

Artigo de Revisão: Acesso aberto



USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO

Autores: Aline Rodrigues Pereira¹, Luana de Sousa Brito¹, Lucas Costa Calazans¹, Mohamed Lucas de Paula Silva¹, Vinicius Siqueira da Cruz¹, Alyne Alexandrino Antunes^{2,A}

¹Discente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo, SP - Brasil

²Docente da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Os canabinóides são substâncias, de origem endógena ou exógena, capazes de interagir com os receptores canabinóides do tipo 1 e 2 e desencadear inúmeras respostas biológicas, fazendo com que seja utilizado para fins terapêuticos. No câncer, essas substâncias já são utilizadas, amplamente, no tratamento paliativo, principalmente contra náuseas e vômitos causadas pelo tratamento quimioterápico, além da atividade antitumoral em potencial nas mais diversas linhagens tumorais, devido, principalmente, à capacidade de indução de morte celular. O adenocarcinoma ductal pancreático é um tumor altamente invasivo e, em geral, identificado tardiamente em decorrência do difícil diagnóstico. O tratamento mais efetivo, capaz de garantir uma taxa de sobrevivência aos pacientes, é cirúrgico; contudo, o tumor deve estar em estágio inicial, o que não ocorre na maioria dos casos, sendo necessário o tratamento quimioterápico, responsável por diversos efeitos colaterais que podem levar à interrupção precoce do tratamento. Diante disso, diversos estudos realizados em linhagens celulares tumorais pancreáticas demonstram que os canabinóides são eficazes substâncias pró-apoptóticas e anti-angiogênicas, atuando no aumento da síntese de ceramidas e de proteína p8 regulada por estresse, seja em monoterapia ou associado a quimioterápicos. Visto que o adenocarcinoma pancreático apresenta alta taxa de mortalidade e limitações no diagnóstico e tratamento, e que os canabinóides são promissores antitumorais com menor ocorrência de efeitos colaterais em relação aos quimioterápicos, o presente trabalho objetiva apresentar os principais estudos que identificam a propriedade antitumoral dos canabinóides em células tumorais pancreáticas, além de caracterizar os canabinóides e o adenocarcinoma pancreático.

Palavras-chave:

Cannabis,
adenocarcinoma,
pâncreas

Keywords:

Cannabis,
adenocarcinoma,
pancreas

^AAutor correspondente

Alyne Alexandrino Antunes - E-mail: alyne.antunes@anhembi.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8808-9024>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.115> - Artigo recebido em: 05 de outubro 2020 ; aceito em 21 de outubro de 2020 ; publicado em novembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 3, N.3. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Abstract

The cannabinoids are substances of endogenous and exogenous origin which are able to interact with cannabinoid receptors CB1 and CB2, and initiate a lot of biologic answers, due to this they can be used for therapeutic purposes. In cancer these substances are already used widely in palliative treatment, mainly in nauseas and vomits caused by chemotherapy and proved to be an antitumor in the most diverse tumor types, mainly causing their ability to induce cellular death without harm to healthy cells. The ductal pancreatic adenocarcinoma is a very invasive tumor and is identified late because of hard diagnosis. The best treatment able to get a survival rate is the surgery however the tumor needs to be in the initial stage and mostly it doesn't happen. It's necessary to make use of chemotherapy, but causes many collateral effects which cause early interruption due to health state of the patient. Through this many studies have been showing the cannabinoids are effective substances pro-apoptotic and anti-angiogenic in the pancreatic tumor cells, mainly, through the increased production of ceramide and increased stress-regulated p8 protein, either in monotherapy or in combination with chemotherapy. It's remarkable pancreatic adenocarcinoma show high mortality fees and limitations in diagnostic and treatment, however the cannabinoids have been showing promising besides that their have less collateral effects compared to chemotherapy, this research would like show the main studies performed with cannabinoids in pancreatic tumor cells and characterize some aspects reported such as cannabinoids and the pancreatic adenocarcinoma.

INTRODUÇÃO

Cannabis sativa é uma herbácea originária da Ásia, com ampla distribuição geográfica e pertencente ao gênero *Cannabis* sp., o qual possui outras três espécies vegetais - *C. indica*, *C. ruderalis* e *C. afghanica*, cujas características morfológicas, quimiotípicas e geográficas são distintas (Avello *et al.*, 2017; Kis *et al.*, 2019; Pinto, 2016). A *C. sativa* é amplamente utilizada como fonte de fibras para indústrias de papel, tecido e construção, alimento, rituais religiosos, medicamentos e como droga de abuso, devido ao potencial psicoativo (Avello *et al.*, 2017; Guida *et al.*, 2019; Kis *et al.*, 2019). Os primeiros relatos de uso da planta datam da antiguidade, na China, e algumas das indicações terapêuticas descritas eram: constipação intestinal, epilepsia, depressão, tranquilizante para sintomas como ansiedade e histeria, e

analgésico, este amplamente utilizado até a descoberta do ácido acetilsalicílico (Sulcova, 2019; Cebulski e Martins, 2016).

A planta possui centenas de compostos químicos, cerca de 400 já identificados, oriundos do seu metabolismo secundário, dentre fenóis, terpenos e canabinóides que apresentam propriedades biológicas específicas e de grande interesse biológico (Avello *et al.*, 2017, Pisanti *et al.*, 2017).

Os canabinóides são quaisquer substâncias, de origem endógena (endocanabinóide) ou vegetal (fitocanabinóide), que interagem com receptores canabinóides (CB) presentes nas diversas classes de vertebrados (mamíferos, aves, anfíbios, répteis e peixes) e alguns invertebrados (moluscos e ouriços do mar) (Simón e Rodríguez, 2017).

Os fitocanabinóides correspondem a cerca de 60 dos 400 compostos químicos identificados na *C. sativa*, sendo alguns deles o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), canabinol (CBN) e canabitriol (CBT) (Avello *et al.*, 2017; Pisanti *et al.*, 2017; Simón e Rodríguez, 2017). O Δ^9 -THC é o principal componente presente na planta e o primeiro a ser estudado, sendo responsável pelos efeitos psicoativos, enquanto o CBD é o segundo fitocanabinóide mais abundante, não apresenta efeitos psicoativos e é o responsável pela atividade biológica encontrada na *Cannabis sativa*, sendo assim, o principal alvo de estudo na área médica (Opitz *et al.*, 2020). A interação entre fitocanabinóides/receptores resulta em inúmeras respostas, mostrando-se promissores na redução da dor, do crescimento bacteriano, dos níveis glicêmicos, espasmos musculares, convulsões e no alívio da ansiedade; além do controle nas etapas do ciclo celular, tornando-se potencial alvo de estudo para tratamento de células cancerígenas (Noreen *et al.*, 2018; Simón e Rodríguez, 2017).

O câncer, ou neoplasma, é definido, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como um vasto grupo de doenças que acometem diversos órgãos e tecidos e consiste no crescimento desordenado das células, formando tumores que podem evoluir para metástase, processo no qual o tumor migra para outro tecido que não o seu de origem (World Health Organization, 2020).

Dentre os diversos tipos de câncer que podem acometer um indivíduo, está o câncer pancreático que, em 2018, foi o 11º

câncer mais comum ao redor do mundo, contabilizando cerca de 459.918 novos casos em 2018, segundo o Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (Collison *et al.*, 2019). O câncer de pâncreas é classificado em dois principais tipos: o adenocarcinoma ductal pancreático (PDCA), que corresponde a cerca de 85% dos casos e acomete as glândulas exócrinas; e o tumor neuroendócrino pancreático, que desenvolve-se no tecido exócrino e corresponde a menos de 5% dos casos de neoplasia pancreática (Kleeff *et al.*, 2016; Rawla *et al.*, 2019).

O PDCA afeta principalmente indivíduos na faixa etária de 60 a 80 anos de idade, com maior incidência em indivíduos do sexo masculino e, dentre os principais fatores de risco relacionado à doença estão, principalmente, histórico familiar, além de diabetes Mellitus, pancreatite crônica e tabagismo (Kamisawa *et al.*, 2016).

Por conta de sintomas inespecíficos ou ausência de sintomas e a dificuldade de identificação do tumor no seu estágio inicial, o câncer pancreático, em geral, é diagnosticado já em estágio avançado, de modo que o paciente apresenta uma taxa de sobrevida de cerca de 5 anos, sendo essas chances menores de 7% em pacientes que não realizam procedimentos cirúrgicos e de 15-25% para os que realizam (Kleeff *et al.*, 2016). Estes dados, aliados aos promissores estudos sobre a atividade antitumoral dos canabinóides, fundamentam o objetivo do presente trabalho, em caracterizar o câncer pancreático e os canabinóides, e revisar os mais recentes estudos relacionados ao uso destes compostos para o tratamento, principal e adjuvante, deste tipo de câncer.

Material e método

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada através da pesquisa de artigos científicos disponíveis nas bases de dados *PubMed*, *Google Acadêmico* e *SciELO*, publicados no período de 2005 a 2020, utilizando os seguintes descritores (em português, inglês e espanhol), pesquisados no período de março a setembro de 2020: “canabinóides no tratamento de câncer”, “câncer pancreático”, “canabinóides”.

Discussão

Canabinóides e receptores

O primeiro canabinóide a ser identificado foi o Δ^9 -THC, mas com a descoberta dos canabinóides endógenos, estas moléculas passaram a ser classificadas conforme a sua fonte de origem: endógenos (endocanabinóides), origem vegetal (fitocanabinóides) e origem sintética (canabinóides sintéticos) (Chakravarti *et al.*, 2014).

Consistem em uma família de compostos terpenofenólicos cuja ação é exercida a partir da ligação e ativação de receptores canabinóides (CB1 e CB2) localizados na membrana celular, que fazem parte da família de receptores acoplados a proteínas G específicas (Chakravarti *et al.*, 2014). O Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) foi o primeiro composto a ser identificado, por conta da sua abundância, o que permitiu a descoberta e compreensão, subsequentemente, dos receptores, mecanismos de ação e demais canabinóides (Chakravarti *et al.*, 2014; Sharafi *et al.*, 2019; Sulcova, 2019).

Os receptores CB1 e CB2 apresentam sete domínios transmembrana, 44% de homologia em aminoácidos, são acoplados à proteína G inibitória. Quando ativados desencadeiam a cascata de sinalização envolvendo adenilciclase: adenosina-monofosfato cíclico (AMP-cíclico) / proteína-quinase ativada por mitógeno (MAP-quinase), envolvida na regulação intracelular do cálcio (Sá, 2016).

Os CB1, descobertos em 1988, são os mais abundantes e podem ser encontrados principalmente no sistema nervoso central e, em menores proporções, nos trato respiratório, gastrointestinal, reprodutivo e urinário (Sharafi *et al.*, 2019; Sulcova, 2019). Exercem importantes funções regulatórias cerebrais, como cognição, memória e controle emocional e motor, além de regular dor, respostas ao estresse, vias metabólicas como a lipogênese e funções imunológicas, além de estarem envolvidos na inibição da adenilciclase e canais de cálcio voltagem dependentes e no estímulo dos canais de potássio e cascatas de *MAP-quinases* (proteína-quinases ativadas por mitógenos) (Abrams e Guzman, 2015; Sá, 2016). Os CB2 foram identificados em 1993, em macrófagos e no baço e, em geral, estão localizados em órgãos periféricos, como timo, baço e tonsilas palatinas, além das células do sistema imunológico, em diferentes níveis - linfócitos B apresentam maiores níveis de CB2, seguidos de macrófagos, monócitos, células *natural killers* e polimorfonucleares. Os diversos canabinóides interagem com os receptores CB1 e CB2 em diferentes graus de afinidade, e podem ser classificados como *fitocanabinóides*, *endocanabinóides* e *canabinóides sintéticos* (Figura 1) (Abrams e

Guzman, 2015; Sá, 2016; Sharafi *et al.*, 2019). Os fitocanabinóides correspondem a mais de 100 compostos já isolados da *C. sativa*, sendo todos derivados do ácido canabigerólico. Os fitocanabinóides mais abundantes na planta são o Δ^9 -THC e o CBD. O Δ^9 -THC é o principal componente psicoativo presente na *C. sativa*, ativando receptores CB1 e CB2 (Tomko *et al.*, 2020). O CBD apresenta maior perfil de segurança, pela ausência de efeitos psicoativos, levando a um maior interesse farmacêutico, mostrando-se promissor no tratamento de patologias inflamatórias e neurodegenerativas (Pisanti *et al.*, 2017; Tomko *et al.*, 2020). Estudos permitiram identificar que o CBD possui efeito não só em receptores canabinóides, mas também em outros receptores, incluindo os serotoninérgicos (Sulcova, 2019).

Os **endocanabinóides** são moléculas lipídicas com afinidade aos receptores CB1 e CB2, sintetizados pelo próprio organismo. O primeiro endocanabinóide a ser isolado foi a *anandamida* ou *N-araquidonoiletanolamina*, em 1992 e, posteriormente, foram caracterizados outros compostos: o *2-araquidonoil glicerol* (2-AG) e a *N-araquidonoildopamina* (NADA), com atividade agonista aos receptores canabinóides; além do *O-araquidonoiletanolamina* (virodamina), que apresenta ação antagônica ao CB1 (Camilleri, 2018; Chakravarti *et al.*, 2014; Sá, 2016; Sulcova, 2019). Assim como os fitocanabinóides, os endocanabinóides são capazes de interagir com outros tipos de receptores, além dos canabinóides, podendo desencadear uma série de respostas biológicas como regulação do processo inflamatório e do metabolismo energético e lipídico, além de controle do humor, memória e sensação de

dor (Camilleri, 2018; Chakravarti *et al.*, 2014). Após produção, liberação e ativação dos receptores-alvo para uma resposta biológica, os endocanabinóides são inativados pela recaptação de um transportador de membrana endocanabinóide e degradados por catálise enzimática (Camilleri, 2018).

Oscanabinóides sintéticos foram desenvolvidos a fim de compreender os mecanismos de interação entre os canabinóides e seus receptores, criando efeitos semelhantes aos obtidos pelo Δ^9 -THC e permitindo o conhecimento destes como potencial fonte farmacoterapêutica (Chakravarti *et al.*, 2014). Conforme a estrutura química e a capacidade de ativação dos receptores canabinóides, com variáveis graus de afinidade entre CB1 e CB2, são classificados em: *clássicos* (isolados da *C. sativa* - Δ^9 -THC e Δ^8 -THC - ou seus análogos sintéticos; *não clássicos* (análogos canabinóides de estrutura bi ou tricíclica); *aminoalquilindoles*; e *eicosanóides* (Chakravarti *et al.*, 2014; Sá, 2016).

A identificação dos receptores canabinóides, assim como seus agonistas e antagonistas, permitiu a compreensão do controle de inúmeras funções biológicas, além de ser ferramenta de estudo para novas abordagens terapêuticas para doenças neurodegenerativas, dor neuropática, obesidade, doenças cardiovasculares e, mais recentemente, contra o câncer, devido à capacidade de indução de morte celular (Abrams e Guzman, 2015; Chakravarti *et al.*, 2014; Sulcova, 2019).

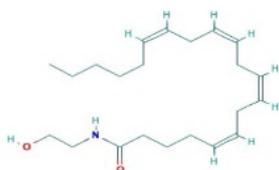
Canabinóides

Receptores

- CB2
- CB1

Endocanabinóides

Anandamida

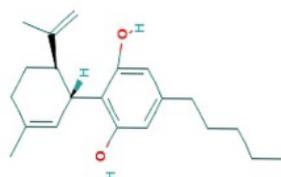


2 - Araquidonilglicerol

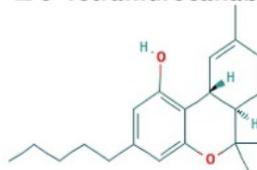


Fitocanabinóides

Canabidiol



Δ 9-Tetrahydrocannabinol



Canabinóides sintéticos

- Clássicos
- Não Clássicos
- Eicosanóides
- Aminoalquilindoles
- Outros

Figura 1. Classificação dos canabinóides. Figura esquematizada conforme fonte de origem e estrutura molecular dos principais representantes das classes dos endo e fitocanabinóides. Elaborado por: Pereira, A.R. e colaboradores, 2020.

Câncer

Caracteriza-se por diversas mudanças estruturais e moleculares da célula saudável, visto que é reconhecido pelo crescimento celular anormal e desordenado e alteração genômica, que podem acarretar na invasão de tecidos próximos e até metástase, em decorrência do processo de progressão tumoral (Figura 2) (Mansoori *et al.*, 2017; Vineis *et al.*, 2010).

Uma célula neoplásica apresenta algumas alterações características, como auto-suficiência em sinais de crescimento, insensibilidade aos inibidores de crescimento, escape à apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e invasão de tecidos e metástase, além de inúmeras mutações já identificadas nos genes *p53*, *EGFR*, *APC*, dentre outros, e alterações

cromossômicas, como transposição, deleção e inserção, que permitem o escape destas células ao sistema imunológico e regulação energética, favorecendo o crescimento celular (Vineis *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2019).

A carcinogênese pode ser desencadeada por uma variedade de fatores endógenos e exógenos, que incluem alterações mediadas por substâncias químicas, físicas, vírus, fatores hereditários, geográficos e nutricionais, idade, sexo, entre outros que, podem desencadear alterações em protooncogenes que resultam na codificação de proteínas envolvidas na regulação do crescimento, divisão e diferenciação celular, modificando sua expressão, como por exemplo, as

mutações no gene supressor tumoral p53, que estão envolvidas em diversos tipos de câncer. O produto deste gene, a proteína p53, participa da regulação transcricional de genes-alvo como o gene pro-apoptótico *Bax*, de maneira que a proteína p53 mutante não exercerá sua atividade de supressão tumoral e mediação da apoptose, podendo acarretar no desenvolvimento tumoral (Choudhuri *et al.*, 2018).

Etapas do desenvolvimento tumoral até a metástase



Figura 2. Principais etapas da progressão tumoral. Adaptado de Welch e Hurst, 2019.

Adenocarcinoma pancreático e perspectivas do uso de canabinóides para o tratamento

O PDCA é o tipo de câncer de pâncreas mais recorrente (85% dos casos), sendo o quarto tipo que mais causa morte no mundo, devido, principalmente, ao diagnóstico tardio, proporcionando uma taxa de sobrevivência de 5 anos apenas em 9% dos pacientes. Será, segundo perspectivas, o segundo tipo de câncer mais comum em 2030 (Foucher *et al.*, 2018; Rawla *et al.*, 2019; Shadu e Xi, 2019).

Em geral, o câncer pancreático em estágio inicial não apresenta sintomas característicos e, conforme sua progressão, sintomas apresentam-se gradualmente de forma inespecífica, sendo confundidos com uma variedade de outras patologias. Dentre estes sinais e sintomas inespecíficos, estão: dor abdominal, icterícia, fezes esbranquiçadas, urina escurecida, perda de peso, náuseas, indigestão, dentre outros (Kamisawa *et al.*, 2016; Rawla *et al.*, 2019).

Muitos são os fatores de risco envolvidos na causa do adenocarcinoma pancreático, como tabagismo, obesidade, diabetes Mellitus, pancreatite crônica e predisposição genética, que corresponde a cerca de 10% dos casos da doença e aumentam significativamente o risco individual de desenvolvimento (Ansari *et al.*, 2015; Kamisawa *et al.*, 2016).

O PDCA é uma neoplasia formadora de glândulas produtoras de mucina invasiva, o que acarreta em uma reação desmoplásica estromal intensa e apresenta características histológicas bem evidentes, permitindo a identificação e diagnóstico: arranjo glandular

aleatório, pleomorfismo nuclear, lúmen glandular incompleto e necrose, neoplasia glandular adjacente aos vasos e invasão perineural e linfovascular (Canchaya, 2016; Kamizawa *et al.*, 2016).

O estroma ou microambiente é característico e proporciona o ambiente adequado para a progressão do tumor, prevenindo os efeitos de quimioterápicos (Ansari *et al.*, 2015). As células estromais recebem vários sinais, principalmente pró-inflamatórios, além de ativarem diversas vias de sinalização a fim de aumentar o recrutamento das células inflamatórias e a proliferação das células estreladas pancreáticas (PSCs), contribuindo para a formação de fibrose ao redor do tumor (Ansari *et al.*, 2015; Hazel e Dunne, 2015).

Os precursores do câncer pancreático consistem em lesões não invasivas que podem acarretar num carcinoma infiltrante (Riva *et al.*, 2018). Estas lesões são classificadas em três categorias: *intra ductal papillary mucinous lesions* (PanIN), *incipient intraductal papillary mucinous neoplasm* (IPMN), *mucinous cystic neoplasm* (MCN), além de uma lesão pré-invasiva, *intratubular papillary neoplasms* (ITPNs), cujos perfis clínicos, histológicos e moleculares são distintos e são resultantes do acúmulo de mutações somáticas por meio da ativação do oncogene *KRAS* (*kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) e inativação de genes supressores tumorais: *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); *TP53* (*tumor protein p53*); e *SMAD4* (*SMAD family member 4*), além de alterações cromossômicas, podendo progredir para um carcinoma infiltrante (Canchaya, 2016; Kamisawa *et al.*, 2016; Riva *et al.*, 2018).

O *KRAS* é responsável por codificar uma pequena GTPase que medeia a sinalização de receptores de fatores de crescimento e, quando mutado, induz a degradação do complexo de proteínas supressoras tumorais p53-SNAIL, o que é observado em mais de 90% dos tipos de câncer, inclusive no PDCA (Ansari *et al.*, 2015, Kamisawa *et al.*, 2016).

Quanto aos genes supressores tumorais, o *CDKN2A*, responsável por regular o ciclo celular, apresenta-se mutado em 90% dos casos de PDCA e sua inativação ocasiona supressão da proteína p16, resultando no estímulo da proliferação celular. Mutações que ocorrem no *TP53* (que atua na resposta ao estresse celular), também são frequentes e observadas em cerca de 50-75% dos casos de adenocarcinoma identificados, refletindo na resistência à morte celular (Ansari *et al.*, 2015, Kamisawa *et al.*, 2016).

A escolha do tratamento do adenocarcinoma pancreático varia conforme o diagnóstico, realizado a partir dos resultados clínicos e laboratoriais, das condições físicas do paciente e estadiamento do tumor. Dentre as principais opções terapêuticas estão a cirurgia, quimioterapia, a associação dos métodos, além dos cuidados paliativos, que são tão importantes quanto o tratamento da doença em si, pois buscam a melhora da qualidade de vida do paciente durante o tratamento (Kamisawa *et al.*, 2016; Rabow *et al.*, 2017).

O procedimento cirúrgico é visto como o único tratamento com grande potencial de cura, contudo apresenta limitações, visto que os pacientes precisam estar em bom estado de saúde e/ou o tumor encontrar-se no estágio inicial ou localizado (Kamisawa

et al., 2016). O principal objetivo da cirurgia consiste na completa remoção tumoral, visível e microscópica, o que está associado a melhores taxas de sobrevida (McGuigan *et al.*, 2018).

A quimioterapia é o procedimento mais escolhido para pacientes já em quadro avançado, não habilitados ao procedimento cirúrgico, ou escolhido como neoadjuvante (Liu *et al.*, 2017; Springfield *et al.*, 2019). O tratamento pode ser feito em monoterapia ou associado, com a Gencitabina e o FOLFIRINOX (oxaliplatina, irinotecano, fluorouracil e leucovorin), os principais fármacos de escolha (Saung *et al.*, 2017).

A gencitabina é um pró fármaco descoberto, inicialmente, pelo seu efeito antiviral, mas em 1997, Burris e colaboradores observaram sua atividade antitumoral (Amrutkar e Gladhaug, 2017). Por quase duas décadas foi considerado tratamento de primeira linha para o câncer de pâncreas avançado, em monoterapia. Estudos clínicos vêm mostrando que a associação de diferentes quimioterápicos apresenta melhores resultados quanto a taxa de sobrevida e, por isso, esse atual modelo de associação tornou-se o tratamento padrão (Saung *et al.*, 2017).

O FOLFIRINOX consiste em um protocolo quimioterápico composto pelos fármacos oxaliplatina, irinotecano, fluorouracil e leucovorin. Apresenta melhores resultados que a gencitabina em esquema de monoterapia, em relação a taxa de sobrevida, mas vem apresentando toxicidade gastrointestinal e hematológica, sendo necessário o ajuste de dose (Suker *et al.*, 2016).

É importante ressaltar que o tratamento quimioterápico acarreta em diversos efeitos

adversos como perda de cabelo, náuseas, vômitos, perda de apetite, mucosite, neuropatia periférica, diarreia e constipação, e que tanto a gencitabina quanto o FOLFIRINOX acarretam em eventos graves ou significativos sem apresentar risco de vida, ou que apresentam ameaça a vida do paciente (Chin *et al.*, 2018; Rabow *et al.*, 2017).

O uso dos canabinóides para o tratamento de pacientes com câncer foi inicialmente estudado a fim de explorar seu potencial antiemético, analgésico e estimulante do apetite, diante às reações causadas pela quimioterapia (Velasco *et al.*, 2016). Aggarwal (2016) observou 131 pacientes, durante 56 dias, que estavam em tratamento e/ou apresentavam náuseas, vômitos, transtornos de humor, fadiga, perda de peso, anorexia, constipação, disfunção sexual, distúrbios do sono, prurido e dor, notando-se significativa melhora dos sintomas além da diminuição no uso de analgésicos opioides, ansiolíticos e antidepressivos.

Contudo, diversos estudos vêm sugerindo o uso dos canabinóides na inibição do crescimento tumoral através da sinalização de várias vias associadas à apoptose, proliferação, angiogênese e metástase (Das *et al.*, 2019).

Foi demonstrada a presença de receptores canabinóides, tanto em tecido pancreático normal quanto neoplásico, com maior expressão nas células tumorais, observada *in vitro* e *in vivo*, de modo a exercerem importante papel na redução da proliferação celular (Carracedo *et al.*, 2006a; Chakravarti *et al.*, 2014).

O uso de agonistas canabinóides em linhagens de câncer pancreático demonstrou redução

da viabilidade celular por meio da indução de apoptose e redução do crescimento tumoral mediado pelo acúmulo de ceramida e estresse no retículo endoplasmático (Tomko *et al.*, 2020).

A ativação dos receptores canabinóides reduz a sinalização da cascata de ERK (quinase regulada por sinal extracelular) e ativa a síntese de ceramidas pró-apoptóticas, o que, associado à ativação da via p38-MAPK (proteínas quinases ativadas por mitógeno p38), acarreta na indução da apoptose (Sharafi *et al.*, 2019). Michalski e colaboradores (2008) demonstraram que a ativação dos receptores CB2, principalmente, é capaz de induzir a apoptose nas células tumorais, e Carracedo e colaboradores (2006a) observaram que o Δ^9 -THC promove uma redução na viabilidade celular de forma dose-dependente.

Estudos demonstraram que o Δ^9 -THC ou análogos sintéticos são capazes de promover o aumento na expressão da proteína regulada por estresse p8, envolvida na atividade apoptótica das células tumorais pancreáticas (Velasco *et al.*, 2016; Sharafi *et al.*, 2019). A via regulada por p8 também ocasiona a inibição do complexo proteico mTORC1, subsequentemente estimulando a morte celular por autofagia (Carracedo *et al.*, 2006a, 2006b; Velasco *et al.*, 2016).

Fogli e colaboradores (2006), em trabalho utilizando linhagens celulares tumorais de pâncreas, realizaram o tratamento de células MIA PaCa-2 com canabinóides sintéticos, dentre eles, agonista de CB1 (ACEA), agonista de CB2 (JWH-015) e agonista de CB1 e CB2 (WIN-55.212-2), todos capazes de induzir morte celular. O uso de um agonista inverso

de CB1 (AM251), também foi capaz de induzir a apoptose e a via de sinalização p38-MAPK de modo independente a CB1, além de potencializar o efeito antineoplásico do antitumoral *5-fluorouracil*. O uso do THC nas linhagens *PANC-1* e *MIA PaCa-2* promoveu ativação de caspase-3, característico de apoptose, além da estimulação de ceramidas e regulação positiva da p8, refletindo em morte celular (Carracedo *et al.*, 2006a).

Em linhagem *PANC-1* foi observado aumento de ROS após o tratamento com os canabinóides ACPA (*araquidonoil clorpropamida*) ou GW405833, com consequente inibição da glicólise através da redução das enzimas glicolíticas GAPDH (gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e de PKM2 (isoenzimas de piruvato quinase M2), bem como a inibição da proliferação celular e capacidade de invasão (Dando *et al.*, 2013; Sharafi *et al.*, 2019).

Estudos relacionaram o comportamento dos canabinóides associados aos tratamentos antineoplásicos usuais. Donadelli e colaboradores (2011) realizaram a associação de gencitabina + agonistas canabinóides, o que ocasionou aumento na produção intracelular de ROS, culminando em efeitos antiproliferativos, e o processo de indução de morte celular foi intensificado com a associação do quimioterápico aos canabinóides. Yasmin-Karim e colaboradores (2018) combinaram canabinóides com radioterapia e verificaram que os canabinóides podem inibir a invasão e/ou metástase, além do aumento de ROS, podendo levar a uma diminuição das doses de radioterapia, assim como, minimizar sua toxicidade.

Os canabinóides também possuem efeito em

outros tipos de receptores, além de CB1 e CB2. Ferro e colaboradores (2018) verificaram o papel do receptor GPR55 no desenvolvimento do PDCA, através da regulação do ciclo celular e vias de sinalização, observando que a ação antagonista ao GPR55 ocasiona a inibição no crescimento e progressão tumoral.

Conclusão

O adenocarcinoma ductal pancreático apresenta limitações tanto no diagnóstico quanto no tratamento, o que reflete em alta taxa de mortalidade e baixo índice de pacientes com taxa de sobrevivência de 5 anos. Perspectivas indicam que, em 2030, esse tipo de câncer será o segundo mais recorrente e, por isso, aperfeiçoar os métodos diagnósticos e opções de tratamentos é um aspecto necessário. Os canabinóides são considerados candidatos potenciais para o tratamento de adenocarcinoma ductal pancreático, seja em monoterapia ou associado, sendo promissores e vantajosos em relação aos quimioterápicos já utilizados. Contudo, faz-se necessária a realização de mais estudos, tanto *in vitro* como *in vivo*, a fim de obter melhor compreensão em relação aos mecanismos moleculares envolvidos na indução de morte celular, assim como um melhor entendimento acerca da toxicidade e possíveis efeitos adversos relacionados aos canabinóides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams D, Guzman M. **Cannabis in cancer care**. Clin Pharmacol Ther. 2015; 97:575-586.
- Aggarwal SK. **Use of cannabinoids in cancer care: palliative care**. Curr Oncol. 2016; 23(2):33-36.
- Amrutkar M, Gladhaug IP. **Pancreatic Cancer Chemoresistance to Gemcitabine**. Cancers. 2017; 9(11):157.
- Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. **Update on the management of pancreatic cancer: Surgery is not enough**. World J Gastroenterol. 2015; 21(11): 3157-3165.
- Avello ML; Pastene EN, Fernández PR, Córdova PM. **Potencial uso terapêutico de cannabis**. Rev. méd. Chile. 2017; 145(3):360-367.
- Camilleri, M. **Cannabinoids and gastrointestinal motility**: Pharmacology, clinical effects, and potential therapeutics in humans. Neurogastroenterol Motil. 2018; 30: 13370.
- Canchaya, GNS. **Estudos proteômicos da transição epitélio -mesenquimal induzida por TGF - β e EGF em linhagens celulares de câncer de pâncreas [Dissertação]**. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016. Disponível em <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17131/tde-05012017-095632/pt-br.php>
- Carracedo A, Gironella M, Lorente M, Garcia S, Guzman M, Velasco G *et al.* **Cannabinoids induce apoptosis of pancreatic tumor cells via endoplasmic reticulum stress-related genes**. Cancer Res. 2006; 66:6748–6755.
- Carracedo A, Lorente M, Egia A, Blásquez C, García S, Giroux V *et al.* **The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells**. Cancer Cell. 2006; 9:301–312.
- Cebulski FS, Martins CAF. **Uso da Cannabis sativa no tratamento de Doenças Neoplásicas: Uma Visão Biomédica**. Revista Eletrônica Biociência, Biotecnologia e Saúde. 2016; 15: 20-30.
- Chakravarti B, Ravi J, Ganju R. **Cannabinoids as therapeutics agents in cancer: Current status and future implications**. Oncotarget. 2014; 5(15): 5852-5872.
- Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrill L, Biankin AV *et al.* **Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 3: 1465-1858.
- Choudhuri S, Chanderbhan R, Mattia A. **Carcinogenesis**. Veterinary Toxicology. 2018; 339-354.
- Collisson, E.A., Bailey, P., Chang, D.K. *et al.* **Molecular subtypes of pancreatic cancer**. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16, 207–220.
- Dando I, Donadelli M, Costanzo C, Dalla Pozza E, D'Alessandro A, Zolla L *et al.* **Cannabinoids inhibit energetic metabolism and induce AMPK-dependent autophagy in pancreatic cancer cells**. Cell Death Dis. 2013; 4(6): 664.
- Donadelli M, Dando I, Zamboni T, Costanzo C, Dalla Pozza E, Scupoli MT *et al.* **Gemcitabine/cannabinoid combination triggers autophagy in pancreatic cancer cells through a ROS-mediated mechanism**. Cell Death Dis. 2011; 2(4):152.
- Ferro R, Adamska A, Lattanzio R, Mavrommati I, Edling CE, Arifin SA *et al.* **GPR55 signalling promotes proliferation of pancreatic cancer cells and tumour growth in mice, and its inhibition increases effects of gemcitabine**. Oncogene. 2018; 37:6368–6382.

- Fogli S, Nieri P, Chicca A, Adinolfi B, Mariotti V, Iacopetti P *et al.* **Cannabinoid derivatives induce cell death in pancreatic MIA PaCa-2 cells via a receptor-independent mechanism.** FEBS Lett. 2006; 580(7):1733-1739.
- Foucher ED, Ghigo C, Chouaib S, Galon J, Iovanna J, Olive D. **Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Strong Imbalance of Good and Bad Immunological Cops in the Tumor Microenvironment.** Front Immunol. 2018; 9: 1044.
- Guida JG, Navone CCO, Pérez MDR, González ALC, Ramos PMV. **Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar.** Rev. Méd. Urug. 2019; 35(4): 113-137.
- Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P *et al.* **Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses.** Science. 2008; 321(5897):1801-1806.
- Kamisawa T, Wood L, Itoi T, Takaori K. **Pancreatic cancer.** The Lancet. 2016; 388 (10039): 73-85.
- Kis B, Ifrim FC, Buda V, Avram S, Pavel IZ, Antal D., *et al.* **Cannabidiol - from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer.** International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(23):5905.
- Kleef J, Korc M, Apte M, Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV *et al.* **Pancreatic cancer.** Nat Rev Dis Primers. 2016; 2(16022).
- Lingling L, Tianhai T, Zhang X. **Stochastic modelling of multistage carcinogenesis and progression of human lung cancer.** Journal of Theoretical Biology. 2019; 479: 81-89.
- Liu Q, Liao Q, Zhao Y. **Chemotherapy and tumor microenvironment of pancreatic cancer.** Cancer Cell Int. 2017; 68.
- Mansoori B, Mohammadi A, Davudian S, Shirjang S, Baradaran B. **The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review.** Adv Pharm Bul. 2017; 7(3):339-348.
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. **Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes.** World J Gastroenterol. 2018; 24(43):4846-4861.
- Michalski CW, Oti FE, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, Batkai S *et al.* **Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain.** Int J Cancer. 2008; 122(4):742-50.
- Noreen N, Muhammad F, Akhtar B, Azam F, Anwar MI. **Is Cannabidiol a Promising Substance for New Drug Development? A Review of its Potential Therapeutic Applications.** Crit Rev Eukaryot Gene Exp. 2018; 28(1):73-86.
- Opitz BJ, Ostroff ML, Whitman AC. **The Potential Clinical Implications and Importance of Drug Interactions Between Anticancer Agents and Cannabidiol in Patients with Cancer.** J Pharm Pract. 2020; 33(4):506-512.
- Pinto ANV. **A Cannabis sativa L. e as suas aplicações em oncologia - Que futuro?** [Dissertação]. Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.
- Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, *et al.* **Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications.** Pharmacol Ther. 2017; 175:133-150.
- Rabow MW, Petzel MQB, Adkins SH. **Symptom Management and Palliative Care in Pancreatic Cancer.** Cancer J. 2017; 23(6):362-373.
- Rawla P, Sunkarab T, Gaduputic V. **Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors.** World J Oncol. 2019; 10(1):10-27.
- Riva G, Pea A, Pilati C, Fiadone G, Lawlor RT, Scarpa A *et al.* **Histo-molecular oncogenesis of pancreatic cancer: From precancerous**

lesions to invasive ductal adenocarcinoma. World J Gastrointest Oncol. 2018; 10(10): 317-327.

Sá, PC. **Cannabinoids as a therapeutical resource [Dissertação].** Universidade de Coimbra, 2016. <http://hdl.handle.net/10316/79481>

Saung MT, Zheng L. **Current Standards of Chemotherapy for Pancreatic Cancer.** Clin Ther. 2017; 39(11):2125-2134.

Shadhu K, Xi C. **Inflammation and pancreatic cancer: An updated review.** Saudi J Gastroenterol. 2019; 25:3-13.

Sharafi G, He H, Nikfarjam M. Potential **Use of Cannabinoids for the Treatment of Pancreatic Cancer.** J Pancreat Cancer. 2019 Jan 25;5(1):1-7.

Simón JRP, Rodríguez BLF. **Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides.** MEDISAN. 2017; 21 (3): 334 - 345.

Springfeld C, Jäger D, Büchler MW, Strobel O, Hackert T, Palmer DH, Neoptolemos JP. **Chemotherapy for pancreatic cancer.** Presse Med. 2019; 48(3):159-174.

Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA *et al.* **FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis.** Lancet Oncol. 2016;17(6):801-810.

Sulcova A. **Pharmacodynamics of cannabinoids.** Arch Pharm Pharma Sci. 2019; 3: 011-018.

Tomko AM, Whynot EG, Ellis LD, Dupré DJ. **Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis.** Cancers (Basel). 2020; 12(7):1985.

Velasco G, Hernández-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. **The use of cannabinoids as anticancer agents.** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological

Psychiatry. 2016; 64: 259-266.

Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. **Models of carcinogenesis: an overview.** Carcinogenesis. 2010; 31(10):1703-1709.

Yasmin-Karim S, Moreau M, Mueller R, Sinha N, Dabney R, Herman A *et al.* **Enhancing the Therapeutic Efficacy of Cancer Treatment with Cannabinoids.** Frontiers in Oncology. 2018; 8:14.

Welch DR, Hurst DR. **Defining the Hallmarks of Metastasis.** Cancer Res. 2019; 79 (12): 3011-3027.

World Health Organization. **Cancer** [acesso em 22 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab>

