

POTENCIAL DOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Rafael Maas Qader
Pedro Nicolau de Souza
Alistan Rayan Farias
Millena Boguchewski
Camila Marques

INTRODUÇÃO: Os fármacos canabinóides são substâncias naturais ou produzidas em laboratório de forma controlada que interagem com os receptores canabinóides CB1 e CB2, que são alvos de substâncias endógenas como a anandamida e o 2-AG (2-araquidonilglicerol). Atualmente, são focos de estudos para o tratamento da dor, glaucoma, asma e, recentemente, de neoplasias como o carcinoma hepatocelular (CHC). O Carcinoma Hepatocelular é a neoplasia maligna derivada dos hepatócitos, sendo um dos cânceres com maior taxa de letalidade no panorama mundial, afligindo principalmente países em desenvolvimento como o Brasil. Sua etiologia está relacionada à lesão hepática crônica, principalmente em hepatites virais (HBV e HCV principalmente), esteatose e doença alcoólica, assim como por exposição à aflatoxina e outros fatores de risco como tabagismo e obesidade. O tratamento do CHC ainda é um desafio para a medicina, contudo está evoluindo e os canabinóides representam uma potencial opção terapêutica. **PERCURSO TEÓRICO:** Foi realizada busca nas bases de dados BVS, PUBMED e EBSCO, sendo encontrados sessenta e quatro (64) artigos, restando doze (12) artigos para realização de revisão integrativa após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Foram encontradas diversas linhas de pesquisa voltadas ao uso de canabinóides no tratamento do CHC, baseados principalmente no agonismo do receptor CB2 e antagonismo de receptores CB1. O primeiro mecanismo encontrado e descrito foi o de indução apoptótica das células tumorais. O CHC, como é comum nas neoplasias malignas, possui mecanismos de evasão do controle apoptótico. Nesse caso, isso acontece por intermédio da supressão de receptores da via extrínseca TRAIL e a expressão de receptores 'decoys' sem ação prática na indução apoptótica. O uso do canabinóide sintético WIN-55, in vitro, reverteu o quadro, suprimindo os 'decoys' e levando a um aumento da expressão dos receptores pró-apoptose. O canabinóide, portanto, sensibilizou o tumor à apoptose, sendo esta uma possível via de tratamento. Outro mecanismo potencial de controle tumoral é a autofagia induzida por agonistas CB2 pelas vias das proteínas TRB3 e AMPK. Ambas inibem os sinais para sobrevivência celular por depleção na concentração de mTORC1, uma proteína responsável pela sinalização do crescimento, proliferação, transcrição e síntese proteica em células saudáveis, e que se torna fator chave para a sobrevivência de células tumorais. Uma terceira via se dá com base numa característica de células tumorais. As células de câncer são adaptáveis à quantidade disponível de oxigênio, porém quando há grande proliferação celular, um ambiente hipoxêmico se instala. A partir deste microambiente há uma indução do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), promovendo a angiogênese. Possivelmente, a hipóxia também promove um aumento na expressão tanto dos receptores canabinóides CB1 quanto dos receptores canabinóides CB2, cuja ativação inibe o crescimento do tumor por meio da redução da concentração de

VEGF. Isso mostra que a maior expressão dos receptores está relacionada a um melhor prognóstico do Carcinoma Hepatocelular, que geralmente é desfavorável. Ainda, foi constatado que antagonistas do receptor CB1 podem diminuir fortemente os efeitos das proteínas do Vírus da hepatite B sobre as células hepáticas. Foi encontrado também que alguns agonistas seletivos de CB1 e CB2 podem ter importante papel em diminuir o poder metastático das células tumorais do fígado. **CONCLUSÃO:** Os fármacos canabinóides representam uma potencial opção terapêutica para o CHC, um tumor maligno de grande prevalência na população mundial, principalmente em países em desenvolvimento, cujo tratamento efetivo ainda é pesquisado. Diversos mecanismos bioquímicos são estudados nesse sentido, visando o controle da progressão e redução do CHC, com o objetivo de melhorar o prognóstico dos pacientes portadores desse câncer. No entanto, ainda são necessárias maiores pesquisas e evidências para sua aplicação na realidade clínica.

Palavras-Chave: Cannabinoid Receptor Modulators; Cannabinoids; Liver Neoplasm;

REFERÊNCIAS

D. VARA, M SALAZAR, N OLEA-HERRERO, M GUZMAN, G VELASCO, I DÍAZ-LAVIADA. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. **Cell Death Differ.** 2011 Jul; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475304/>

Vara D, Morell C, Rodríguez-Henche N, Diaz-Laviada I. Involvement of PPAR γ in the antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2013 May 2;4(5):e618. doi: 10.1038/cddis.2013.141. PMID: 23640460; PMCID: PMC3674350.

CHO HK, CHEONG KJ, KIM HY, CHEONG J. Endoplasmic reticulum stress induced by hepatitis B virus X protein enhances cyclo-oxygenase 2 expression via activating transcription factor 4. **Biochem J.** V.2, p 431-439. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/BJ20102071> Acesso em: 20 set 2021.

MONTALBANO, R; BIRGIT, H; ROTH, S; Exogenous hepatitis B virus envelope proteins induce endoplasmic reticulum stress: Involvement of cannabinoid axis in liver cancer cells. **Oncotarget.** V.7, p. 20312-20323, 2016. Disponível em: <https://www.oncotarget.com/article/7950/text/> Acesso em: 20 set 2021

PELLERITO O, 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.** V. 77(5): p. 854-863, 2010. Disponível em: <<https://molpharm.aspetjournals.org/content/77/5/854>>. Acesso em 20 set 2021.

XU, X. et al. Overexpression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. **Cancer Genet Cytogenet**, V. 171, P.31-38, nov. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2006.06.014>. Acesso em 20 set 2021.