

## **Modulação do sistema Endocanabinoide como potencial terapêutico para o câncer de próstata: revisão integrativa**

### **Modulation of the Endocannabinoid system as a potential therapy for prostate cancer: an integrative review**

DOI:10.34117/bjdv8n4-334

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

#### **Natália Cândido Duailibe Silva**

Acadêmico discente do curso de medicina

Instituição: UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5 - Cidade Universitária - Anápolis - GO

CEP: 75083-515

E-mail: nataliacandido-10@hotmail.com

#### **Rodrigo Scaliante de Moura**

Biomédico, Pós-Doutor docente do curso de medicina

Instituição: UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5 - Cidade Universitária - Anápolis - GO

CEP: 75083-515

E-mail: rodrigoscailiant@gmail.com

#### **Kálita Oliveira Lisboa**

Acadêmico discente do curso de medicina

Instituição: UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5 - Cidade Universitária - Anápolis - GO

CEP: 75083-515

E-mail: kalitalisboa7@gmail.com

#### **Guilherme Antônio Caixeta Issa**

Acadêmico discente do curso de medicina

Instituição: UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5 - Cidade Universitária - Anápolis - GO

CEP: 75083-515

E-mail: guiantoniocaixetaissa@gmail.com

#### **Rafaela Melo Macedo**

Acadêmico discente do curso de medicina

Instituição: UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5 - Cidade Universitária - Anápolis - GO

CEP: 75083-515

E-mail: melorafamed@gmail.com

**Edson Veloso Vieira Neto**

Acadêmico discente do curso de medicina

Instituição: UniEVANGÉLICA

Endereço: Rua América do Sul, 294, Setor Santa Genoveva, Goiânia-GO

CEP: 74672-340

E-mail: edsonvelosovneto@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** O sistema endocanabinoide (SEC) é um conjunto de receptores, ligantes e enzimas, responsáveis por modular diversas funções do organismo, sendo um alvo cada vez mais comum de pesquisas que relacionam essa regulação com a possibilidade de controle de neoplasias. **OBJETIVO:** Relatar as diferentes possibilidades de modulação do SEC com potencial terapêutico para o câncer de próstata. **MÉTODOS:** Foram selecionados 24 artigos publicados entre os anos 2008 e 2020 que respondem diretamente a questão “Como o Sistema Endocanabinoide pode modular o tratamento para o câncer de próstata?”. **RESULTADOS:** A neoplasia prostática tem uma expressão aumentada de receptores CB1 do SEC, que facilita a interação de substâncias desse sistema para controle do crescimento e da proliferação celular do tumor, além de poder promover a apoptose de células cancerígenas da próstata e limitar a migração e a invasão dessa neoplasia no organismo. As substâncias utilizadas para essa modulação do SEC no câncer de próstata também são utilizadas em outras neoplasias, podendo ter atuação semelhante ou completamente diferente, a depender do tipo celular das diferentes neoplasias estudadas. **CONCLUSÃO:** A modulação do SEC pode ser uma alternativa viável para o tratamento e o controle de neoplasias na glândula prostática.

**Palavra-chave:** moduladores de receptores de canabinoides, receptores de canabinoides, canabinoides, neoplasias da próstata

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The endocannabinoid system (SEC) is a set of receptors, ligands and enzymes, responsible for modulating several functions of the organism, being an increasingly common target of research that relate this regulation with the possibility of controlling neoplasms. **OBJECTIVE:** To report on the different possibilities of SEC modulation with therapeutic potential for prostate cancer. **METHODS:** We selected 24 articles published between 2008 and 2020 that directly answer the question “How can the Endocannabinoid System modulate the treatment for prostate cancer?”. **RESULTS:** Prostate cancer has an increased expression of CB1 receptors in the SEC, which facilitates the interaction of substances in this system to control tumor growth and cell proliferation, in addition to promoting the apoptosis of prostate cancer cells and limiting migration and invasion of this neoplasm in the body. The substances used for this modulation of the SEC for prostate cancer are also used in other neoplasms, and may have a similar or completely different performance, depending on the cell type of the different cancers studied. **CONCLUSION:** SEC modulation may be a viable alternative for the treatment and control of neoplasms in the prostate gland.

**Keywords:** cannabinoid receptor modulators, receptors, cannabinoid, cannabinoids, prostatic neoplasms.

## 1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* conhecida popularmente como “maconha”, é uma das mais antigas plantas cultivadas pelo homem e tem sido usada com intenção terapêutica por mais de 5000 anos. Apesar dessa realidade, a história do *Cannabis*, a partir do século XIX, é marcada por controvérsias pouco relacionadas as suas propriedades terapêuticas, mas, influenciadas por motivos sociais, econômicos e éticos. Contudo, no final da década de 80, houve a descoberta do receptor CB1, no cérebro de ratos, e, posteriormente, na década de 90, a caracterização dos demais componentes do Sistema Endocanabinóide, o que principiou a renovação científica dessa substância<sup>1-6</sup>.

Os recentes estudos demonstram que o Sistema Endocanabinóide (SEC) é composto por receptores endógenos, canabinóides e enzimas metabólicas envolvidas em uma cascata moduladora que regula diversas funções do organismo<sup>7-9</sup>.

Os principais receptores canabinóides são: o receptor canabinóide 1 (CB1) e receptor canabinóide 2 (CB2), que pertencem a família de receptores de membrana acoplados a Proteína G<sup>7</sup>.

A respeito dos ligantes canabinóides, eles podem ser endógenos, isto é, produzidos pelo próprio organismo, ou exógenos, substâncias orgânicas ou sintéticas que interagem com o SEC. Os canabinóides endógenos são a N-araquidoniletanolamina (Anandamida; ADA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), derivados do Ácido Araquidônico. Os canabinóides exógenos orgânicos são o conjunto de substâncias derivadas da *Cannabis sativa*, chamadas de fitocanabinóides, sendo seus exemplos populares: o tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Os canabinóides exógenos sintéticos se referem a diversas substâncias originadas em laboratório que interagem com o SEC<sup>8</sup>.

Além desses componentes, temos as enzimas metabólicas, responsáveis pela degradação dos canabinóides, como a monoacilglicerol lipase (MAGL), cuja ação é a hidrólise tanto do 2-AG quanto da ADA, e a amida de ácido graxo hidrolase (FAAH), que degrada apenas a ADA<sup>7-9</sup>.

Essa descoberta e ascensão do conhecimento acerca do SEC propiciou o início de inúmeras pesquisas terapêuticas que têm como base a modulação de seus componentes<sup>10-</sup>

12

Os exemplos de uso terapêutico de substâncias do SEC com alta taxa de evidência são: o tratamento para dor crônica, esclerose múltipla, epilepsia, alguns tipos de câncer – ainda como tratamento paliativo – e contenção da perda de peso em pacientes aidéticos<sup>13,</sup>

92.

Assim sendo, para considerar a modulação do SEC como alternativa terapêutica para o câncer, deve-se levar em conta as dez características que permitem o crescimento de um tumor: (I) sustentação do sinal proliferativo celular; (II) evasão aos supressores de crescimento; (III) ausência de destruição imunológica; (IV) imortalidade replicativa; (V) inflamação neoplásica; (VI) invasão tecidual ativa e metástase; (VII) indução de angiogênese; (VIII) instabilidade genômica e mutação; (IX) resistência a morte celular; e (X) desregulação energética celular. Logo, uma ação anticancerígena eficaz deve contrapor tais características, o que é coerente com as novas alternativas terapêuticas baseadas na modulação do SEC<sup>14,15</sup>.

As principais neoplasias que podem ser tratadas pela modulação do SEC são: câncer de mama, câncer de cólon, câncer de próstata, glioma e osteosarcoma<sup>(16,17)</sup>.

De acordo com o *World Cancer Research Fund International* e com o INCA, sabe-se que o câncer de próstata é a segunda maior neoplasia com incidência em homens no mundo e segunda maior neoplasia em números absolutos para ambos os sexos no Brasil<sup>18,19</sup>.

Nesse sentido, a modulação do SEC se mostra como uma alternativa terapêutica viável para essa neoplasia de alta incidência, de forma que as principais funções anticâncer dessa modulação são: (a) inibição da proliferação e crescimento de células cancerígenas; (b) indução de apoptose das células cancerígenas; e (c) limitação da migração e invasão tumoral.

## 2 OBJETIVO

Portanto, devido a recente descoberta da importância do Sistema Canabinoide para o tratamento de neoplasias na glândula prostática, o objetivo dessa revisão literária é relatar as diferentes possibilidades de modulação do SEC com potencial terapêutico para o câncer de próstata.

## 3 MÉTODOS

Foi utilizado o método de revisão integrativa proposto por referencial metodológico guiado por seis fases: 1)Elaboração da pergunta norteadora; 2)Busca nas bases de dados; 3)Coleta de dados; 4)Análise crítica dos estudos incluídos; 5)Discussão dos resultados; e 6)Apresentação dos dados, mencionando claramente os resultados encontrados<sup>20</sup>.

Para responder à questão norteadora: “Como o Sistema Endocanabinóide pode modular o tratamento para o câncer de próstata?”, realizamos uma revisão de literatura nas bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD).

Foram utilizados descritores selecionados baseados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Como descritores primários, foram empregues os termos: “Cannabinoid System” e “Prostate Cancer”; e como descritores secundários: “Cannabinoids”, “CB1” e “CB2”.

Os critérios de seleção foram: artigos em português, inglês e espanhol, relação direta com questão norteadora e ano de publicação entre 2008 e 2020.

#### **4 RESULTADOS**

Após busca, 347 artigos foram encontrados, sendo selecionados 19 artigos originais. Dentre esses, 6 artigos demonstraram como ocorre a expressão do SEC no câncer de próstata para que ocorra modulação canabinóide e 13 artigos demonstraram como acontece essa modulação para ação anticâncer na próstata. Além disso, foram necessárias 71 fundamentações teóricas extras (artigos originais, revisões de literatura e diretrizes nacionais) para auxiliar o processo sustentação argumentativas do tema, somando um total de 91 referências utilizadas nessa revisão, conforme mostrado no fluxograma.

Os artigos selecionados demonstraram como ocorre a expressão do SEC no câncer de próstata para que ocorra modulação canabinóide e como essa modulação atua na ação anticancerígena na próstata. De acordo com os estudos, a tabela abaixo (TABELA 1) evidencia as respectivas ações das substâncias modeladoras nas células tumorais prostáticas. Ainda, para efeito didático, a interpretação e elucidação dos resultados foram divididos em quatro tópicos norteadores acerca da expressão do SEC e de sua modulação.

Tabela 1. Relação entre substâncias moduladoras e resultado nas células do câncer de próstata. (1) CAY10401 e FAAH siRNA (*small interfering RNA*) são substâncias responsáveis por inibir a enzima FAAH. (2) JZL184 e MAGL shRNA (*short hairpin RNA*) são substâncias responsáveis por inibir a enzima MAGL. (3) SMA-WIN é o copolímero estireno-anidrido maleico combinado ao canabinoide WIN.

| Referência                          | Substâncias moduladoras  | Efeito anticâncer relatado   |
|-------------------------------------|--|--|
| ENDSLEY et al. 2008(25)             | FAAH siRNA e CAY10401 <sup>1</sup>   | Limitação da migração e invasão tumoral  |
| OLEA-HERRERO et al. 2009(27)        | Canabinoides MET e JWH-015   | Inibição do crescimento e proliferação celular   |
| OLEA-HERRERO et al. 2009(28)        | Canabinoide MET  | Inibição do crescimento e proliferação celular   |
| SREEVALSAN et al. 2011(37)          | Canabinóides CBD e WIN   | Indução da apoptose  |
| NITHIPATIKOM et al. 2011(29)        | Canabinoide Éter Noladin   | Inibição do crescimento e proliferação celular   |
| NOMURA et al. 2011(26)              | MAGL shRNA e JZL184 <sup>2</sup>   | Limitação da migração e invasão tumoral  |
| NITHIPATIKOM et al. 2012(39)        | Canabinoides WIN e Éter Noladin  | Limitação da migração e invasão tumoral  |
| DE PETROCELLIS et al. 2013(30)      | Principais fitocannabinoides derivados da <i>Cannabis Sativa</i> , excluindo o THC | Diminuição do crescimento e proliferação celular; indução da apoptose  |
| MORALES et al. 2013(31)             | Canabinoide cromenopirazoldiona 4-6  | Diminuição do crescimento e proliferação celular; indução da apoptose  |
| XIAN et al. 2015(35)                | Canabinoide SMA-WIN <sup>3</sup>   | Diminuição do crescimento e proliferação celular   |
| ORELLANA-SERRADELL et al. 2015(36)  | Canabinoides ADA, AG-2 e MET   | Indução da apoptose  |
| MORELL et al. 2016(34)              | Canabinoide WIN  | Inibição do crescimento e proliferação celular   |
| ROBERTO; KLOTZ; VENKATESH, 2019(33) | Canabinoide WIN  | Diminuição do crescimento e proliferação celular; limitação da migração e invasão tumoral; indução da apoptose |
| MARINO et al. 2019(38)              | JZL184   | Diminuição da migração tumoral; limitação da migração e invasão tumoral  |
| PIETROVITO et al. 2020(32)          | Canabinoide WIN  | Diminuição do crescimento e proliferação celular; limitação da migração e invasão tumoral                      |

#### 4.1 A EXPRESSÃO DE COMPONENTES DO SEC NA PROGRESSÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.

Chung et al.<sup>21</sup> relatou que a alta imunorreatividade dos receptores CB1 é uma característica associada à severidade e piora no prognóstico dessa doença, condição avaliada pela Escala de Gleason – principal pontuação para o câncer de próstata baseada em análise microscópica. De acordo com Cipriano et al.<sup>22</sup>, é sugestível que essa relação entre a expressão de CB1 e o mau prognóstico da doença estejam vinculados ao recrutamento da via de sinalização Akt, substância que, quando fosforilada, desencadeia

reações que promovem a sobrevivência celular, provocando, conseqüentemente, a sobrevivência das células neoplásicas. Além disso, foi relatado que os receptores CB1 são expressos predominantemente no epitélio prostático, principalmente nas células glandulares e neuroendócrinas<sup>23</sup>.

Foi descrito também que a imunorreatividade da enzima FAAH, assim como a imunorreatividade de CB1, aumenta de acordo com a progressão do câncer de próstata. Logo, de maneira similar, essa enzima tornou-se mais um marcador diagnóstico da doença<sup>24</sup>. Ademais, Endsley et al.<sup>25</sup> relatou que o aumento da expressão de FAAH foi consideravelmente maior em células PC-3 e LNCaP do câncer de próstata em comparação às células normais da próstata. Já em relação a enzima MAGL, o aumento da sua expressão foi observado em células PC-3 e DU145 do câncer de próstata<sup>26</sup>.

#### 4.2 A MODULAÇÃO DO SEC INIBE O CRESCIMENTO E PROLIFERAÇÃO CELULAR DO CÂNCER DE PRÓSTATA.

O canabinóide sintético R(+)-metanandamida (MET), um agonista canabinóide análogo a ADA, inibiu quase completamente o crescimento celular *in vitro* de células PC-3, além de também inibir, em menor proporção, as linhagens celulares DU145 e LNCaP do câncer de próstata, paralisando-as na fase G1 do ciclo celular<sup>27</sup>. Isso ocorre, pois as células PC-3 tratadas com MET são estimuladas a produzir interleucina-6 (IL-6), importante citocina pró-inflamatória responsável pela manutenção e amplificação do sistema imune local, restringindo, desse modo, o crescimento do tumor<sup>28</sup>.

Outro canabinóide responsável pela inibição do crescimento e proliferação celular das linhagens PC-3, DU145 e LNCaP da neoplasia prostática é o JWH-015, um agonista seletivo de CB2. O efeito antiproliferativo deste ligante é mediado pela síntese de ceramida, um esfingolípido mensageiro importante para o destino tumoral<sup>27</sup>.

O 2-araquidonilglicerol éter (Éter Noladin) é um endocanabinóide, análogo ao 2-AG, com afinidade ao receptor CB1, que inibe a proliferação celular das linhagens celulares PC-3 e DU145 do câncer de próstata – esse endocanabinóide também diminui a proliferação em LNCaP, porém com menor efetividade. A inibição proliferativa acontece pela ativação do Proliferador de peroxissoma tipo gama (PPAR $\gamma$ ), um tipo de receptor nuclear que induz a parada do ciclo celular nas células de carcinoma da próstata<sup>29</sup>.

Os derivados da Cannabis – exceto o THC – retardaram o crescimento e a proliferação de células do câncer de próstata *in vivo* e *in vitro*, por meio de receptores de

potencial transitório (TRP). O efeito antiproliferativo ocorre pelo aumento da expressão de inibidores do ciclo celular nas linhagens PC-3, DU145 e LNCaP, sendo que na linhagem DU145 essa parada aconteceu na transição G1/S<sup>30</sup>.

Foi identificado, em outro estudo, uma quinona canabinóide sintética, com afinidade pelos receptores CB1 e CB2, chamada de cromenopirazoldionas dos tipos 4 e 6. Essa substância parou o ciclo celular na fase G0/G1 das células LNCaP do carcinoma de próstata, evidenciando, portanto, a redução da viabilidade celular<sup>31</sup>.

Ainda, o canabinóide sintético WIN 52,212-2 (WIN), que se vincula com alta afinidade para o receptor CB2, também conseguiu inibir a proliferação das células PC-3, DU145 e LNCaP do câncer de próstata *in vitro*<sup>32</sup>. Em estudos feitos *in vivo*, esse canabinóide alterou a expressão de proteínas reguladoras do ciclo celular e promoveu a parada do ciclo celular na fase G1/G0<sup>33</sup>. Além desses efeitos, o WIN impede a via de sinalização Akt em células LNCaP em estágios mais avançados do câncer de próstata<sup>34</sup>. O SMA-WIN (uma forma micelar de WIN combinada com um copolímero estireno-anidrido maleico), canabinóide análogo ao WIN, também se mostrou eficaz para inibição do crescimento e proliferação celular em células PC-3<sup>35</sup>.

#### 4.3 A MODULAÇÃO DO SEC PROVOCA INDUÇÃO DA APOPTOSE EM CÉLULAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA.

Os endocanabinóides ADA, AG-2 e MET diminuem a viabilidade celular em culturas de células PC-3 dependentes da dosagem e são diretamente relacionados com a ativação de receptores CB1. Essa diminuição da viabilidade celular foi acompanhada do aumento no número de células em estado apoptótico, em relação as células do câncer de próstata não submetidas ao tratamento com endocanabinóides. É provável que a cascata que modula essa promoção ao estado apoptótico esteja relacionado a ativação da via Erk e a regulação negativa da via Akt<sup>36</sup>.

Os fitocanabinóides, além de inibirem o crescimento e a proliferação celular de tumores, também são substâncias que promovem a apoptose de neoplasias. De Petrocellis et al.<sup>30</sup> relatou que o uso de canabinóides a base da cannabis – mais uma vez, com excessão do THC – aumentou a atividade da proteína caspase 3/7, envolvida na cascata de programação da morte celular, em células LNCaP e DU145 do câncer de próstata. Esse efeito de promover apoptose foi relatado como uma consequência da expressão aumentada das enzimas p27<sup>kip</sup> e p21, responsáveis, respectivamente, pela inibição do ciclo celular e regulação da transição entre fase G1/S desse ciclo em todos os tipos



celulares da neoplasia prostática (aumento da função apoptótica em 4,5x, 5x, 6x e 15x em LNCaP, 22RV1, DU145 e PC-3, respectivamente)<sup>30</sup>.

A ação pró-apoptótica do CBD em células LNCaP ocorreu devido a clivagem de polimerases – enzimas catalizadoras envolvidas na polimerização de monômeros para catabolizar ácidos nucleicos – por meio da desfosforilação de proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular, como a p42/44, pAkt, pSTAT3 e outras, por mecanismos ainda não esclarecidos<sup>37</sup>.

A indução da apoptose em células prostáticas foi, também, modulada pelo canabinóide sintético WIN, a depender da concentração nas linhagens celulares PC-3 e DU145<sup>33</sup>. O efeito do WIN na promoção da apoptose do câncer de próstata em células LNCaP, foi consequência da clivagem de polimerase, assim como na ação pró-apoptótica do CBD<sup>33,37</sup>.

O potencial anticancerígeno de quinonas sintéticas, demonstra, assim como a atuação antiproliferativa dessa substância, sua ação na indução da apoptose em experimentos *in vivo* em camundongos. O câncer de próstata tratado pela quinona cromenopirazoldiona induziu significativamente a ação pró-apoptótica de células da linhagem sensível a androgênio (LNCaP)<sup>31</sup>.

#### 4.4 A MODULAÇÃO DO SEC LIMITA A MIGRAÇÃO E INVASÃO TUMORAL DO CÂNCER DE PRÓSTATA.

A inibição das enzimas FAAH e MAGL – substâncias que degradam os endocanabinóides ADA e 2-AG – é uma forma de modulação cuja função é diminuir a migração e invasão tumoral das células do câncer de próstata. A inibição de FAAH por meio dos compostos CAY10401 e FAAH siRNA (*small interfering RNA*) – sendo o primeiro um inibidor da função de hidrólise endocanabinóide de FAAH e o segundo um silenciador do RNA intracelular responsável pela produção de FAAH nas células tumorigênicas da próstata – limitou a migração e invasão do tumor prostático na linhagem celular LNCaP<sup>25</sup>.

A limitação da migração e da invasão tumoral foi observada, também, pelo ação do JZL184, uma substância inibidora de MAGL, e por moléculas artificiais de RNA que silenciam a expressão do MAGL, as MAGL shRNA (*short hairpin RNA*). Tal inibição foi demonstrada como eficaz em células tumorais da linhagem PC-3 e DU145<sup>26,38</sup>.

O uso do canabinóide sintético WIN demonstrou eficácia na diminuição de características migratórias e de invasão do tumor prostático *in vivo* tanto em linhagens de

células não sensíveis a androgênio (PC-3 e DU145), quanto em células sensíveis a androgênio (LNCaP)<sup>33</sup>.

A invasão de células PC-3 e DU145 do carcinoma de próstata foram significativamente diminuídas pelo WIN e pelo éter Noladin, devido a inibição de pequenas GTPases da família Rhoa, proteínas responsáveis por mudanças dinâmicas no citoesqueleto celular. A ação das substâncias citadas resultou, portanto, na perda de motilidade celular<sup>39</sup>.

Além dessa função do WIN, os fibroblastos associados ao câncer (FAC) – células estromais mais abundantes no microambiente tumoral prostático – podem ser regulados pelo WIN 55,212-1 e pelo CBD com o objetivo de diminuir a capacidade invasiva de células PC-3. A redução da invasão tumoral, de acordo com esse autor, é o resultado da modulação do receptor CB2 induzida pela citocina TGF- $\beta$ <sup>32</sup>.

## 5 DISCUSSÃO

Considerando que há um aumento da expressão do SEC em células do câncer de próstata, a modulação desse sistema apresenta potencial terapêutico para essa neoplasia. Também foi possível observar que o aumento dessa expressão é diferente para cada tipo de linhagem do câncer de próstata. Assim, a maioria dos estudos citados nos resultados desta revisão focou na modulação das células PC-3, em comparação as linhagens DU145 e LNCaP, as três principais células usadas em estudos, descobertas entre 1977 e 1980, importantes para nossa atual compreensão do câncer de próstata<sup>40</sup>.

A imunorreatividade do receptor CB1 no câncer prostático é maior do que a de outros receptores do SEC, sendo associado a formas mais graves da doença<sup>21,23</sup>, apesar das células PC-3, DU145 e LNCaP da próstata também apresentarem altos níveis de receptores CB2<sup>41</sup>. Em comparação com outros tipos de neoplasias, no carcinoma de cólon, os receptores CB2 também são superexpressos<sup>42</sup>, assim como no glioma, que além de receptores CB1, são encontrados receptores CB2 com expressão aumentada, sendo essa situação diretamente relacionada com o grau do tumor e piora do prognóstico do paciente<sup>43</sup>. Ao relacionarmos com o hepatocarcinoma, tanto os receptores CB1 quanto receptores CB2 são superexpressos. No entanto, tais condições são relacionadas ao melhor prognóstico do câncer<sup>44</sup>, diferentemente das células do carcinoma escamoso da língua, que, apesar de terem superexpressão dos dois receptores, o CB1 é um indicador de sobrevivência melhor do que o receptor CB2<sup>45</sup>. Além disso, tanto no câncer de

pâncreas, quanto no câncer de ovário a maior expressão de receptores CB1 são indicadores de mau prognóstico da neoplasia<sup>46,47</sup>.

Outros componentes do SEC também tem sua expressão aumentada em condições neoplásicas. Os exemplos mais recorrentes no acervo acadêmico para o câncer de próstata são o da enzima FAAH, possivelmente envolvida no desenvolvimento e crescimento da próstata entre a puberdade e a fase adulta<sup>48</sup>, e o da AG-2, substância endocanabinoide produzida em altas quantidades pelas células neoplásicas PC-3, DU145 e LNCaP<sup>49</sup>. Além dessas substâncias, temos os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR) e os receptores de potencial transitório (TRP), ambos com expressão aumentada para o câncer de próstata e possíveis alvos para canabinoides<sup>50</sup>.

De forma geral, a ativação dos receptores CB1 e CB2 induz a inibição de adenilato ciclase e, portanto, a diminuição do cAMP intracelular. Além disso, o receptor CB1 está envolvido na modulação dos canais iônicos<sup>8,51</sup>. E, apesar de as vias de sinalização, moduladas pelos receptores CB1 e CB2, não serem totalmente esclarecidas para cada tipo específico de neoplasia, é possível que o controle de proliferação e morte celular aconteça por meio da ativação das proteínas quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK), quinase C-Jun N-terminal (JNK), quinase B (PKB), quinase de adesão focal (FAK) e pela ativação da via de ceramida<sup>52,53</sup>.

Os principais métodos utilizados para modulação do SEC para ação antineoplásica prostática encontradas na literatura são: (a) inibição de FAAH, (b) inibição de MAGL e (c) ativação de CB1 e CB2. Apesar de alguns métodos buscarem modular outros receptores do SEC, como no caso do fitocanabinoide CBD, substância que apresenta maior afinidade aos receptores TRP em detrimento dos receptores CB1 e CB2<sup>30</sup>, as pesquisas sobre a modulação de SEC para o tratamento do câncer de próstata ainda focam nessas três principais linhas de pesquisa.

Um dos métodos observados para modular o SEC foi pela inibição das enzimas FAAH e MAGL, pois essas enzimas são responsáveis pela degradação rápida dos canabinoides endógenos ADA e AG-2, principais ligantes do receptor CB1 e CB2<sup>54</sup>. Esse método foi testado no câncer de garganta, conferindo resultados positivos na ação anti-invasiva e antimetastásica do tumor<sup>55</sup>. No câncer de mama também foi notado uma diminuição da proliferação e inibição do crescimento celular por meio da inibição da FAAH<sup>56</sup>. Sendo que, a principal substância usada para inibir a FAAH nos estudos citados foi a FAAH siRNA, um silenciador genético responsável por impedir a síntese de FAAH pela célula.

Além disso, a inibição enzimática de MAGL foi demonstrada como um possível tratamento para o câncer endometrial e para o câncer colorretal<sup>57,58</sup>. Na inibição de MAGL, são duas as principais substâncias utilizadas: a JZL184, um inibidor seletivo de MAGL, e a MAGL shRNA, que tem função análoga a da FAAH siRNA, de silenciar o gene responsável pela produção de MAGL da célula.

Em relação a ativação dos receptores CB1 e CB2, a literatura, de forma geral, busca enfatizar nessa ação para buscar tratamentos para a neoplasia prostática. Os prováveis dois principais motivos são: a alta expressão de CB1 em células dessa neoplasia<sup>21</sup> e pelo fato da modulação desses receptores promoverem diversas cascatas de ações antineoplásicas intracelulares<sup>59</sup>. As principais substâncias canabinoides utilizadas para ligação nos receptores CB1 e CB2, com possível potencial terapêutico, foram: a metanandamida (MET), a JWH-015, o WIN 52,212-1, o éter nolandin, as cromenopirazoldionas e, por fim, os endocanabinoides ADA e o AG-2.

Isto posto, a MET é um canabinoide sintético, agonista do receptor CB2, que inibe o crescimento de células do câncer de próstata pela ativação da via da ceramida<sup>27</sup>. No entanto, por ser um ligante fraco para CB2, provavelmente sua função antitumorigênica na próstata foi de induzir a secreção de IL-6 no microambiente do tumor, promovendo, portanto, uma resposta imune ao tumor<sup>28</sup>. O tratamento envolvendo a MET em outros tipos de tumor não tem mesmo mecanismo de ação encontrado no câncer de próstata. Na neoplasia de garganta, no carcinoma cervical e no neuroglioma a MET tem um papel antineoplásico de aumentar a expressão de prostagandinas, independente de receptores canabinoides<sup>60-63</sup>, ou seja, um papel inflamatório mais específico para as células tumorais, diferentemente do encontrado no câncer de próstata.

Ademais, outro canabinoide sintético com ação anti-proliferativa na neoplasia prostática é o JWH-015, um agonista seletivo mais forte ao receptor CB2 do que o canabinoide MET<sup>27</sup>. Segundo Hanlon et al.<sup>64</sup> e Elbaz et al.<sup>65</sup>, o JWH-015 foi utilizado como anti-tumorigênico e anti-metastásico no câncer de mama e, também, com modulação positiva para o câncer de garganta e hepatocarcinoma<sup>66,67</sup>, pela ação no receptor CB2. Quanto ao receptor CB1, a modulação do sinal pela JWH-015 levou a diminuição da dor em tumores ósseos por meio de injeções intratecais ou intraperitoneais, em ambiente ambulatorial<sup>68</sup>. Dessa forma, a modulação do SEC pelo JWH-015 pode ser uma terapia viável não apenas para o câncer de próstata, mas, também, para diversas neoplasias.

O WIN 55,212-1 é um canabinoide sintético agonista dos receptores CB1 e CB2 com resultados promissores para o variados tipos de câncer. No entanto, seu uso ainda conta com efeitos colaterais psicoativos semelhantes ao do THC<sup>35</sup>. O WIN induziu a apoptose em células do câncer de garganta e câncer testicular de ratos<sup>69</sup>; diminuiu o crescimento e proliferação celular de células do câncer renal *in vitro*<sup>70</sup>; inibiu a migração e invasão e promoveu a apoptose em células de ratos na neoplasia gástrica<sup>71,72</sup>; induziu a apoptose em células do câncer de cólon<sup>37</sup>; suprimiu a migração e reduziu a atividade do câncer osteocarcinoma<sup>73</sup>; induziu a apoptose em células humanas de glioblastoma<sup>74</sup>; induziu a necrose de células do hepatocarcinoma<sup>75</sup>; diminuiu a proliferação celular e induziu a morte no sarcoma de Kaposi<sup>76</sup>; e também a dor de osteocarcinomas em ratos<sup>77</sup>. Além desses exemplos, outra forma de WIN, um análogo com componente micelar, o WIN-SMA, também surge em estudos promissores como uma forma alternativa no tratamento para o câncer de próstata, já citado nos resultados<sup>35</sup>, e também para o tratamento para o câncer de mama<sup>78</sup>, porém com o benefício de promover menos efeitos colaterais psicoativos. Portanto, o WIN pode ser entendido como canabinoide sintético com maior grau de evidência na modulação terapêuticas para o câncer, com inúmeras pesquisas promissoras para diversos tipos de neoplasias.

Já o 2-araquidonilglicerol éter, mais conhecido como éter noladin, é um canabinoide putativo com afinidade aos receptores CB1 e CB2, muito utilizado em pesquisas como análogo ao AG-2, pelas suas semelhanças estruturais<sup>79</sup>. Atualmente esse éter não é usado como substância alvo direto de pesquisas, mas sim com alguns estudos que relacionam o uso desse composto para controle do apetite<sup>80,81</sup>. Em relação as atuações diretas do éter noladin para ação anticâncer, Karward et al.<sup>82</sup> relata a diminuição da permeabilidade de células CaCo-2 de adenocarcinomas, além dos estudos de Nithipatikom para o câncer de próstata, que utilizam o éter noladin como análogo do AG-2 em suas pesquisas<sup>29,39</sup>. De maneira geral, o éter noladin pode afetar positivamente de maneira indireta o processo neoplásico, com contribuições para manutenção do apetite, porém sua regulação direta na ação anticâncer é diretamente relacionada a ação do AG-2.

Considerando a ação do AG-2 e, também, do ADA, é preciso entender que existem três formas para modelar os endocanabinoides e controlar o funcionamento deles no organismo: (a) pela sua síntese, (b) pela sua liberação no corpo, (c) pela sua degradação<sup>83,84</sup>. Esses canabinoides endógenos são derivados do ácido araquidônico, cujas enzimas de síntese são a N-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D seletiva (NAPE-

PLD) e a sn-1-diacilglicerol lípase seletiva (DAG Lipase)<sup>8,13</sup>. A respeito da liberação no corpo, é provável que o AG-2 e o ADA atuem sobre a demanda corporal em resposta a estímulos internos ou externos, relacionados ao balanço energético. Entretanto, esses mecanismos ainda não são totalmente esclarecidos<sup>85</sup>. No que se refere a degradação desses endocanabinoides, como já citado anteriormente, as enzimas responsáveis são a FAAH e a MAGL. Na grande maioria dos estudos as terapias de modulação endocanabinoide utilizam o controle da degradação, inibindo ou potencializando para adquirir os resultados esperados.

Em relação ao câncer de próstata, as principais modulações anticâncer de ADA e AG-2 seguem na mesma linha de raciocínio da modulação de FAAH e MAGL. Contudo, Sailler et al.<sup>86</sup> relata que esse mecanismo pode provocar uma dualidade de efeitos a depender da dosagem dessas substâncias e do tipo de célula a ser atingida. Exemplificando, quando esses endocanabinoides são degradados, há a formação de ácido araquidônico, um ácido graxo que, além de ser precursor na formação desses mesmos endocanabinoides, também é a principal matéria prima da cascata da inflamação<sup>87,88</sup>. Ou seja, modular a ação de endocanabinoides, seja no câncer de próstata ou em qualquer outra doença alvo dessa modulação, pode provocar reações adversas na gênese inflamatória.

É interessante notar que diversos outros canabinoides exógenos, derivados de fitocanabinoides, estão sendo explorados para modular o SEC. Acerca das quinonas sintéticas com afinidade aos receptores canabinoides, podemos citar a HU-331, substâncias derivadas da Cannabis, com potencial para inibir a angiogênese vascular e diminuir o crescimento e proliferação de tumores de cólon<sup>89,90</sup>. Por fim, temos os derivados da cromenopirazolidonas, que além de reduzir a proliferação e o crescimento do câncer de próstata<sup>32</sup>, também teve ação antiproliferativa em versões mais agressivas do câncer de mama *in vivo*<sup>91</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

Em resumo, podemos concluir que o Sistema Endocanabinóide é expresso de diversas formas no câncer de próstata, sendo que estudos a cerca desse tema podem ser promissores para o tratamento não só de neoplasias na próstata, mas também diversos outros tipos de tumores.

Evidências crescentes sugerem que a malignidade do câncer de próstata é acompanhada da desregulação dos receptores e das enzimas canabinóides, de forma que

essa desregulação do SEC pode ser um alvo, tanto para o tratamento dessa neoplasia, quanto para identificação do câncer e avaliação de prognóstico do paciente. Além disso, a modulação desse sistema pode afetar o câncer de próstata de diferentes formas, podendo inibir o crescimento e a proliferação celular, promover a apoptose de células tumorais, além de, também, limitar a invasão e migração desse câncer. Essa modulação, além de ser diferente para cada tipo de neoplasia, também difere a depender do tipo de célula do câncer de próstata (PC-3, DU145 e LNCaP), algo que pode ser interessante de ser explorado em futuras pesquisas, já que na maioria dos estudos, o foco é na célula PC-3. Portanto, são necessárias mais pesquisas para diferenciar as ações dos diferentes componentes do SEC com o objetivo de achar novas alternativas para o monitoramento e tratamento do câncer, não somente de próstata, mas também outros tipos que podem ser modulados pelo SEC.

## REFERÊNCIAS

1. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; 28(2):153-7. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>
2. Pisanti S, Bifulco M. Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2017; 38(3):195–198. doi:10.1016/j.tips.2016.12.002
3. Devane WA, Dysarz III FA, Johnson MR, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology.* 1988 [acesso 2021 maio 13]; 34(5):605-613. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.572.7935&rep=rep1&type=pdf>
4. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990; 346(6284):561-564. doi: <https://doi.org/10.1038/346561a0>
5. Childers SR, Breivogel CS. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug and alcohol dependence.* 1998; 51(1-2):173-187. doi:10.1016/s0376-8716(98)00075-1
6. Randall MD, Kendall DA. Endocannabinoids: a new class of vasoactive substances. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1998; 19(2):55-58. doi:10.1016/s0165-6147(97)01161-9
7. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics.* 1997; 74(2):129-180. doi:10.1016/s0163-7258(97)82001-3
8. Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry.* 2016; 79(7):516-525. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.028
9. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metabolism Reviews.* 2013; 46(1):86-95. doi:10.3109/03602532.2013.849268
10. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Fonseca FR. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2000; 21(6):218-224. doi:10.1016/s0165-6147(00)01482-6
11. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews.* 2006; 58(3):389-462. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2>
12. Fonseca BM, Costa MA, Almada M, et al. O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa.* 2013; 2(2), 37-44. Disponível em: <http://actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5/105>
13. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.* 2018; 78(16):1665-1703. doi:10.1007/s40265-018-0996-1



14. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
15. Ramer R, Hinz B. Antitumorigenic targets of cannabinoids – current status and implications. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016; 20(10):1219-1235. doi:10.1080/14728222.2016.1177512
16. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 163(7):1447-1463. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x
17. Grimaldi C, Capasso A. The Endocannabinoid System in the Cancer Therapy: An Overview. *Current Medicinal Chemistry*. 2011; 18(11):1575-1583. doi:10.2174/092986711795471374
18. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research.
19. INCA - Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Brasília: Ministério da Saúde.
20. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8(1):102-6. doi: http://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134
21. Chung SC, Hammarsten P, Josefsson A, et al. A high cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity is associated with disease severity and outcome in prostate cancer. *European Journal of Cancer*. 2009; 45(1):174-182. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.010
22. Cipriano M, Häggström J, Hammarsten P, et al. Association between Cannabinoid CB1 Receptor Expression and Akt Signalling in Prostate Cancer. *Plos One*. 2013; 8(6):e65798. doi:10.1371/journal.pone.0065798
23. Czifra G, Varga A, Nyeste K, et al. Increased expressions of cannabinoid receptor-1 and transient receptor potential vanilloid-1 in human prostate carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2008; 135(4): 507-514. doi:10.1007/s00432-008-0482-3
24. Thors L, Bergh A, Persson E, Hammarsten P, Stattin P, Egevad L, Granfors T, Fowler CJ. Fatty acid amide hydrolase in prostate cancer: association with disease severity and outcome, CB1 receptor expression and regulation by IL-4. *PLoS One*. 2010; 195(8): 12275. doi: 10.1371/journal.pone.0012275.
25. Endsley MP, Thill R, Choudhry I, Williams CL, Kajdacsy-Balla A, Campbell WB, et al. Expression and function of fatty acid amide hydrolase in prostate cancer. *International Journal of Cancer*. 2008; 123(6):1318-1326. doi: 10.1002/ijc.23674. PMID: 18566995; PMCID: PMC2548421.
26. Nomura DK, Lombardi DP, Chang JW, Niessen S, Ward AM, Long JZ, et al. Monoacylglycerol lipase exerts dual control over endocannabinoid and fatty acid pathways to support prostate cancer. *Chemistry & biology*. 2011; 18(7): 846-856. doi: 10.1016/j.chembiol.2011.05.009

27. Olea-Herrero N, Vara D, Malagarie-Cazenave S, Díaz-Laviada I. Inhibition of human tumour prostate PC-3 cell growth by cannabinoids R(+)-Methanandamide and JWH-015: involvement of CB2. *British Journal of Cancer*. 2009; 101(6): 940-950. doi: 10.1038/sj.bjc.6605248.
28. Olea-Herrero N, Vara D, Malagarie-Cazenave S, Díaz-Laviada I. The cannabinoid R+ methanandamide induces IL-6 secretion by prostate cancer PC3 cells. *Journal of Immunotoxicology*. 2009; 6(4): 249-256. doi: 10.3109/15476910903241696
29. Nithipatikom K, Isbell MA, Endsley MP, Woodliff JE, Campbell WB. Anti-proliferative effect of a putative endocannabinoid, 2-arachidonylglycerol ether in prostate carcinoma cells. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2011; 94(1-2): 34-43. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2010.12.002
30. De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, Iappelli M, Verde R, Stott CG, et al. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *British Journal of Pharmacology*. 2013; 168(1): 79-102. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x.
31. Morales P, Vara D, Gómez-Cañas M, Zúñiga MC, Olea-Azar C, Goya P, et al. Synthetic cannabinoid quinones: preparation, in vitro antiproliferative effects and in vivo prostate antitumor activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013; 70: 111-119. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.09.043
32. Pietrovito L, Iozzo M, Bacci M, Giannoni E, Chiarugi P. Treatment with Cannabinoids as a Promising Approach for Impairing Fibroblast Activation and Prostate Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(3): 787. doi: 10.3390/ijms21030787.
33. Roberto D, Klotz LH, Venkateswaran V. Cannabinoid WIN 55,212-2 induces cell cycle arrest and apoptosis, and inhibits proliferation, migration, invasion, and tumor growth in prostate cancer in a cannabinoid-receptor 2 dependent manner. *The Prostate*. 2019; 79(2): 151-159. doi: 10.1002/pros.23720.
34. Morell C, Bort A, Vara D, Ramos-Torres, A, Rodríguez-Henche, N, Díaz-Laviada, I. The cannabinoid WIN 55,212-2 prevents neuroendocrine differentiation of LNCaP prostate cancer cells. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2016; 19(3): 248–257. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.19>
35. Xian S, Parayath NN, Nehoff H, Giles NM, Greish K. The Use of Styrene Maleic Acid Nanomicelles Encapsulating the Synthetic Cannabinoid Analog WIN55,212-2 for the Treatment of Cancer. *Anticancer Research*. 2015; 35(9): 4707-1472. PMID: 26254360
36. Orellana-Serradell O, Poblete CE, Sanchez C, Castellón EA, Gallegos I, Huidobro C, et al. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncology Reports*. 2015; 33(4): 1599-1608. doi: 10.3892/or.2015.3746.
37. Sreevalsan S, Joseph S, Jutooru I, Chadalapaka G, Safe SH. Induction of apoptosis by cannabinoids in prostate and colon cancer cells is phosphatase dependent. *Anticancer Research*. 2011; 31(11): 3799-3807. PMID: 22110202.

38. Marino S, de Ridder D, Bishop RT, Renema N, Ponzetti M, Sophocleous A, et al. Paradoxical effects of JZL184, an inhibitor of monoacylglycerol lipase, on bone remodelling in healthy and cancer-bearing mice. *EBioMedicine*. 2019; 44: 452-466. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.048.
39. Nithipatikom K, Gomez-Granados AD, Tang AT, Pfeiffer AW, Williams CL, Campbell WB. Cannabinoid receptor type 1 (CB1) activation inhibits small GTPase RhoA activity and regulates motility of prostate carcinoma cells. *Endocrinology*. 2012; 153(1): 29-41. doi: 10.1210/en.2011-1144.
40. Webber MM, Bello D, Quader S. Immortalized and tumorigenic adult human prostatic epithelial cell lines: characteristics and applications Part 2. Tumorigenic cell lines. *The Prostate*. 1997; 30(1): 58-64. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(19970101)30:1<58::aid-pros9>3.0.co;2-h.
41. Nithipatikom K, Endsley MP, Isbell MA, Falck JR, Iwamoto Y, Hillard CJ, et al. 2-arachidonoylglycerol: a novel inhibitor of androgen-independent prostate cancer cell invasion. *Cancer Research*. 2004; 64(24): 8826-8830. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3136.
42. Martínez-Martínez E, Gómez I, Martín P, Sánchez A, Román L, Tejerina E, et al. Cannabinoids receptor type 2, CB2, expression correlates with human colon cancer progression and predicts patient survival. *Oncoscience*. 2015; 2(2): 131-141. doi: 10.18632/oncoscience.119.
43. Sánchez C, de Ceballos ML, del Pulgar TG, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, et al. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Research*. 2001; 61(15): 5784-5789. PMID: 11479216.
44. Xu X, Liu Y, Huang S, Liu G, Xie C, Zhou J, et al. Overexpression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2006; 171(1): 31-38. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2006.06.014.
45. Theocharis S, Giaginis C, Alexandrou P, Rodriguez J, Tasoulas J, Danas E, et al. Evaluation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors expression in mobile tongue squamous cell carcinoma: associations with clinicopathological parameters and patients' survival. *Tumor Biology*. 2016; 37(3): 3647-3656. doi: 10.1007/s13277-015-4182-8
46. Michalski CW, Oti FE, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, et al. Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain. *International Journal of Cancer*. 2008; 122(4): 742-750. doi: 10.1002/ijc.23114.
47. Messalli EM, Grauso F, Luise R, Angelini A, Rossiello R. Cannabinoid receptor type 1 immunoreactivity and disease severity in human epithelial ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):234.e1-234.e2346. doi:10.1016/j.ajog.2014.04.004
48. Dhanasekaran SM, Dash A, Yu J, et al. Molecular profiling of human prostate tissues: insights into gene expression patterns of prostate development during puberty. *FASEB J*. 2005;19(2):243-245. doi:10.1096/fj.04-2415fje

49. Endsley MP, Aggarwal N, Isbell MA, et al. Diverse roles of 2-arachidonoylglycerol in invasion of prostate carcinoma cells: Location, hydrolysis and 12-lipoxygenase metabolism. *Int J Cancer*. 2007;121(5):984-991. doi:10.1002/ijc.22761
50. Díaz-Laviada I. The endocannabinoid system in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2011;8(10):553-561. doi:10.1038/nrurol.2011.130
51. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):588-631. doi:10.1124/pr.110.003004
52. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):513-528. doi:10.1016/j.autrev.2016.02.008
53. Velasco G, Galve-Roperh I, Sánchez C, Blázquez C, Guzmán M. Hypothesis: cannabinoid therapy for the treatment of gliomas?. *Neuropharmacology*. 2004;47(3):315-323. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.04.016
54. Fraguas-Sánchez AI, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *Br J Pharmacol*. 2018;175(13):2566-2580. doi:10.1111/bph.14331
55. Winkler K, Ramer R, Dithmer S, Ivanov I, Merkord J, Hinz B. Fatty acid amide hydrolase inhibitors confer anti-invasive and antimetastatic effects on lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7(12):15047-15064. doi:10.18632/oncotarget.7592
56. Li H, Wood JT, Whitten KM, et al. Inhibition of fatty acid amide hydrolase activates Nrf2 signalling and induces heme oxygenase 1 transcription in breast cancer cells. *Br J Pharmacol*. 2013;170(3):489-505. doi:10.1111/bph.12111
57. Li X, Gao S, Li W, et al. Effect of monoacylglycerol lipase on the tumor growth in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(10):2043-2054. doi:10.1111/jog.14070
58. Ye L, Zhang B, Seviour EG, et al. Monoacylglycerol lipase (MAGL) knockdown inhibits tumor cells growth in colorectal cancer. *Cancer Lett*. 2011;307(1):6-17. doi:10.1016/j.canlet.2011.03.007
59. Howlett AC, Abood ME. CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol*. 2017;80:169-206. doi:10.1016/bs.apha.2017.03.007
60. Hinz B, Ramer R, Eichele K, Weinzierl U, Brune K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression is involved in R(+)-methanandamide-induced apoptotic death of human neuroglioma cells. *Mol Pharmacol*. 2004;66(6):1643-1651. doi:10.1124/mol.104.002618
61. Gardner B, Zhu LX, Sharma S, Tashkin DP, Dubinett SM. Methanandamide increases COX-2 expression and tumor growth in murine lung cancer. *FASEB J*. 2003;17(14):2157-2159. doi:10.1096/fj.03-0254fje
62. Ramer R, Brune K, Pahl A, Hinz B. R(+)-methanandamide induces cyclooxygenase-2 expression in human neuroglioma cells via a non-cannabinoid receptor-mediated mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286(5):1144-1152. doi:10.1006/bbrc.2001.5518
63. Eichele K, Ramer R, Hinz B. R(+)-methanandamide-induced apoptosis of human cervical carcinoma cells involves a cyclooxygenase-2-dependent pathway. *Pharm Res*. 2009;26(2):346-355. doi:10.1007/s11095-008-9748-3

64. Hanlon KE, Lozano-Ondoua AN, Umaretiya PJ, et al. Modulation of breast cancer cell viability by a cannabinoid receptor 2 agonist, JWH-015, is calcium dependent. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2016;8:59-71. doi:10.2147/BCTT.S100393
65. Elbaz M, Ahirwar D, Ravi J, Nasser MW, Ganju RK. Novel role of cannabinoid receptor 2 in inhibiting EGF/EGFR and IGF-I/IGF-IR pathways in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(18):29668-29678. doi:10.18632/oncotarget.9408
66. Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N, Guzmán M, Velasco G, Díaz-Laviada I. Antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy [published correction appears in *Cell Death Differ*. 2011 Jul;18(7):1237]. *Cell Death Differ*. 2011;18(7):1099-1111. doi:10.1038/cdd.2011.32
67. Preet A, Qamri Z, Nasser MW, et al. Cannabinoid receptors, CB1 and CB2, as novel targets for inhibition of non-small cell lung cancer growth and metastasis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(1):65-75. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0181
68. Lu C, Shi L, Sun B, et al. A Single Intrathecal or Intraperitoneal Injection of CB2 Receptor Agonist Attenuates Bone Cancer Pain and Induces a Time-Dependent Modification of GRK2. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(1):101-109. doi:10.1007/s10571-016-0349-0
69. Müller L, Radtke A, Decker J, et al. The synthetic cannabinoid WIN 55,212-2 elicits death in human cancer cell lines. *Anticancer Res*. 2017;37(11):6341-5. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.12086>
70. Khan MI, Sobocińska AA, Brodaczweska KK, et al. Involvement of the CB-2 cannabinoid receptor in cell growth inhibition and G0/G1 cell cycle arrest via the cannabinoid agonist WIN 55,212-2 in renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):583. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4496-1>
71. Xian X, Huang L, Zhang B, et al. WIN 55,212-2 inhibits the epithelial mesenchymal transition of gastric cancer cells via COX-2 signals. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(6):2149-57. doi: <https://doi.org/10.1159/000447910>
72. Oh JH, Lee JY, Baeg MK, et al. Antineoplastic effect of WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, in a murine xenograft model of gastric cancer. *Chemotherapy*. 2013;59(3):200-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000355666>
73. Notaro A, Emanuele S, Geraci F, et al. WIN 55,212-2-induced expression of Mir-29b1 favours the suppression of osteosarcoma cell migration in a SPARC-independent manner. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5235. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20205235>
74. Silva AG, Lopes CFB, Carvalho Júnior CG, et al. WIN 55,212-2 induces caspase-independent apoptosis on human glioblastoma cells by regulating HSP70, p53 and cathepsin D. *Toxicol in Vitro*. 2019;57:233-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.02.009>
75. Pellerito O, Calvaruso G, Portanova P, et al. The synthetic cannabinoid WIN 55,212-2 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating p8/CCAAT/enhancer binding protein homologous protein (CHOP)/death receptor 5 (DR5) axis. *Mol Pharmacol*. 2010;77(5):854-63. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.109.062257>
76. Luca T, Di Benedetto G, Scuderi MR, et al. The CB1/CB2 receptor agonist WIN-55,212-2 reduces viability of human Kaposi's sarcoma cells in vitro. *Eur J Pharmacol*. 2009;616(1-3):16-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.004>
77. Uhelski ML, Cain DM, Harding-Rose C, et al. The non-selective cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 attenuates responses of C-fiber nociceptors in a murine model of cancer pain. *Neuroscience*. 2013;247:84-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.05.003>

78. Greish K, Mathur A, Zahrani RA, et al. Synthetic cannabinoids, nano-micelles for the management of triple negative breast cancer. *J Control Release*. 2018;291:184-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.030>
79. Pertwee RG. Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:1-37. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_1)
80. Jones EK, Kirkham TC. Noladin ether, a putative endocannabinoid, enhances motivation to eat after acute systemic administration in rats. *Br J Pharmacol*. 2012;166(6):1815-21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01888.x>
81. Avraham Y, Menachem AB, Okun A, et al. Effects of the endocannabinoid noladin ether on body weight, food consumption, locomotor activity, and cognitive index in mice. *Brain Res Bull*. 2005;65(2):117-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.12.002>
82. Karwad MA, Couch DG, Wright KL, et al. Endocannabinoids and endocannabinoid-like compounds modulate hypoxia-induced permeability in CaCO-2 cells via CB1, TRPV1, and PPAR $\alpha$ . *Biochem Pharmacol*. 2019;168:465-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.07.017>
83. Ramer R, Schwarz R, Hinz B. Modulation of the endocannabinoid system as a potential anticancer strategy. *Front Pharmacol*. 2019;10:430. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00430>
84. Kohnz RA, Nomura DK. Chemical approaches to therapeutically target the metabolism and signaling of the endocannabinoid 2-AG and eicosanoids. *Chem Soc Rev*. 2014;43(19):6859-69. doi: <https://doi.org/10.1039/c4cs00047a>
85. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*. 2006;27(1):73-100. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2005-0009>
86. Sailer S, Schmitz K, Jäger E, et al. Regulation of circulating endocannabinoids associated with cancer and metastases in mice and humans. *Oncoscience*. 2014;1(4):272-82. doi: <https://doi.org/10.18632/oncoscience.33>
87. Freitas HR, Isaac AR, Malcher-Lopes R, et al. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease. *Nutr Neurosci*. 2018;21(10):695-714. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1347373>
88. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12 ed. Porto Alegre: AMGH; 2012.
89. Kogan NM, Rabinowitz R, Levi P, et al. Synthesis and antitumor activity of quinonoid derivatives of cannabinoids. *J Med Chem*. 2004;47(15):3800-6. doi: <https://doi.org/10.1021/jm040042o>
90. Kogan NM, Blázquez C, Álvarez L, et al. A cannabinoid quinone inhibits angiogenesis by targeting vascular endothelial cells. *Mol Pharmacol*. 2006;70(1):51-9. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.105.021089>
91. Morales P, Blasco-Benito S, Andradas C, et al. Selective, non-toxic CB2 cannabinoid o-quinone with in vivo activity against triple-negative breast cancer. *J Med Chem*. 2015;58(5):2256-64. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00078>
92. Medeiros, FS, et al. Uso medicinal da cannabis sativa (cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia / medicinal use of cannabis sativa (cannabaceae) as an alternative in the treatment of epilepsy. **Brazilian Journal of Development**. v.7, n.1, p. 8394-8407 Jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-623>