenos da Cannabis, os quais apresentam suas próprias ações terapêuticas, e hoje já se sabe a existência de milhares de flavonoides[1,3,4].

Os terpenos são os óleos aromáticos responsáveis pelo aroma característico da planta. Já os flavonoides são compostos fenólicos que apresentam propriedades nutricionais e farmacêuticas. São encontrados em frutas, vegetais, flores, cereais, sementes e várias plantas. Nas plantas, como aquelas do gênero *Cannabis*, os flavonoides desempenham papéis importantes na coloração, sabor e aroma[1].

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

O termo espectro completo (*full spectrum*) é uma forma que preserva todos os compostos da planta *Cannabis*, incluindo a presença dos fitocanabinoides, como Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN), Canabigerol (CBG) e Tetrahidrocanabinol (THC), terpenos, flavonoides e outro fitoquímicos. Também podemos obter os fitocanabinoides isolados, a partir de processos de purificação e separação , gerando compostos ricos em CBD, CBN, CBG, THC, dentre outros. [1,3,5]

O THC é responsável pelos efeitos psicoativos associados à Cannabis, de forma dose- dependente, mas ao contrário do THC, o CBD não apresenta essas características, tornando-o mais atraente como opção de uso terapêutico. [1]

Os fitocanabinoides desencadeiam a morte das células cancerígenas por várias vias de transdução de sinal, incluindo parada do ciclo celular, estresse do retículo endoplasmático, estresse oxidativo, autofagia e apoptose. O CBD inibe a proliferação de células cancerígenas, induz apoptose e inibe a invasão celular, metástase e angiogênese em diferentes tipos de câncer *in vitro* e *in vivo.* [6,7].

O chamado 'efeito entourage' ou efeito comitiva refere-se a complexa interação entre os vários constituintes da planta, os quais apresentam um sinergismo marcante, o que pode contribuir para o efeito terapêutico geral dos principais fitocanabinoides. Cada vez mais essa associação vem sendo estudada para que se possa garantir um melhor efeito terapêutico[3,6].

Atualmente existem centenas de cultivares de *Cannabis*, sendo a maioria híbridos derivados das subespécies *Canabis Sativa, Cannabis Indica e Cannabis Ruderalis*. Esses cultivares possuem diferentes quimiovares, com variada composição química de fitocanabinoides e terpenos (Figura 1), levando a ações terapêuticas diversas.[1,6]

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

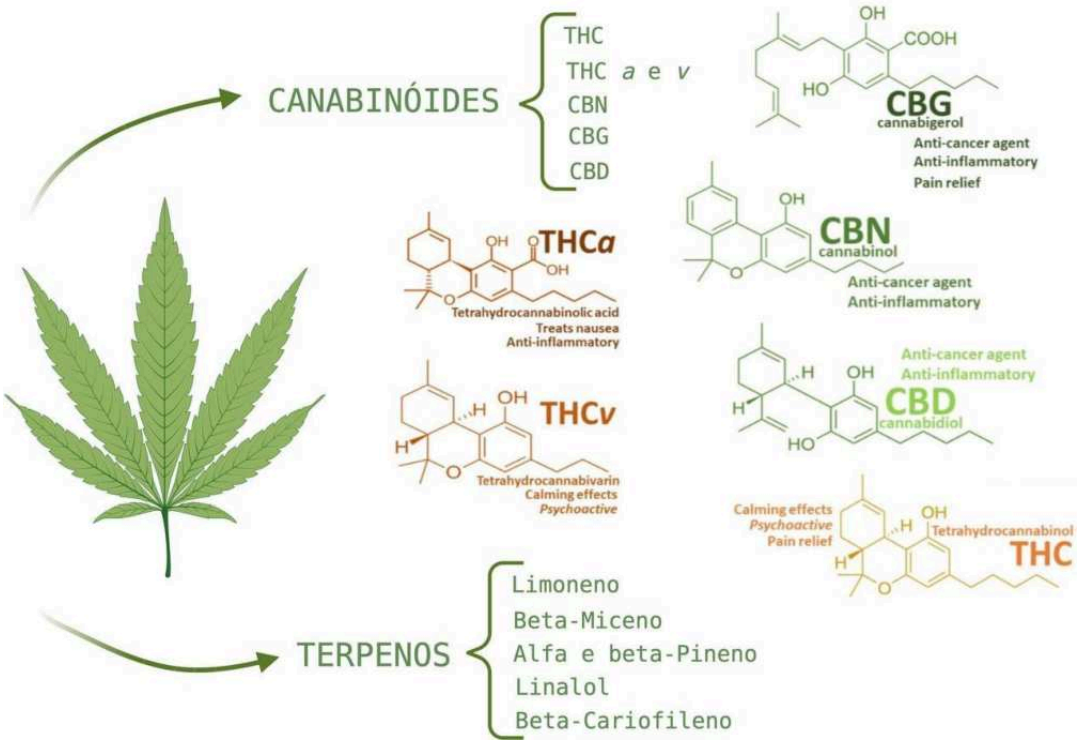

Figura 1: Principais compostos da *Cannabis spp.* A planta é composta por diversas substâncias, como os fitocanabinoides (CBD, CBN, CBG, THC, THC *a* e *v;* e) e terpenos (limonemo, beta-miceno, alfa e beta-pineno, linalol e beta-cariofileno), dentre outros. Destacam-se as principais ações dos fitocanabinoides como, ação anti- inflamatória e antitumoral.

A ação dos fitocanabinoides se dá pela sua ligação com os receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2), os quais representam apenas uma parcela de todos os receptores canabinoides.[1,3] Os receptores CB1 são abundantes no sistema nervoso central (cérebro, medula espinhal); esse receptor também pode ser encontrado perifericamente, em muitos tecidos e órgãos, nas membranas mitocondriais, nas glândulas endócrinas e na pele. Os receptores CB1 são encontrados em altas concentrações em áreas do cérebro associadas ao humor, processos cognitivos e movimento. Os receptores CB1 mantêm o delicado equilíbrio entre inibição e excitação neuronal, especialmente na transmissão GABAérgica, glutamatérgica e dopaminérgica.[4,8,9]

Os receptores CB2 são particularmente abundantes nas células, tecidos e órgãos do sistema imunológico, mas também são encontrados em muitas outras partes do corpo, incluindo sistema nervo central. Os receptores CB2 são mediadores-chave da regulação do sistema canabinóide. [8,10]

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

METODOLOGIA

Esse artigo tem o objetivo de revisar e analisar criticamente o mecanismo de ação do Canabidiol como substância antitumoral, a partir de uma busca na base de dados do PUBMED com os descritores: "CBD and Cancer and Treatment", entre os anos de 2004 e abril de 2024. Critérios de inclusão usados na busca inicial na base de dados foram: artigos do tipo ensaio clínico, meta análise, ensaio clínico randomizado, revisão de literatura e revisão sistemática, que o acesso fosse na íntegra e completos, em português ou inglês. Foram excluídos artigos de opinião, editoriais, livros e outros documentos.

Foram selecionados 127 artigos, que após realizada a leitura dos títulos e/ou resumos, selecionou-se 72 artigos. Destes, foram utilizados 40 artigos para a presente revisão.

DISCUSSÃO

Receptores

O sistema endocanabinoide é composto por três componentes principais: receptores canabinoides (CB1 e CB2), endocanabinoides e enzimas que participam da síntese e degradação dos endocanbinoides. Os receptores CB1 estão predominantemente presentes no cérebro e no sistema nervoso central, enquanto os receptores CB2 são encontrados principalmente em células de órgãos periféricos ligados ao sistema imunológico e hematopoiético (Figura 2)[2,11]

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

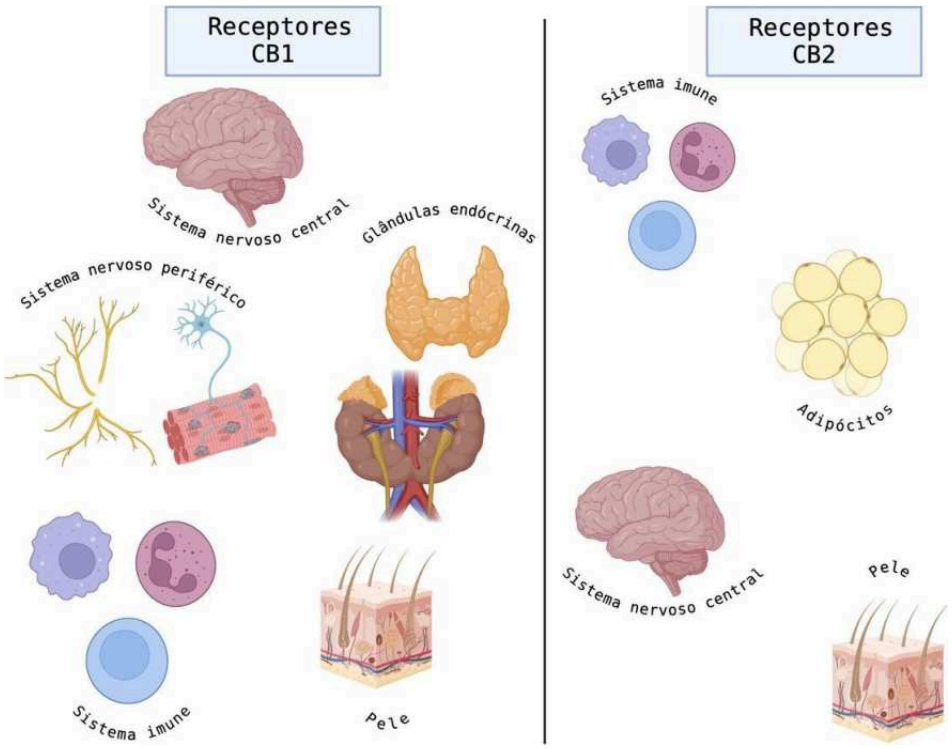

Figura 2: Localização dos receptores canabinóides. Os receptores canabinóides CB1 são encontrados majoritariamente no sistema nervoso central e periférico, mas também pode ser encontrado nas glândulas endócrinas, como hipófise, tireoide, suprarrenais; no sistema imune e na pele. Já os receptores CB2 estão localizados em menor quantidade no sistema nervoso central, no sistema imune, nos adipócitos e na pele.

Os endocanabinoides, como a anandamida (AEA) e o 2- araquidonoil glicerol (2-AG), são neurotransmissores endógenos com característica lipídica que se ligam aos receptores canabinoides, e essas proteínas receptoras são expressas em todo o sistema nervoso central e periférico dos vertebrados. Dentre as diversas enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides, podemos citar: N-acetiltransferase (NAT) e fosfolipase D (PLD), que participam da rota biossintética da AEA, e a hidrolase amida de ácido graxo (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL), que participam da rota biossintética do 2-AG. O CBD e o THC são quimicamente semelhantes aos endocanabinoides produzidos pelo nosso corpo. O sistema endocanabinoide regula processos fisiológicos e cognitivos, com os endocanabinoides atuando como neuromoduladores. Eles participam de diversos processos, incluindo função neuronal, emoções, alimentação e metabolismo energético, dor, inflamação, sono e função imunológica.[1,7,12]

Os receptores canabinoides são proteínas transmembranas que pertencem à

família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs, do inglês G-protein coupled receptors). [1,5,6] Eles são assim chamados porque estão ligados a proteínas G, que são intermediárias importantes na transmissão de sinais dentro da célula. A ativação dos receptores canabinoides pela ligação de canabinoides endógenos 2-AG e anandamida (AEA), ou exógenos (THC e CBD) leva à ativação das proteínas G associadas, desencadeando uma cascata de sinais intracelulares que modulam diversas funções fisiológicas e patológicas.[2,6,9]

O THC se liga a ambos os receptores CB1 e CB2 como um agonista. A ativação do CB1 pelo THC está associada à catalepsia, hipotermia, dessensibilização à dor, supressão da atividade locomotora e aumento do apetite. [1] A ativação do CB2 pelo THC é considerada para ter efeitos de alívio da dor e anti-inflamatórios. O CBD se liga ao CB1 e atua como um modulador alostérico negativo, podendo reduzir os efeitos colaterais indesejados associados ao THC, incluindo seus efeitos psicoativos, taquicardia, ansiedade e sedação. [6] Além disso, esses dois compostos podem ajudar os pacientes que sofrem de efeitos colaterais da quimioterapia, como anorexia, vômito, depressão e dor. Além do uso em pacientes em cuidados paliativos, o THC e o CBD demonstraram efeitos antitumorigênicos em várias linhagens de células cancerígenas. Em contraste com o THC, o CBD é uma alternativa mais segura devido ao seu efeito psicoativo mínimo, demonstrado em diversos estudos .[1,13]

Outro sistema de receptores não CB1/CB2 é o potencial receptor transiente de proteína vanilóide tipos 1 e 2 (TRPV1, TRPV2) capaz de ligar tanto endocanabinoides quanto fitocanabinoides. Os receptores TRP controlam principalmente a percepção da temperatura corporal, dor e estímulos nocivos e estão envolvidos em várias funções biológicas, como a proliferação celular e a entrada de cálcio nas células. [14,15]

Nos últimos 10 anos estudou-se o efeito do CBD como substância antitumoral e seus mecanismos de ação na proliferação e diferenciação celular e na morte celular programada. [4] Os efeitos do CBD nas vias de sinalização nas células cancerígenas são conferidos pelos receptores CB acoplados à proteína G (CB-Rs), CB1-R e CB2-R, além de outros alvos celulares.[1,3,7] Como mecanismo de ação descrito, os fitocanabinoides bloqueiam a progressão do ciclo celular, o crescimento celular e induzem a apoptose das células cancerígenas, inibindo as vias de sinalização pró-oncogênicas.[4,16]

Mecanismo de ação no câncer:

Diversos estudos propõem diferentes mecanismos de ação dos fitocanabioides sobre células neoplásicas, como: (i) indução de apoptose, (ii) parada do ciclo celular, (iii) inibição da neovascularização, (iv) inibição da invasão celular, (v) inibição de metástases e (vi) alteração mitocondrial.[4,12,14,17]

Apoptose

A apoptose é uma forma de morte celular programada que desempenha um papel importante em muitos órgãos intracelulares, como crescimento, desenvolvimento e homeostase. Durante a apoptose, a família de proteínas inibidoras de apoptose (IAP), incluindo XIAP, c-IAP1 e c-IAP2, inibe diretamente as caspases e regula a morte celular, sendo que o XIAP apresenta o efeito anti-apoptótico mais potente.[18] Lee H, et al [19] descreveram que o CBD diminuiu a viabilidade celular e induziu a morte celular apoptótica através um mecanismo dependente do receptor canabinoide tipo 2 (CB2) ou do potencial receptor transiente (TRP).

Atividade antiproliferativa também foi observada para outros derivados canabinoides não psicoativos, incluindo cannabidivarina (CBDV), cannabigerol (CBG), cannabiciclol (CBL) e cannabigerovarina (CBGV).[14]

O principal regulador negativo do XIAP é o ativador de caspase derivado da segunda mitocôndria. SMAC está normalmente presente nas mitocôndrias e, quando ocorre apoptose, ele é liberado no citosol, e o peptídeo sinal da região N-terminal é removido, tornando-se uma forma ativa. O Smac ativado então bloqueia competitivamente os sítios de ligação das caspases do XIAP e induz a cascata de caspases, resultando em apoptose adicional. Smac é conhecido como um regulador negativo do XIAP, uma proteína anti-apoptótica conhecida. Como o Smac é uma proteína mitocondrial, sua expressão pode ser regulada pelo CBD. [18, 20]

Além disso, o CBD é capaz de induzir a morte celular por ativar as caspases 3 e 7; elevar a expressão de genes pró-apoptóticos (TP53, CDKN1A, BAD, BCL2, BAX ou BAK1) e os níveis de ROS, resultando na perda do potencial da membrana mitocondrial. A apoptose é regulada principalmente pelas famílias de proteínas caspase e BCL-2. Entre as proteínas caspase, as caspases executoras 3 e 7

desempenham um papel crítico na apoptose. Uma vez clivadas pelas caspases iniciadoras, uma série de características marcantes da apoptose, incluindo alterações na membrana celular, encolhimento celular, formação de corpos apoptóticos contendo organelas celulares e fragmentação do DNA cromossômico, são iniciadas e, em última instância, resultam na morte celular. [1,4,7,20,21]

Parada do Ciclo celular

O ciclo celular é responsável por regular a proliferação celular, dessa forma bloquear o ciclo de divisão de células tumorais é um importante mecanismo antitumoral. Em células eucarióticas a fase de divisão celular G1 é responsável por sintetizar RNA e proteínas, os quais fornecem materiais e energia para a síntese de DNA na fase S. A fase G2 prepara a célula para a fase M, ou mitose. Portanto, inibir a proliferação das células tumorais e regular as fases G1 e G2 é de grande importância para o tratamento do câncer. Vários estudos provaram que o tratamento com CBD pode tornar as células tumorais suscetíveis ao bloqueio na fase G0–G1[7,22].

Inibição da Angiogênese

A angiogênese é um processo dinâmico de proliferação, adesão, migração de células endoteliais e formação de novos vasos.[22] Os vasos sanguíneos são importantes para o transporte de nutrientes e oxigênio e fornecem condições adequadas para a invasão tumoral e metástase distante. A angiogênese descontrolada pode facilitar o processor de tumorigênese, com proliferação celular e a metástase tumoral, já que vasos neoformados são mais permeáveis às células. Estudos têm apontado a possibilidade de que o CBD possa exercer seus efeitos antitumorais inibindo a angiogênese tumoral. [4,22]

Segundo Mashabela M.D, Kappo A.P [7], quando o CBD se liga aos receptores CB1 e CB2, o eixo RHOA (proteína responsável por controlar a proliferação e a morte celular) é inibido. Essa inibição inicia a diminuição da transcrição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o que por sua vez interrompe a angiogênese tumoral. Em segundo lugar, a ativação dos receptores CB pelo CBD induz a liberação de enzimas responsáveis por digerirem proteínas da matriz extracelular, como a metaloproteinases inibidora de tecido da matriz-1 (TIMP-1), que serve como inibidor

endógeno da enzima metaloproteinase da matriz-2 (MMP2), bloqueando assim a angiogênese e invasão tumorais. [23] As metaloproteinases são proteínas importantes para degradar a matriz extracelular, facilitando o processo de invasão de células neoplásicas[24]. Além disso, o TRPV4 endotelial é um regulador chave da integridade vascular e da angiogênese tumoral, dessa forma, mudança em sua funcionalidade pode representar uma nova estratégia potencial para a normalização vascular e terapia contra o câncer, uma vez que o CBD é capaz de alterar a funcionalidade do TRPV4 gerando efeitos antiangiogênicos. [22]

Inibição da Metástase

Os tumores malignos apresentam uma notável capacidade de invasão e migração de células neoplásicas pelos vasos sanguíneos ou linfáticos (metástase). As metástases são a principal causa de óbito em pacientes oncológicos. Alguns estudos comprovam a capacidade do CBD de inibir a invasão e migração de vários tipos de células tumorais. [17,22]

O CBD suprime a ativação da via de sinalização EGF/EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), a qual está associada à proliferação de células tumorais, angiogênese, invasão tumoral, metástase e inibição da apoptose, em várias células tumorais. Isso demostra a possibilidade de o CBD interferir na comunicação entre inflamação, sobrevivência celular e proliferação tumoral. [25,26]

Além desse mecanismo, a transição epitélio-mesenquimal (EMT), presente em neoplasias epiteliais, é um processo pelo qual as células neoplásicas sofrem alterações na expressão de alguns genes, incluindo a regulação negativa de proteínas associadas ao fenótipo epitelial (por exemplo, E-caderina, queratinas e proteína de junção apertada-1) e a regulação positiva de proteínas associadas ao fenótipo mesenquimal (por exemplo, N-caderina, vimentina e fibronectina), isso gera um aumento no comportamento migratório das células. Portanto, devido o aumento da migração celular, esse mecanismo se tornou uma potencial estratégia para interromper a progressão metastática. [22]

Alteração mitocondrial

As mitocôndrias são o centro de atividade da regulação da apoptose e

desempenham um papel importante na via da apoptose. [22]

Huang T, et al [27] demonstraram que o tratamento com CBD levou à redução na quantidade de mitocôndrias e gerou danos morfológicos e estruturais às mitocôndrias, evidenciado pela diminuição nos níveis de ATP, potencial da membrana mitocondrial (MMP) e aumento nos níveis de espécies reativas de oxigênio mitocondrial (ROS), os quais são capazes de ativar proteínas caspases pró-apoptóticas e, assim, induzir a morte celular tumoral.[28] Além disso, o CBD alterou o potencial da membrana mitocondrial, acompanhado pela liberação do fator pró-apoptótico citocromo C. Uma vez liberado no citoplasma, o citocromo C ativa as caspases iniciadoras, deflagrando o processo de apoptose (Figura 3)[25].

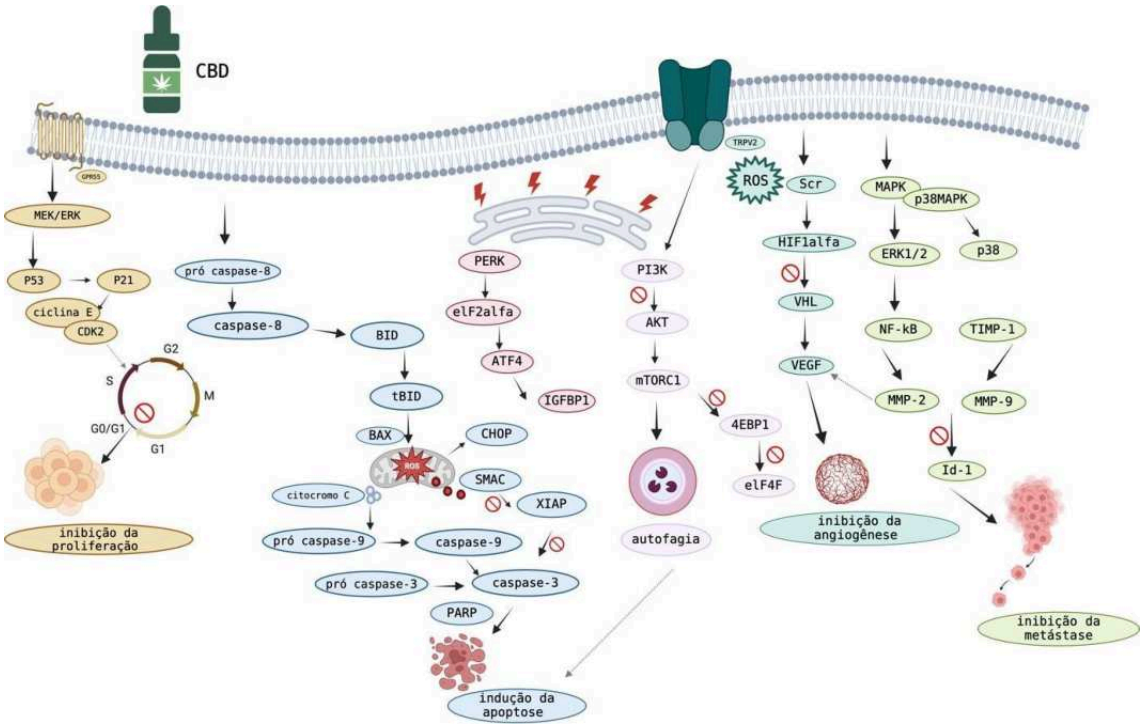

Figura 3: Mecanismos antitumorais do CBD. O CBD apresenta atividade anti-proliferativa, anti-angiogênica, estimula a apoptose e autofagia, além de inibir invasão e metástase.

O CBD, via receptor GPR55, pode ativar a sinalização da via MEK/ERK e ativar p53 e p21, levando a uma diminuição de Ciclina E e CDK2, resultando na parada do ciclo celular. A via de apoptose induzida pelo CBD envolve o recrutamento e ativação da pro-caspase-8; esta quando ativada age diretamente as caspases efetoras, como a caspase-3, que inicia o processo de execução. O tBID então se transloca para a mitocôndria e ativa proteínas pró apoptóticas como BCL-2 e o BAX. Após a ativação, o BAX induz a permeabilidade da membrana externa mitocondrial e a

liberação de conteúdos mitocondriais pro- apoptóticos no citoplasma, como o citocromo C, que ativa as caspases.

O estresse do retículo endoplasmático induzido pelo CBD ativa a oligomerização do PERK dentro da membrana do retículo endoplamático, fazendo uma regulação positiva da cascata das proteínas ATF4 e CHOP para induzir a apoptose por via mitocondrial em células tumorais. Ao mesmo tempo, o estresse do retículo endoplasmático inibe a via P13K, levando a uma diminuição do AKT, que leva à regulação negativa da sinalização mTORC1, resultando em autofagia.

O CBD induz estresse do retículo endoplasmático através do receptor TRPV2, levando a um aumento na produção de ROS, o que também induz estresse do retículo endoplasmático. As vias de sinalização MAPK/ERK e VHL/HIF-1a ativadas pelo CBD regulam a expressão de VEGF e metaloproteinases da matriz (MMPs) para suprimir a angiogênese tumoral e inibir a expressão de MMPs pelo estímulo da síntese de TIMP.

ATF4, fator de transcrição ativador recombinante 4; BID, agonista de morte do domínio de interação de homologia Bcl-2 3; CBD, canabidiol; CHOP, proteína homóloga C/EBP; Estresse do retículo endoplamático, estresse do retículo endoplasmático; GPR55, receptor órfão acoplado à proteína G 55; mTORC1, complexo alvo da rapamicina em mamíferos 1; ROS, espécies reativas de oxigênio; TRPV2, potencial receptor transiente vaniloide 2. Figura adaptada de Ma L, et al.

Ação *in vivo* e *in vitro* do CBD nas neoplasias

Neoplasia de pulmão

Os efeitos anti-neoplásicos do CBD foram atribuídos principalmente à inibição do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e à ativação do TIMP-1, p42/44 e p38 MAPKs, prostaglandinas dependentes da ciclooxigenase-2 (COX-2) e morte celular apoptótica dependente do PPAR-γ.[4] Além disso, a ativação de P38 e MAPK, após o tratamento de linhas celulares de câncer de pulmão A549, H358 e H460 com CBD, induziu a expressão de TIMP- 1, capaz de inibir as metaloproteinases e a invasão celular. Experimentos in vivo confirmaram que o CBD teve um efeito inibitório significativo na metástase pulmonar no modelo de camundongo A549. [22]

Segundo os estudos de Heider CG, et al [5] o CBD é capaz de suprimir o crescimento e a metástase do câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) resistente à cisplatina. O CBD na concentração de 10 µM induziu a morte celular programada por ativação das caspases 3 e 7, elevou a expressão de genes pró-apoptóticos e os níveis de ROS, resultando na perda do potencial de membrana mitocondrial nesse tipo de câncer. Mais especificamente, segundo Ma L, et al [22] CDB induziu a apoptose das células H460 (célula presente na pleura) e A450 (céluas do tecido pulmonar) por meio da regulação positiva da molécula de adesão ICAM-1 e da morte das células tumorais mediada por células assassinas ativadas por linfocinas (LAK).

Neoplasia de mama

Mangal N, et al [24] apontaram que o CBD desencadeou efeitos apoptóticos através das seguintes rotas: ativação direta ou indireta dos receptores CB2 e TRPV1, elevação independente de receptor do Ca2+ intracelular e geração de ROS. Além disso, Ma L, et al [22] mostraram que o CBD pode inibir o crescimento do câncer de mama ao inibir a atividade de SRC, aumentando assim a expressão de VHL, reduzindo a síntese de HIF-1α (fator de indução de hipóxia-1) nas células de câncer de mama e inibindo a angiogênese. Esse canabidioíde apontou exercer efeito antiproliferativo pela interrupção do ciclo celular durante a transição da fase G1/S, mas não apresentou efeito similar em células não neoplásicas, importante para o tratamento de pacientes e redução dos efeitos colaterais. [22]

Heider CG, et al [5] apontaram que utilizando uma linha celular positiva para o receptor de estrógeno (RE) e uma linha triplo-negativa, o CBD (20 µM) direcionou seletivamente o estresse do retículo endoplasmático induzido por ROS e a ativação da resposta de proteínas desdobradas (UPR) na linhagem positiva para o RE, mas não na triplo-negativa. O aumento dos ROS intracelular nas células foi induzido pelo influxo de Ca2+ através do receptor TRPV1. O CBD é um potencial agente terapêutico para o câncer de mama RE positivo. Em cultura celular, o CBD (até 7 µM) diminuiu a angiogênese e as propriedades semelhantes às células- tronco pela regulação negativa do fator (HIF-1α e a sinalização SRC/VHL (von Hippel-Lindau, proteína supressora tumoral).

Ademais, Amaral C, et al [29] demostrarm que a inibição da aromatase pode ser

um mecanismo interessante de ação dos canabinóides. O CBD tem a capacidade de inibir fortemente a aromatase em células MCF-7aro (célula cancerígena que apresenta receptores para estrógeno, progesterona e glicocorticoide). Ademais, o CBD foi o único canabinoide que teve a capacidade de interferir na síntese da aromatase, já que diminuiu os níveis de mRNA do gene CYP19A1 (responsável por codificar enzimas aromatases), descobertas que, juntamente com a inibição da aromatase, também são um benefício terapêutico. Além disso, AEA e CBD exibiram alta atividade anti-aromatase e aumentaram a expressão de ERβ nas células, o que, juntamente com a inibição da aromatase, é uma vantagem terapêutica, já que ambos os mecanismos inibem o crescimento de células de câncer de mama RE positivas.[7,29]

Glioma

Likar R, Nahler G [30] relataram que a ativação do TRPV2, também exerce um controle negativo na sobrevivência e proliferação de células de glioma. O CBD foi capaz de aumentar a expressão do TRPV2 e mostra atividade sinérgica com agentes citotóxicos em induzir apoptose sem efeitos tóxicos em astrócitos normais. Os canabinoides também bloquearam a ativação da via do fator de crescimento endotelial vascular, um indutor da angiogênese. [23]

O CBD também promoveu a morte de células de glioma ao atuar em canais TRP, particularmente em TRPV2. Segundo Ma L, et al [22] o CBD exerce seus efeitos antiglioblastoma regulando especificamente as atividades da ERK e de múltiplas caspases (caspase-3, caspase- 7 e caspase-9), resultando na interrupção do ciclo celular nas fases G0-G1, de células U251 e SF126. Além disso, o CBD reduz significativamente a expressão de ID-1, um regulador chave na invasão das células de tumor cerebral, resultando na diminuição da invasão de células de glioblastoma após a ação do CBD. [22,23] Adicionalmente, Rodriguez-Almaraz JE, Butowski N [31] demonstraram que os fitocanabinoides desencadeiam apoptose em células de glioma por meio de estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático (ER) e autofagia. [31,32.]

Alguns quimioterápicos são ineficazes no tratamento de pacientes com glioma, por não penetrarem a barreira hematoencefálica (BHE). O CBD, ao contrário, é uma molécula lipofílica capaz de atravessar a BHE, atingindo as células tumorais. [27]

Neoplasia de pâncreas

Sharafi G, He H, Nikfarjam M [33] relataram que os receptores CB1 e CB2 são expressos em células de câncer pancreático e têm níveis de mRNA muito baixos ou não detectáveis em células pancreáticas normais, importante característica para o tratamento. Michalski CW, et al[34] investigaram os efeitos dos canabinoides em células pancreáticas, com identificação da expressão de receptores canabinoides em várias linhagens celulares de câncer pancreático humano e biópsias de câncer pancreático humano. Esses resultados indicaram que a ativação dos receptores canabinoides, particularmente o CB2, pode induzir apoptose em células de câncer pancreático sem afetar as células normais do pâncreas. Ademais, segundo Ma L, et al [22] e Emhemmed F, et al [35] o CBD inibe a progressão do ciclo celular ligando-se ao GPR55. Essa inibição da transição G1/S, a redução da síntese de DNA na fase S e a supressão do crescimento das células de câncer de pâncreas, alteração na integridade mitocondrial e indução da apoptose são maneiras pelas quais o CBD exerce seus efeitos antitumorais.

Neoplasia gástrica

Estudos mostraram que o CBD inibe a expressão da ciclina E e de CDK2 no câncer gástrico, ao regular de forma negativa a expressão da proteína p53 e regular positivamente expressão da proteína p21 e do gene da ataxia telangiectasia mutante (ATM), levando à interrupção do ciclo celular na fase G0–G1 e, subsequentemente, exercendo um efeito antiproliferativo. [22] Jeong S, et al [18] e Wang D, et al [36], relataram que o CBD induz disfunção mitocondrial e regula a via SMAC/XIAP, que ativa a apoptose, sugerindo que a regulação dessa via pode ser potencialmente utilizada para o tratamento do câncer gástrico.

Neoplasia de próstata

Heider CG, et al [5] demonstraram que o CBD (até 15 μM) foi eficiente em iniciar a apoptose das células prostáticas neoplásicas *in vivo,* e atuar como um agente antiproliferativo. Os efeitos antiproliferativos do CBD ocorreram por ativação da apoptose, acompanhada por um aumento nos marcadores das vias apoptóticas intrínsecas (modulador de apoptose regulado por p53, proteína homóloga C/EBP (CHOP) e Ca2+ intracelular). Shah SA, Gupta AS, Kumar P [37] exploraram linhagem

celulares de adenocarcinoma de próstata sensíveis a andrógenos, como LNCaP, CWR22Rr1, DUI45, PC3 e células epiteliais de próstata humanas normais – PZ-HPV-7 e demonstraram maior expressão de CB1 e CB2 em células de câncer de próstata de adenocarcinoma em comparação com células de próstata humanas normais. O extrato de cannabis rico em CBD mostrou uma diminuição da viabilidade celular, dose dependente nas linhagens LNCaP e PC3, em comparação com células de próstata normais – células PrEC, associada à regulação negativa na expressão de CB1, receptor CB2 e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), levando à inibição da angiogênese e apoptose em células de câncer de próstata. [38]

Neoplasia de ovário

Fraguas-Sánchez AI, et al [39] e Kaur R, Javid FA[40] demonstraram que existe uma super expressão do receptor canabinoide tipo I (CB1) encontrada em células de câncer de ovário associada à maior invasividade tumoral; sugerindo que o sistema endocanabinoide pode ser um alvo potencial para o tratamento do câncer de ovário e consequentemente os canabinoides seriam potenciais drogas anticancerígenas. Além disso, um estudo recente, relatado por Fraguas-Sánchez AI, et al [39] apontou uma resposta favorável à doença em uma mulher com carcinoma ovariano metastático, que recusou a terapia padrão e foi tratada com laetrile (amygdalin) e CBD, reforçando o uso de CBD no câncer de ovário, especialmente em terapia combinada.

CONCLUSÃO

Na literatura consultada há evidências da ação antitumoral de CBD em diferentes tipos de neoplasias *in vivo e in vitro,* sendo possível destacar essa ação em câncer gástrico, de pulmão, mama, pâncreas, ovário e glioma. Os estudos publicados até o momento apontam que o mecanismo da ação do CBD como substância antitumoral dá-se pela indução da parada do ciclo celular e autofagia, promoção da apoptose, modulação da angiogênese e pela inibição da invasão tumoral. Entretanto, mais estudos devem ser realizados a fim de verificar o potencial antitumoral do CBD em determinados tipos de neoplasia, assim como seus efeitos adjuvantes no tratamento de pacientes oncológicos, já que o CBD apresenta um efeito sinérgico com outros medicamentos, o que indica que essa substância tem um potencial extremamente promissor para o uso clínico no tratamento de pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

1. O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. 2022: 14(4):885-909. doi: 10.3390/cancers14040885.
2. Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. Nat Rev Drug Discov. 2018: 17(9):623-639. doi: 10.1038/nrd.2018.115.
3. Pacher P, Kogan NM, Mechoulam R. Beyond THC and Endocannabinoids. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2020: 60:637-659. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818- 021441.
4. Mechoulam R. A Delightful Trip Along the Pathway of Cannabinoid and Endocannabinoid Chemistry and Pharmacology. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2023: 63:1–13. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921- 083709
5. Heider CG. Mechanisms of Cannabidiol (CBD) in Cancer Treatment: A Review. 2022: 11(6):817. doi: 10.3390/biology11060817.
6. Koltai H, Shalev N. Anti-Cancer Activity of *Cannabis sativa* Phytocannabinoids: Molecular Mechanisms and Potential in the Fight against Ovarian Cancer and Stem Cells. Cancers (Basel). 2022: 14(17):4299. doi: 10.3390/cancers14174299.
7. Mashabela, M.D.; Kappo, A.P. Anti-Cancer and Anti- Proliferative Potential of Cannabidiol: A Cellular and Molecular Perspective. *Int.J.Mol.Sci.*2024,*25*,5659. https:// doi.org/10.3390/ijms25115659
8. Blal K et al. The Effect of Cannabis Plant Extracts on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and the Quest for Cannabis-Based Personalizes Therapy. 2023: 15(2): 497. Doi: 10.3390/cancers15020497
9. Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012: 367(1607):3216-28. doi: 10.1098/rstb.2011.0382.
10. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? Nat Rev Drug Discov. 2008: 7(5):438-55. doi: 10.1038/nrd2553.
11. Liew KL, Capuano E, Yung B. Lung cancer patient who had declined conventional cancer treatment: could the self-administration of 'CBD oil' be contributing to the observed tumour regression? 2021: 14(10):e244195. Doi:

10.1136/bcr-2021-244195. PMID: 34649854; PMCID: PMC8559110.

12. Go YY, et al. Cannabidiol enhances cytotoxicity of anti-cancer drugs in human head and neck squamous cell carcinoma. 2020: 10(1):20622. Doi: 10.1038/s41598-020- 77674-y.
13. Vasileios I, Milas GP, Zareifopoulos N. Antitumorigenic Effect of Cannabidiol in Lung Cancer: What Do We Know So Far? – A Mini Review. 2022: 406–413. doi: 10.52547/ibj.3732
14. Pellati F, et al. *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. 2018: 1691428. doi: 10.1155/2018/1691428.
15. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. Neurotherapeutics. 2015: 12(4):692-8. doi: 10.1007/s13311-015- 0374-6.
16. Kisková T, et al. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. 2019: 20(7):1673. doi: 10.3390/ijms20071673.
17. Seltzer ES, et al. Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug. 2020: 12(11):3203. doi: 10.3390/cancers12113203.
18. Jeong S, et al. Cannabidiol promotes apoptosis via regulation of XIAP/Smac in gastric cancer. 2019: *Cell Death Dis* 10, 846. doi: 10.1038/s41419-019-2001-7.
19. Lee H, et al. Cannabidiol exerts anti-proliferative activity via a cannabinoid receptor 2- dependent mechanism in human colorectal cencer cells. 2022: 108865. doi:10.1016/j.intimp.2022.108865.
20. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. Curr Oncol. 2016: 23(2):S23-32. doi: 10.3747/co.23.3080.
21. Fu Z, et al. Cannabidiol regulates apoptosis and autophagy in inflammation and cancer: A review. Front Pharmacol. 2023: 14:1094020. doi: 10.3389/fphar.2023.1094020
22. Ma L, et al. Research Progress on the Mechanism of the Antitumor Effect of Cannabidiol. 2024: *Molecules* 2024, *29*(9), 1943. doi: 10.3390/molecules29091943.
23. Blázquez C, et al. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. Cancer Res. 2004: 64(16):5617-23. doi:

10.1158/0008-5472.CAN-03-3927.

24. Mangal N, et al. Cannabinoids in the landscape of cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2021: 147(9):2507-2534. doi: 10.1007/s00432-021-03710-7.
25. Wang F, Multhoff G. Repurposing Cannabidiol as a Potential Drug Candidate for Anti- Tumor Therapies. 2021: *11*(4), 582. doi: 10.3390/biom11040582.
26. Ramer R, Hinz B. Inhibition of cancer cell invasion by cannabinoids via increased expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. J Natl Cancer Inst. 2008: 100(1):59-69. doi: 10.1093/jnci/djm268.
27. Huang T, et al. Cannabidiol inhibits human glioma by induction of lethal mitophagy trough activating TRPV4. 2021: 7(11):3592-3606. Doi: 10.1080/15548627.2021.1885203.
28. Razlog R, Kruger CA, Abrahamse H. Enhancement of Conventional and Photodynamic Therapy for Treatment of Cervical Cancer with Cannabidiol. 2022: 21:15347354221092706. doi: 10.1177/15347354221092706.
29. Amaral C, et al. Unveiling the mechanism of action behind the anti-cancer properties of cannabidiol in ER^+ breast cancer cell: Impact on aromatase and steroid receptors. 2021: 105876. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105876
30. Likar R, Nahler G. The use of cannabis in supportive care and treatment of brains tumor. 2017: 4(3): 151–160. doi: 10.1093/nop/npw027
31. Rodriguez-Almaraz JE, Butowski N. Therapeutic and Supportive Effects of Cannabinoids in Patients with Brain Tumors (CBD Oil and Cannabis. 2023: 24(1):30- 44. doi: 10.1007/s11864-022-01047-y.
32. Carracedo A, et al. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. Cancer Cell. 2006: 9(4):301-12. doi: 10.1016/j.ccr.2006.03.005.
33. Sharafi G, He H, Nikfarjam M. Potential Use of Cannabinoids for the Treatment of Pancreatic Cancer. J Pancreat Cancer. 2019: 5(1):1-7. doi: 10.1089/pancan.2018.0019.
34. Michalski CW, et al. Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain. 2008: 122(4):742-50. doi: 10.1002/ijc.23114.
35. Emhemmed, F, et al. *Cannabis sativa* Extract Induces Apoptosis in Human Pancreatic 3D Cancer Models: Importance of Major Antioxidant Molecules Present Therein. *Molecules*. 2022: 1214. doi.org/10.3390/molecules 27041214

36. Wang D, et al. Loss of cannabinoid receptor 1 accelerates intestinal tumor growth. Cancer Res. 2008: 68(15):6468-76. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0896.
37. Shah SA, Gupta AS, Kumar P. Emerging role of cannabinoids and synthetic cannabinoid receptor 1/cannabinoid receptor 2 receptor agonists in cancer treatment and chemotherapy-associated cancer management. 2021: 17(1):1-9. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_488_18.
38. O'Reilly E, et al. Cannabidiol Inhibits the Proliferation and Invasiveness of Prostate Cancer Cells. *J. Nat. Prod.* 2023: 86, 9, 2151–216. doi: 10.1021/acs.jnatprod.3c00363
39. Fraguas-Sánchez AI, et al. Enhancing ovarian cancer conventional chemotherapy through the combination with cannabidiol loaded microparticles. 2020: 154:246-258. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.07.008.
40. Kaur R, Javid FA. Could cannabinoids provide a new hope for ovarian cancer patients? Pharmacol Res Perspect. 2023: 11(4):e01122. doi: 10.1002/prp2.1122.