

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/04/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA CAMPUS
BOTUCATU

NÚCLEO TRANSLACIONAL DE MEDICINA REGENERATIVA
(NUTRAMERE)

EFEITOS DOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES CB1 E CB2 NAS CÉLULAS
TRONCO MESENQUIMAIS CANINAS ESTIMULADAS COM EXTRATO RICO EM
CANABIDIOL

PEDRO HENRIQUE DOMINGUES DE OLIVEIRA

Botucatu/SP
2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA CAMPUS
BOTUCATU

NÚCLEO TRANSLACIONAL DE MEDICINA REGENERATIVA (NUTRAMERE)

EFEITOS DOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES CB1 E CB2 NAS CÉLULAS
TRONCO MESENQUIMAIS CANINAS ESTIMULADAS COM EXTRATO RICO EM
CANABIDIOL

PEDRO HENRIQUE DOMINGUES DE OLIVEIRA

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus
de Botucatu, Unesp, para obtenção do
título de Mestre no Programa de Pós-
graduação em Medicina Veterinária

Botucatu/SP

2026

O48e

Oliveira, Pedro Henrique Domingues de

Efeitos dos antagonistas de receptores CB1 e CB2 nas células tronco mesenquimais caninas estimuladas com extrato rico em canabidiol / Pedro Henrique Domingues de Oliveira. -- , 2026
104 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu,
Orientador: Rogério Martins Amorim

1. Terapia Celular. 2. Sistema Endocanabinoide. 3.
Endocanabinoidoma. 4. Cannabis sativa L.. 5. Canabidiol. I. Título.

Título: EFEITOS DOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES CB1 E CB2 NAS
CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS CANINAS ESTIMULADAS COM
EXTRATO RICO EM CANABIDIOL

COMISSÃO EXAMINADORA

Profº Dr. Rogério Martins Amorim
Presidente e Orientador
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP Botucatu

Profº Dr. Carlos Eduardo Fonseca Alves
Membro da Banca
PPG Biotecnologia Animal
FMVZ – UNESP Botucatu

Dr. Renato Filev
Membro da Banca
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Data da defesa: 22/04/2026

Dedicatória:

Dedico este trabalho a todos que têm voz, mas escolhem usá-la por quem não tem. Que como São Francisco de Assis e Pe. Ticão, renunciaram a suas escolhas, para atender quem bate à porta. Àqueles que se interrompem para escutar um amigo e se doam pela dor que nunca sentiram.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço também os recentes acordos firmados pela CAPES para o fomento de publicações científicas brasileiras.

Aos meus avós, que ensinaram seus filhos a valorizar o valor imaterial do estudo, e aos meus pais, por sempre me incentivarem, apoiarem e confiarem nos meus sonhos, possibilitando oportunidades e realidades inimagináveis. Obrigado, Thiago: te ter como irmão me ensinou a ser eu, e ser seu amigo me ensinou a ser meu.

Agradeço à minha companheira, Luiza de Mattos Aranha, por todo apoio nos momentos mais difíceis e, mesmo a 252 km de distância, nunca deixar sua presença se esconder, fazendo-me sorrir quando eu não queria e acolhendo meu abraço quando eu precisava. Agora, como presente, será muito bom acompanhar nosso crescimento mais de perto.

Ao meu orientador e amigo, Professor Doutor Rogério Martins Amorim, por acolher minhas ideias e compartilhar, sem barreiras, conhecimento com o grupo, que cada vez mais se transforma em família. E mesmo com tantas atribuições, continua participando ativamente de um movimento rumo a um futuro justo para a planta, representando, além da universidade, os universitários.

Agradeço aos meus irmãos científicos mais velhos, Lucas e Thaís, por toda disponibilidade, ajuda e parceria durante este processo, que não foi fácil, mas sem vocês seria literalmente impossível. Agradeço às minhas irmãs de mestrado e de laboratório, Cibele, Dani, Klysse e Liza, por compartilhar essa experiência, sempre com gargalhadas e aprendendo ao lado de vocês. Não poderia deixar de lado meus colegas de casa, Adrian, Bruna e Beth, e Rebeca, que formaram um verdadeiro abrigo e rede de apoio essencial. Obrigado por me fazerem sonhar, em especial com um futuro onde, mesmo à distância, possamos continuar estas amizades e contribuir cientificamente uns com os outros.

Por fim, agradeço aos meus principais pilares, que sustentam quem eu venha a me tornar: meus amigos da Rep. Ública e do NEICANN (Núcleo de Estudos Interdisciplinares em *Cannabis sativa* L.). Sou eternamente grato por todos que passaram, passam e passarão por estas entidades, pois assim, mesmo na finitude deste momento, compartilharemos a chama por uma mudança real.

CAPÍTULO 1

EFEITOS DOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES CB1 E CB2 NAS CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS CANINAS ESTIMULADAS COM EXTRATO RICO EM CANABIDIOL

Resumo:

As células-tronco mesenquimais (MSCs) possuem um potencial significativo para o tratamento de distúrbios neuroinflamatórios e degenerativos, sendo sua eficácia clínica amplamente impulsionada por mecanismos parácrinos e pela sinalização através do sistema endocanabinoide (ECS) e sua rede lipídica expandida, o endocanabinoma. Este estudo teve como objetivo avaliar como um extrato rico em canabidiol (CBD) modula os resultados do antagonismo seletivo dos receptores CB1 e CB2 em células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo canino (cAT-MSCs). As células foram condicionadas por 24 horas com um extrato rico em CBD (3 μ M) isoladamente ou em combinação com antagonistas de CB1 (AM251) e CB2 (AM630) (1 μ M). A morfologia celular, a viabilidade e a cicatrização de feridas foram avaliadas, juntamente com análises de RT-qPCR de citocinas inflamatórias, fatores neurotróficos e enzimas do ECS. O condicionamento experimental mostrou-se seguro, preservando plenamente a integridade celular, altas taxas de viabilidade e a capacidade migratória funcional em todos os grupos. Enquanto o bloqueio isolado de receptores induziu ampla desregulação transcriptômica e aumentou mediadores inflamatórios, o extrato rico em CBD isoladamente exerceu um efeito trófico seletivo, aumentando significativamente a expressão de *GDNF*, *HGF* e *DAGLB*. Em especial, a coadministração do extrato durante o antagonismo de CB1 atenuou significativamente a expressão de *PTGES2*, *IDO*, *BDNF*, *FAAH* e *MGLL*. Sob bloqueio de CB2, o extrato aumentou seletivamente *IL-10* e reduziu os níveis de *NOS2*. Além disso, o fitocomplexo neutralizou com sucesso a desregulação da biossíntese endocanabinoide (*NAPEPLD*, *DAGLA*) independentemente das vias clássicas dos receptores. Em resumo, o pré-condicionamento de cAT-MSCs com um extrato rico em CBD potencializa de forma segura o seu perfil regenerativo. Esta estratégia de licenciamento farmacológico direciona as células para um fenótipo altamente terapêutico, preservando a competência fisiológica intrínseca, e impulsiona futuras pesquisas sobre a modulação do ECS para maximizar a eficácia terapêutica.

Palavras-chave: Medicina Regenerativa; Terapia celular; Endocanabinoidoma; Sistema endocanabinoide; *Cannabis sativa* L., Canabidiol.

EFFECTS OF CB1 AND CB2 RECEPTOR ANTAGONISTS ON CANINE MESENCHYMAL STEM CELLS PRIMED WITH A CANNABIDIOL-RICH EXTRACT

Abstract:

Mesenchymal stem cells (MSCs) hold significant potential for treating neuroinflammatory and degenerative disorders, with their clinical efficacy largely driven by paracrine mechanisms and signaling through the endocannabinoid system (ECS) and its expanded lipid network, the endocannabinoidome (eCBome). This study aimed to evaluate the effects of a cannabidiol (CBD)-rich extract on selective CB1 and CB2 receptor antagonism in canine adipose-derived MSCs (cAT-MSCs). Cells were primed for 24 h with a CBD-rich extract (3 μ M) alone or in combination with CB1 (AM251) and CB2 (AM630) antagonists (1 μ M). Cellular morphology, viability, and wound healing were assessed, along with RT-qPCR evaluations of inflammatory cytokines, neurotrophic factors, and ECS enzymes. Experimental priming was deemed safe, fully preserving cellular integrity, high viability rates, and functional migratory capacity across all groups. While isolated receptor blockade induced broad transcriptomic dysregulation and upregulated inflammatory mediators, the CBD-rich extract alone exerted a selective trophic effect, significantly upregulating GDNF, HGF, and DAGLB. Crucially, co-administration of the extract during CB1 antagonism significantly attenuated the expression of PTGES2, IDO, BDNF, FAAH, and MGLL. Under CB2 blockade, the extract selectively increased IL-10 levels and reduced NOS2 levels. Furthermore, the phytocomplex successfully buffered the dysregulation of endocannabinoid biosynthesis (NAPEPLD, DAGLA) independently of classical receptor pathways. In summary, priming cAT-MSCs with a CBD-rich extract safely potentiated their regenerative profile. This pharmacological manipulation licensing cells while preserving intrinsic physiological competence, driving future research on ECS modulation to maximize its therapeutic efficacy.

Keywords: Regenerative Medicine; Cell Therapy; Endocannabinoidome; Endocannabinoid System; *Cannabis sativa* L., Cannabidiol.

Sumário

CAPÍTULO 1

1.	Revisão bibliográfica	11
1.1.	Caracterização celular e de ação clássica	11
1.2.	Principais evidências da utilização de células-tronco mesenquimais:.....	12
1.3.	Estratégias de estimulação das CTMs	17
1.3.1.	Marcadores inflamatórios de interesse.....	18
1.3.1.1.	PTGES - <i>Prostaglandinaendoperoxidase sintase 2</i>	18
1.3.1.2.	IDO - <i>Indoleamine-2,3-Dioxygenase</i>	19
1.3.1.3.	<i>TNF-α</i> - <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>	19
1.3.1.4.	<i>IFN-γ</i> - <i>Interferon Gamma</i>	20
1.3.1.5.	<i>IL-10</i> – <i>Interleukin 10</i>	21
1.3.1.6.	<i>NOS2</i>	22
1.3.2.	Fatores de crescimento de interesse	23
1.3.2.1.	<i>BDNF</i>	23
1.3.2.2.	<i>GDNF</i>	23
1.3.2.3.	<i>HGF</i>	24
1.4.	<i>Cannabis sativa L.</i>	24
1.5.	Sistema endocanabinoide e endocanabinoidoma como alvos terapêuticos	25
1.5.1.	Receptores canabinoides clássicos	27
1.5.2.	GPCRs tipo canabinoide	29
1.5.3.	Canais ionotrópicos (TRPs)	30
1.5.4.	Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPARs)	31
1.6.	Canabinoides e lipídios bioativos	32
1.6.1.	Endocanabinoides.....	32
1.6.2.	N-aciletanolaminas (NAEs) e monoacilglicerois (2-MAGS) não canabinoides	33
1.6.3.	Fitocanabinoides ácidos.....	33
1.6.4.	Canabidiol (CBD)	33
1.6.5.	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC).....	34
1.7.	Fitocanabinoides em menor quantidade na <i>Cannabis sativa</i>	35
1.7.1.	Canabigerol (CBG).....	35
1.7.2.	Canabinol (CBN)	36
1.7.3.	Canabicromeno (CBC).....	36
1.8.	Efeito entourage	37
1.9.	Dicotomia dos efeitos dos receptores canabinoides em células tronco mesenquimais	39

1.9.1.	Receptor CB1.....	39
1.9.2.	Receptor CB2.....	40
2.	Objetivos:	40
2.1.	Objetivos gerais	40
2.2.	Objetivos específicos	41
3.	Hipótese:	41
4.	Referências bibliográficas:	42

1. Revisão bibliográfica

1.1. Caracterização celular e de ação clássica

As células-tronco mesenquimais (CTMs) constituem uma população celular de elevado interesse biomédico devido à sua capacidade de autorrenovação, multipotência e intensa atividade secretória (GALIPEAU; SENSÉBÉ, 2018). Além de se diferenciarem em múltiplas linhagens celulares mesodermas e, em determinadas condições, em fenótipos de outras origens embrionárias, as CTMs liberam uma ampla gama de mediadores solúveis, incluindo citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e moléculas bioativas relacionadas ao sistema endocanabinoide (CASATI *et al.*, 2021). Esses atributos conferem às CTMs um papel central em processos de reparação tecidual, modulação imunológica e aplicações terapêuticas emergentes (BROWN *et al.*, 2019).

A caracterização de CTMs segue os critérios mínimos estabelecidos pela International Society for Cellular Therapy (ISCT), que incluem aderência ao plástico, morfologia fibroblastóide, perfil imunofenotípico específico e capacidade de diferenciação em linhagens mesodermas osteogênica, condrogênica e adipogênica (DOMINICI *et al.*, 2006). Adicionalmente, evidências recentes comprovam a competência de transdiferenciação das CTMs para além da tríade clássica, sendo capazes de adquirir características gliais e diferenciar-se em células semelhantes às células de Schwann (FERREIRA *et al.*, 2023).

No caso das CTMs caninas, a característica imunofenotípica é definida pela expressão consistente de CD29, CD44 e CD90, acompanhada da ausência de marcadores associados a linhagens hematopoiéticas, endoteliais ou imunológicas, como CD14, CD34, CD45, CD146, CD11b, CD71 e MHC-II (PERINO *et al.*, 2025; KANG *et al.*, 2008). As CTMs podem ser isoladas de diversos tecidos, incluindo tecido adiposo, placenta, sangue periférico, medula óssea, cordão umbilical, músculo, tecido fetal e líquido amniótico (BROWN *et al.*, 2019).

As CTMs também liberam uma variedade de mediadores solúveis como quimiocinas, citocinas, fatores de crescimento, RNAs regulatórios (miRNAs e mRNAs) e endocanabinoides que modulam diretamente a resposta imune e o microambiente tecidual (BROWN *et al.*, 2019; CASATI *et al.*, 2022; HAZRATI *et al.*, 2024). Além disso, secretam moléculas capazes de estimular angiogênese, sinaptogênese, neurogênese e ativação astrocitária, ao mesmo tempo em que

contribuem para a proteção celular ao atenuar processos apoptóticos (CHANG *et al.*, 2021).

A liberação dessas moléculas pelas células-tronco é mediada por mecanismos secretórios clássicos e não clássicos, abrangendo translocação proteica, a exocitose e o encapsulamento em vesículas ou exossomos (NICKEL; RABOUILLE, 2009; VAN VLIET *et al.*, 2003). O secretoma das CTMs engloba citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, mediadores lipídicos e vesículas extracelulares (EVs), incluindo exossomos e microvesículas, que modulam processos de angiogênese, neurogênese, inflamação, apoptose e remodelação tecidual (GIANNASI *et al.*, 2021). A interação entre esses mediadores e o microambiente tecidual é particularmente relevante em contextos inflamatórios, nos quais as CTMs ajustam seu perfil secretório em resposta a estímulos como *TNF- α* , *IFN- γ* , hipóxia e gradientes de dano celular. Evidências adicionais indicam que as CTMs derivadas do tecido adiposo canino (CTM-cTAs) secretam fatores como TGF- β , *HGF*, PGE2 e IDO, além de expressarem IL-6, IL-8, VEGF e *HGF*, reforçando seu potencial imunomodulador e reparador (AMORIM *et al.*, 2020).

1.2. Principais evidências da utilização de células-tronco mesenquimais:

A garantia de segurança clínica da aplicação de CTMs e de seu secretoma apoia-se em uma base de evidências consolidada, fundamentada por investigações sistemáticas abrangentes que analisaram desfechos adversos em múltiplas populações (ABDULLAH *et al.*, 2022; CAO, M. *et al.*, 2025; LU *et al.*, 2023; YAN *et al.*, 2023). Dados provenientes de meta-análises de larga escala indicam que a administração celular não está associada a taxas significativas de toxicidade aguda infusional, formação de tecido ectópico ou desenvolvimento de malignidades imediatas, estabelecendo um perfil de tolerabilidade sistêmica favorável para a aplicação terapêutica (LALU *et al.*, 2016).

Essa estabilidade do perfil de segurança mantém-se consistente mesmo em cenários de alta complexidade fisiopatológica, como nos acometimentos neurovasculares isquêmicos (SHEN *et al.*, 2024). Meta-análises que avaliaram o uso de CTMs em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo, não demonstraram diferença estatística significativa na incidência de eventos adversos entre os pacientes submetidos à terapia e o grupo controle (CHANG *et al.*, 2025; HUANG *et al.*, 2024).

Neste contexto, outra meta-análise em rede analisou a eficácia entre diferentes fontes celulares, e foi observado que as CTMs derivadas do cordão umbilical (UC-CTMs) apresentam superioridade específica no reparo da função neurológica quando comparadas a outros tipos celulares (CHANG *et al.*, 2025). A consistência desses benefícios é reforçada por resultados observados na fase aguda da isquemia, nos quais o transplante de CTMs demonstrou um perfil de segurança robusto associado à melhora de déficits neurológicos, ainda que as restrições amostrais evidenciadas nas meta-análises indicam que a consolidação desses ganhos clínicos ainda carece de validação em ensaios clínicos ampliados (HUANG *et al.*, 2024; SHEN *et al.*, 2024). Paralelamente, investigam-se alternativas livres de células (cell-free) para mitigar as complexidades do uso de material biológico vivo. Dados atuais sugerem que o secretoma, via vesículas extracelulares, sustenta o potencial terapêutico no AVC isquêmico, oferecendo uma via que mimetiza os benefícios biológicos das CTMs enquanto otimiza a logística de aplicação clínica (ZHANG *et al.*, 2025).

Em modelos animais de danos agudos e traumáticos, como na lesão da medula espinhal, a eficácia terapêutica mostra-se dependente das estratégias de intervenção. Evidências recentes apontam que o transplante realizado na fase subaguda, preferencialmente pela via intratecal e utilizando células derivadas de tecido adiposo, oferece os melhores desfechos motores, superando outras combinações temporais ou de origem celular (WANG *et al.*, 2024). Acompanhando a tendência observada em lesões cerebrais isquêmicas, o uso de exossomos derivados de CTMs demonstrou eficácia comparável ou superior à das células inteiras em modelos de trauma medular, promovendo regeneração axonal e recuperação funcional com a vantagem teórica de menor imunogenicidade e maior estabilidade logística (SHANG *et al.*, 2024).

Além da recuperação motora, o controle da dor neuropática representa um alvo clínico crítico. Investigações focadas em alterações sensoriais revelam que o transplante de CTMs é eficaz na redução da alodínia mecânica e térmica em modelos animais de neuropatia periférica, sugerindo uma modulação das vias nociceptivas. Contudo, a literatura ressalta uma limitação temporal importante: enquanto a alodínia responde bem ao tratamento, a hiperalgesia parece ser refratária, a menos que a intervenção ocorra em uma janela muito precoce, nos primeiros dias após a lesão, indicando que os mecanismos de sensibilização central podem se tornar resistentes à imunomodulação tardia (HOSSEINI *et al.*, 2015).

A aplicação de CTMs em doenças neurodegenerativas crônicas fundamenta-se na premissa de que essas células podem induzir neuroproteção e neurogênese em ambientes de perda neuronal progressiva. Em modelos animais de Doença de Alzheimer, meta-análises indicam que o transplante de CTMs da medula óssea resulta em melhorias significativas nos déficits cognitivos e de memória, mediadas por mecanismos que incluem a redução da deposição de placas amiloides, modulação da inflamação microglial e estímulo à plasticidade sináptica (QIN *et al.*, 2020). Efeitos comportamentais positivos são igualmente observados em modelos de Doença de Parkinson, onde a terapia celular demonstrou eficácia na recuperação da função motora e na proteção de neurônios dopaminérgicos, com análises de subgrupo sugerindo que doses mais elevadas e a administração intravenosa podem potencializar os benefícios funcionais nas fases iniciais da neurodegeneração (RIECKE *et al.*, 2015).

Por fim, em patologias neurodegenerativas de etiologia complexa como a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e as ataxias, os resultados, embora promissores, exigem cautela interpretativa. Em modelos de ELA, o transplante celular tem sido associado a melhoras neurocomportamentais modestas e ao retardo da progressão sintomática, mas a tradução desses achados para a clínica depende de uma padronização rigorosa dos protocolos de entrega para maximizar a sobrevivência e efeito terapêutico celular (ZHOU *et al.*, 2021). De forma semelhante, nas ataxias cerebelares, revisões sistemáticas identificaram tendências de melhora funcional e segurança do procedimento, mas concluem que a evidência atual ainda é insuficiente para estabelecer a terapia como padrão, dada a escassez de ensaios controlados que definam a janela terapêutica ideal e a dosagem eficaz (BHARTIYA *et al.*, 2022).

Embora o perfil de segurança das terapias celulares em doenças neurodegenerativas se mostre favorável, a interpretação definitiva de sua eficácia clínica permanece condicionada por barreiras metodológicas. A meta-análise conduzida por Van den Bos *et al.* (2022) destaca que a robustez das conclusões atuais é limitada pela alta heterogeneidade entre os protocolos incluídos, os quais variam significativamente quanto à origem celular, dosagem e vias de administração. Embora o perfil de segurança das terapias celulares se mostre consistente, a consolidação da eficácia clínica é restringida pela heterogeneidade intrínseca dos produtos e pela variabilidade na definição de desfechos, o que impõe a necessidade de padronizar não apenas os desenhos experimentais, mas também

a sistematização do relato de eventos adversos para assegurar a validade translacional e mitigar vieses (GALIPEAU; SENSÉBÉ, 2018; KITDUMRONGTHUM; TRACHOOTHAM, 2023; VAN DEN BOS *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2023).

A competência terapêutica das CTMs estabelece-se primariamente sobre sua capacidade de restaurar a homeostase imunológica em cenários de cronicidade. Em modelos pré-clínicos de doenças autoimunes, o transplante dessas células atua na mitigação de respostas inflamatórias exacerbadas, promovendo um ambiente de tolerância, embora a eficácia varie conforme a especificidade patológica do modelo animal (SWAIN *et al.*, 2024). A translação clínica desses achados confirma a utilidade das CTMs como estratégia adjuvante em doenças reumáticas refratárias, onde revisões sistemáticas demonstram um perfil de segurança consistente e efetividade na redução da atividade da doença (ZENG *et al.*, 2025).

Essa aptidão regulatória estende-se a contextos de inflamação aguda crítica, como na fisiopatologia da COVID-19 e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Ensaios controlados indicam que a terapia celular está associada à redução de desfechos fatais e à aceleração da recuperação em pacientes graves, modulando biomarcadores inflamatórios e preservando a segurança pulmonar, ainda que a padronização definitiva dependa de estudos ampliados (CHEN *et al.*, 2022, 2023; WANG *et al.*, 2022). A potência desse efeito imunomodulador é igualmente crítica na profilaxia da Doença do Enxerto contra Hospedeiro (DECH), uma vez que meta-análises pré-clínicas confirmam que a terapia preventiva com CTMs é capaz de reduzir a severidade do quadro e estabelecer tolerância sistêmica. (MORATA-TARIFA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2016).

Para além do controle imunológico, a aplicação das CTMs abrange a restauração estrutural de tecidos comprometidos. A capacidade osteorregenerativa dessas células é evidenciada na recuperação de defeitos ósseos periodontais, onde o tratamento favorece a neoformação óssea em ambientes previamente inflamados (CHAUCA-BAJAÑA *et al.*, 2023). Neste sentido, no manejo de enfermidades articulares de perfil degenerativo e inflamatório, como a osteoartrite de joelho, a terapia celular utilizando CTMs derivadas de medula óssea demonstrou superioridade frente a CTMs derivadas de tecido adiposo em alívio de dor e retorno de função articular (TAN *et al.*, 2021). Meta-análises de ensaios randomizados consolidam que as injeções intra-articulares resultam em melhorias funcionais e

redução da dor, mantendo um perfil de segurança robusto apesar da heterogeneidade metodológica analisada (TAN *et al.*, 2021; TIAN *et al.*, 2024).

Uma revisão sistemática e meta-análise demonstrou que o uso do secretoma de CTMs acelera significativamente a cicatrização de feridas, apresentando eficácia comparável ou superior às terapias convencionais, com a vantagem de evitar rejeição imunológica e tumorigenicidade (SUHANDI *et al.*, 2023). Especificamente, o potencial terapêutico desses derivados celulares é atribuído à ação de vesículas extracelulares apoptóticas (apoEVs) e vesículas extracelulares pequenas (sEVs). Estudos recentes indicam que estes componentes promovem a reepitelização e a regeneração tecidual em lesões de pele, estabelecendo-se como uma alternativa terapêutica viável e segura para o tratamento de feridas complexas (ZHU *et al.*, 2025). Um ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego demonstrou que a injeção perilesional de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano (2×10^5 células/cm²), administrada semanalmente, promoveu uma redução acelerada da área da lesão e reepitelização superior em úlceras de pé diabético refratárias quando comparada ao tratamento convencional com curativos utilizando preparações à base de íons de prata, validando a segurança e a eficácia regenerativa do protocolo (ZHANG, J. *et al.*, 2023).

Embora os resultados positivos do uso de células-tronco mesenquimais em quadros inflamatórios e em processos teciduais regenerativos estejam bem documentados, não há total elucidação de como essas células agem. Expandindo o paradigma clássico, focado na sinalização parácrina via proteínas e nucleotídeos, novas fronteiras de comunicação intercelular vêm sendo discutidas, como transferência mitocondrial, contato celular direto, transporte de conteúdo biológico via vesículas extracelulares e sinalização mediada por lipídios inflamatórios, componentes do endocanabinoidoma (CASATI *et al.*, 2022; CHANG *et al.*, 2021; LIANG *et al.*, 2014).

Pesquisas recentes de biologia celular demonstram que as CTMs também produzem e liberam ativamente uma série de lipídios bioativos (CASATI *et al.*, 2021). Esses lipídios não são apenas componentes estruturais, mas participam como sinais coordenados que ajudam a controlar a inflamação e a iniciar processos de reparo, atuando diretamente sobre o sistema imune por meio de mecanismos relacionados ao endocanabinoidoma (CHIURCHIÙ, 2016; GALVE-ROPERH *et al.*, 2013; RUHL *et al.*, 2021). Essa nova compreensão foi testada em modelo *in vitro* de osteoartrite e ao analisar o perfil de secreção das CTMs, pesquisadores

identificaram lipídios endógenos específicos, como a palmitoiletanolamida (PEA), que mostrou capacidade real de reduzir a inflamação articular, diminuindo marcadores de dor e degradação tecidual de forma similar ao que se espera da ação terapêutica celular (CASATI *et al.*, 2022; STEELS *et al.*, 2019).

Neste sentido, a participação dos receptores endógenos relacionados se mostra diretamente interligada à capacidade de regeneração tecidual. A deleção genética de CB1 e CB2 intensifica a resposta inflamatória e compromete a reparação, resultando em atrasos significativos no processo de cicatrização (RUHL *et al.*, 2021). Em contrapartida, a ativação farmacológica desta via mediante o uso de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) melhora a resposta cicatricial em organismos senescentes, promovendo uma reorganização tecidual correlacionada à maior infiltração de células-tronco mesenquimais no sítio da lesão (PLUM *et al.*, 2025).

1.3. Estratégias de estimulação das CTMs

A estimulação das células-tronco mesenquimais consolida-se como uma estratégia fundamental de bioengenharia celular, desenhada para superar a quiescência basal e amplificar funcionalidades terapêuticas específicas através da manipulação do microambiente *in vitro* (WONG *et al.*, 2025). No espectro da imunomodulação, o "licensing" inflamatório com citocinas como *IFN- γ* e *TNF- α* atua em múltiplos níveis: remodela a arquitetura epigenética dos enhancers para garantir uma ativação imunomoduladores celular sustentada (KRAMPERA, 2011; LIN *et al.*, 2025) e enriquece o secretoma com uma rede complexa de fatores anti-inflamatórios e moduladores da matriz extracelular (JOSHI *et al.*, 2025). Esta exposição controlada instrui a célula a secretar vesículas extracelulares, lipídios bioativos e proteínas que orquestram a resolução da inflamação e a homeostase tecidual (CAMPOS *et al.*, 2016; D'ARRIGO *et al.*, 2025; GIANNASI *et al.*, 2021; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2025).

Estratégias voltadas para a regeneração tecidual utilizam estímulos químicos e hipóxicos para redirecionar o fenótipo das CTMs para o suporte trófico. A aplicação de mimetizadores de hipóxia, como o CoCl_2 , maximiza a bioatividade das microvesículas secretadas, conferindo-lhes maior competência funcional e proliferativa de células-tronco hematopoiéticas (PENDSE *et al.*, 2025). De forma análoga, protocolos de pré-condicionamento com fatores de crescimento específicos elevam robustamente a expressão de neurotrofinas críticas, como BDNF e NGF, otimizando o potencial terapêutico das células para aplicações em

neuroproteção e reparo de lesões no sistema nervoso central (PANDAMOOZ *et al.*, 2025).

A modulação do microambiente das células-tronco mesenquimais mediada por fitocanabinoides, notadamente por extratos ricos em CBD, estabelece-se como uma estratégia robusta para aprimorar a homeostase celular, protegendo contra o estresse do retículo endoplasmático e potencializando a imunomodulação através da redução de citocinas pró-inflamatórias (BATTISTIN *et al.*, 2024; KOWALCZUK *et al.*, 2022). De forma complementar, a indução direcionada da diferenciação e plasticidade celular é governada pela sinalização complexa dos receptores canabinoides, onde a manipulação de CBR1 e CBR2 orquestra a neurogênese e proliferação, enquanto a ativação de receptores nucleares como PPAR γ pelo CBD define o compromisso adipogênico sem depender das vias clássicas (CHANG *et al.*, 2022; GALVE-ROPERH *et al.*, 2013).

Por fim, a complexidade e heterogeneidade das respostas biológicas aos diferentes estímulos apontam para a necessidade de personalização das terapias celulares. A integração da inteligência artificial na análise de dados multi-ômicos emerge como uma ferramenta decisiva para prever desfechos clínicos e identificar os protocolos de estimulação mais adequados para condições patológicas distintas, permitindo a transição de uma abordagem genérica para uma medicina regenerativa de precisão (RAJEEV KUMAR *et al.*, 2025).

1.3.1. Marcadores inflamatórios de interesse

O perfil funcional das CTMs é definido por um secretoma complexo que orquestra a imunomodulação e o reparo tecidual. Dentre os principais marcadores de interesse, destacam-se os reguladores do balanço inflamatório, compreendendo marcadores de estado inflamatório (TNF- α , IFN- γ e NOS2) em contraposição a efetores resolutivos e imunossupressores, como a Interleucina-10 (IL-10) e as enzimas Indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e Prostaglandinaendoperoxidase sintase 2 (PTGES2). Simultaneamente, o potencial neuroregenerativo é sustentado por fatores neurotróficos críticos, incluindo BDNF, GDNF e HGF, que promovem a sobrevivência celular e a plasticidade sináptica.

1.3.1.1. PTGES - Prostaglandinaendoperoxidase sintase 2

A Prostaglandina E Sintase 2 (PTGES2) constitui uma enzima chave na via biossintética da Prostaglandina E2 (PGE2), um mediador lipídico pleiotrópico derivado do metabolismo do ácido araquidônico, fundamental na orquestração da resposta inflamatória, nocicepção e processos de proliferação celular (KE *et al.*,

2016). A síntese deste mediador ocorre através de uma cascata enzimática sequencial, na qual a ação inicial das ciclooxygenases (COX-1 e COX-2/PTGS2) converte o ácido araquidônico em prostaglandina H₂, servindo esta de substrato para a isomerização final mediada por sintases terminais como a *PTGES2* (HELLMANN *et al.*, 2015).

No contexto da imunomodulação farmacológica, evidências apontam que o mecanismo de ação anti-inflamatória do canabidiol (CBD) e de extratos de *Cannabis sativa* não depende, necessariamente, da supressão direta da transcrição de enzimas terminais. Estudos demonstram que o CBD exerce seu efeito terapêutico predominantemente a montante, através da inibição da atividade e expressão da COX-2 e da redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias críticas, como *TNF-α* e IL-6 (BACALIA *et al.*, 2022; ESPOSITO *et al.*, 2021). Desta forma, a redução nos níveis de PGE₂ observada em terapias com canabinoides é frequentemente atribuída à limitação da disponibilidade de substrato pela via da COX-2, sugerindo que a expressão da *PTGES2* pode permanecer inalterada mesmo em cenários de resolução inflamatória eficaz (PERINO *et al.*, 2025).

1.3.1.2. IDO - Indoleamine-2,3-Dioxygenase

Do ponto de vista mecanístico, a revisão detalhada por Hui *et al.* (2025) estabelece que a IDO orchestra a homeostase imune através do catabolismo limitante do triptofano. Este processo metabólico gera um efeito regulador duplo e sinérgico: primeiramente, a depleção local de triptofano ativa vias de reatividade nos linfócitos vizinhos, resultando no bloqueio do ciclo celular e anergia (HUI *et al.*, 2025). Simultaneamente, o acúmulo de metabólitos da via da quinurenina atua como ligante endógeno para o receptor de hidrocarbonetos de arilo (AhR), instruindo a diferenciação de células T para um fenótipo regulador (Treg) e consolidando um microambiente tolerogênico robusto (HUI *et al.*, 2025; SU *et al.*, 2014).

1.3.1.3. *TNF-α* - Tumor Necrosis Factor Alpha

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (*TNF-α*) constitui uma citocina pleiotrópica cuja regulação gênica reside na região polimórfica do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), locus 6p21.3, sendo determinante na suscetibilidade a desordens imunomediadas (HAJEER; HUTCHINSON, 2000). A exposição das CTMs a este mediador induz uma reprogramação funcional robusta: através da

ativação da via de sinalização NF- κ B, o *TNF- α* estimula a transcrição e secreção de fatores imunomoduladores solúveis, notadamente a Prostaglandina E2 (PGE2), a Indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) e o Fator de Crescimento de Hepatócitos (*HGF*). Este secretoma induzido é mecanisticamente responsável pela supressão da proliferação de linfócitos T e pela condução de macrófagos ao perfil anti-inflamatório M2 (LI *et al.*, 2023).

Concomitantemente à indução do perfil secretor, o *TNF- α* promove alterações significativas na expressão de marcadores de superfície e na cinética celular. Trevizani *et al.* (2023) evidenciaram que o estímulo com esta citocina em células-tronco de dentes decíduos resulta na *up-regulation* da expressão de HLA-DR, indicando uma elevação na imunogenicidade celular dependente do contexto inflamatório. Adicionalmente, esta citocina regula a capacidade migratória das CTMs ao induzir a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1) e quimiocinas (CXCL8, CCL2), facilitando o recrutamento celular para sítios de lesão, embora a exposição crônica ou em altas concentrações possa comprometer a diferenciação osteogênica via inibição do fator de transcrição RUNX2 (LI *et al.*, 2023; LÓPEZ-GARCÍA; CASTRO-MANRREZA, 2021; RUHL *et al.*, 2021).

Por fim, a resposta das CTMSs ao *TNF- α* não ocorre de forma isolada, mas integra-se a outras vias de sinalização, onde a presença desta citocina altera a sensibilidade celular a agonistas e antagonistas do sistema endocanabinoide, modulando a expressão de co-inibidores como PD-L1 de maneira distinta daquela observada sob estímulo canabinoide exclusivo (TREVIZANI *et al.*, 2023).

1.3.1.4. *IFN- γ* - Interferon Gamma

O Interferon-Gama (*IFN- γ*) atua como um regulador mestre da plasticidade imunológica das células-tronco mesenquimais, sendo determinante para a transição do estado quiescente para um fenótipo imunossupressor ativo. A exposição a níveis inflamatórios desta citocina desencadeia uma robusta reprogramação transcriptômica, essencial para que as CTMs exerçam sua competência regulatória sobre células B e T. Sem este estímulo inflamatório prévio, as CTMSs podem apresentar uma eficácia modulatória limitada (CARVALHO *et al.*, 2019).

Do ponto de vista mecanístico, esta ativação por *IFN- γ* induz aumento da expressão da enzima Indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) em CTMs humanas, catalisando a depleção de triptofano no microambiente e resultando na inanição metabólica que suprime a proliferação de linfócitos T e células NK.

Concomitantemente, o *IFN-γ* eleva a expressão de marcadores imunológicos, como o PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), e de moléculas de adesão, como a ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1). A interação física mediada pela ICAM-1 é crítica, pois estabiliza a ancoragem de linfócitos T e macrófagos à superfície da CTMS, potencializando a sinalização inibitória via PD-L1/PD-1 e induzindo a apoptose das células efetoras ou a sua repolarização (CARVALHO *et al.*, 2019; LÓPEZ-GARCÍA; CASTRO-MANRREZA, 2021).

A complexidade desta resposta é ampliada pela sinergia com outros agentes. Nam *et al.* (2025) demonstraram que o *IFN-γ*, particularmente quando associado a *TNF-α*, *IFN-α* e vitamina B6, modula positivamente a expressão de galectina-9 (Gal-9), refinando a potência imunomoduladora. Adicionalmente, o perfil de ativação induzido por *IFN-γ* não se restringe à célula, mas é transferido para as Vesículas Extracelulares (EVs), que passam a transportar um repertório enriquecido de miRNAs e proteínas anti-inflamatórias capazes de atuar sistemicamente (LÓPEZ-GARCÍA; CASTRO-MANRREZA, 2021).

1.3.1.5. *IL-10 – Interleukin 10*

A Interleucina 10 (*IL-10*) atua como um regulador negativo mestre da resposta imune, sendo essencial para prevenir danos teciduais decorrentes de inflamação excessiva e podendo ser expressa por diversas células mieloides e linfoides em resposta a estímulos patogênicos (RUTZ; OUYANG, 2016).

No contexto da osteoartrite, o co-cultivo de CTMs do cordão umbilical com condrócitos induz a secreção de *IL-10* e TGF-β1, resultando na redução de citocinas inflamatórias (*IL-1β*, *TNF-α*) e na inibição da apoptose de condrócitos via regulação positiva de BCL-2 e negativa de BAX (PAN *et al.*, 2023). A depleção funcional de *IL-10* anula estes efeitos protetores, confirmando a indispensabilidade desta citocina para a preservação e reparação da cartilagem articular (PAN *et al.*, 2023)

Estratégias de bioengenharia indicam que a potenciação deste mecanismo amplia o sucesso terapêutico. CTMs transduzidas para superexpressar *IL-10* apresentam maior viabilidade sob privação de oxigênio e glicose, promovendo redução superior do tamanho do infarto e da inflamação sistêmica em modelos de infarto do miocárdio em comparação às células nativas (MENG *et al.*, 2018). De forma análoga, células-tronco pluripotentes derivadas de CTMs super expressando *IL-10* suprimem a infiltração celular pulmonar e a produção de citocinas do perfil

Th2 em modelos de inflamação alérgica das vias aéreas com eficácia superior às CTMs não modificadas (KUANG *et al.*, 2023).

Por fim, a magnitude da expressão de *IL-10* é determinante para a eficácia diferencial entre fontes celulares. Em modelos de varicocele, células epiteliais amnióticas (hCEAs) induzem uma razão *IL-10/IL-12* significativamente superior em comparação às células estromais mesenquimais do líquido amniótico (hCRM-LA), o que se correlaciona diretamente com uma maior preservação da espermatogênese e da fertilidade (PESERICO *et al.*, 2023).

1.3.1.6. NOS2

A Óxido Nítrico Sintase Induzível (*NOS2* ou *iNOS*) distingue-se das isoformas constitutivas pela sua capacidade de gerar fluxos sustentados de óxido nítrico (NO) na faixa micromolar por períodos prolongados, atuando como um mediador crítico na resposta imune e na sinalização de estresse oxidativo (THOMAS *et al.*, 2015). A expressão desta enzima é estritamente regulada a nível transcricional, sendo induzida em macrófagos e outros tipos celulares por estímulos pró-inflamatórios como lipopolissacarídeos (LPS), *IFN-γ* e *TNF-α*, através da ativação de fatores nucleares como o NF-κB. Sua superprodução, no entanto, está associada à citotoxicidade e danos teciduais severos mediados por espécies reativas de nitrogênio (AKTAN, 2004).

No contexto da terapia com CTMs, a regulação da *NOS2* em células-alvo é um mecanismo central da potência anti-inflamatória e neuroprotetora, frequentemente mediado por vesículas extracelulares (EVs). Em modelos de Doença de Alzheimer, o tratamento com extravesículas (EVs) derivadas de CTMs foi capaz de suprimir significativamente a expressão de mRNA e proteína da *iNOS* em neurônios expostos ao peptídeo amiloide-β, resgatando a plasticidade sináptica e revertendo o comprometimento cognitivo (WANG *et al.*, 2018).

Similarmente, em lesões pulmonares agudas, exossomos derivados de CTMs derivadas de medula óssea atenuaram a inflamação ao inibir a polarização de macrófagos para o fenotipo M1 (produtor de *iNOS*) e promover o fenotipo M2, um efeito mecanisticamente atribuído ao transporte do miR-137-3p que regula negativamente a proteína TRIM24 (CAO, Y. *et al.*, 2025). E neste mesmo sentido, a internalização de EVs por macrófagos também se demonstrou suficiente para induzir esta troca fenotípica de M1 para M2, reduzindo a marcação por *NOS2*, favorecendo a resolução de danos teciduais, como observado em modelos de lesão muscular (LO SICCO *et al.*, 2017).

1.3.2. Fatores de crescimento de interesse

1.3.2.1. BDNF

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é reconhecido como um regulador mestre da sobrevivência neuronal, diferenciação e plasticidade sináptica, desempenhando um papel vital na proteção de populações dopaminérgicas em modelos de doenças neurodegenerativas (PALASZ *et al.*, 2020). No sistema nervoso central, o BDNF promove a neuroplasticidade e a sobrevivência de neurônios motores, sendo um agente terapêutico promissor para o tratamento da doença de Parkinson e outras neuropatias (POPOVA *et al.*, 2017).

No contexto das CTMs, a secreção de BDNF é um componente essencial de seu secretoma, embora apresente um comportamento marcado por forte variabilidade interindividual (BALDASSARRO *et al.*, 2023). Evidências demonstram que, apesar de as CTMs derivadas do tecido adiposo serem capazes de produzir e secretar BDNF, os níveis detectados no meio condicionado e a consequente eficácia neuroprotetora e pró-mielinizante variam significativamente entre diferentes doadores (BALDASSARRO *et al.*, 2023).

1.3.2.2. GDNF

O *GDNF* é um fator neurotrófico originalmente isolado de linhagens de células gliais, notório por sua capacidade de promover a sobrevivência e a captação de dopamina em neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo (CINTRÓN-COLÓN *et al.*, 2020). Sua sinalização ocorre principalmente através da ativação do receptor tirosina quinase RET, desencadeando vias intracelulares que promovem a saúde, o desenvolvimento e a manutenção da integridade neuronal (PLAZA-MENACHO *et al.*, 2010).

A aplicação de CTMs modificadas para superexpressar *GDNF* tem demonstrado resultados superiores em terapias regenerativas, como em modelos de hemorragia intracerebral, onde estas células restauram a estrutura cerebral e a função neurológica de forma mais eficaz do que CTMs virgens (JIANG *et al.*, 2023). Além de proteger os neurônios do hospedeiro, o *GDNF* atua aumentando a capacidade proliferativa e a sobrevivência intracraniana das próprias CTMs após o transplante, superando a baixa viabilidade celular que frequentemente limita o sucesso das terapias com células-tronco (SUN *et al.*, 2020). Assim, o *GDNF* estabelece-se como um fator determinante tanto para o suporte neurotrófico direto quanto para a otimização da sobrevivência do enxerto celular no microambiente lesionado (SUN *et al.*, 2020).

1.3.2.3. *HGF*

O fator de crescimento de hepatócitos (*HGF*) atua como um ligante essencial para o recetor Met (ou c-met), desempenhando um papel crucial na sobrevivência, regeneração e proteção de diversos tecidos sob condições patológicas (MATSUMOTO *et al.*, 2014). No sistema nervoso central, o *HGF* exerce uma função neurotrófica robusta, sendo capaz de promover a sobrevivência e a maturação de neurónios dopaminérgicos mesencefálicos (HAMANOUE *et al.*, 1996). Estes efeitos neurotróficos são mecanisticamente mediados pela autofosforilação do recetor c-met e pela subsequente ativação da via das MAP quinases, resultando numa proteção eficaz contra insultos apoptóticos e no incremento da captação de dopamina (HAMANOUE *et al.*, 1996).

Em consonância com estas propriedades, a secreção de *HGF* é identificada como um dos componentes fundamentais do secretoma das CTMs responsável pela regeneração de populações neuronais danificadas, especificamente em modelos de doenças neurodegenerativas como a de Parkinson LIU *et al.*, 2014). O recurso a CTMs modificadas para expressar este fator potencializa a capacidade parácrina das células, favorecendo a sobrevivência neuronal e a recuperação funcional em cenários de lesão (LIU *et al.*, 2014). No entanto, a aplicação clínica desta via deve considerar a variabilidade interindividual inerente às CTMs, uma vez que a concentração de *HGF* no meio condicionado pode divergir consideravelmente entre diferentes doadores, o que condiciona o potencial terapêutico final do secretoma (BALDASSARRO *et al.*, 2023).

1.4. *Cannabis sativa* L.

A *Cannabis sativa* L. secreta mais de 140 fitocanabinoides, contudo, a caracterização farmacológica concentra-se predominantemente nos dois compostos mais abundantes: o Canabidiol (CBD) e o Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) (HOURFANE *et al.*, 2023; SAMPSON, 2021).

A complexidade farmacológica da *Cannabis sativa* transcende a ação isolada dos fitocanabinoides, constituindo uma "biofábrica" que sintetiza centenas de metabólitos secundários bioativos, com destaque funcional para os terpenos e flavonoides (ANDRE *et al.*, 2016). Os terpenos, como o mirceno, limoneno e β -cariofileno, desempenham papéis que extrapolam as características organolépticas da planta, atuando como moduladores da permeabilidade celular e agonistas seletivos de receptores endocanabinoides (GERTSCH *et al.*, 2008. Notadamente, o β -cariofileno foi identificado como um ligante funcional do receptor CB2,

conferindo atividade anti-inflamatória direta sem psicoatividade (GERTSCH *et al.*, 2008; RUSSO, 2011). Simultaneamente, a matriz vegetal contém flavonoides exclusivos denominados canflavinas (A, B e C), que demonstram potente atividade antioxidante e capacidade de inibir a produção de mediadores inflamatórios como a prostaglandina E2, estabelecendo uma rede de interações moleculares que amplia o espectro terapêutico para além dos canabinoides isolados (ERRIDGE *et al.*, 2020).

Essa diversidade fitoquímica fundamenta a superioridade terapêutica dos extratos "*Full spectrum*", os quais preservam a composição integral dos compostos nativos da planta em contraste com as formas purificadas. A eficácia destes extratos baseia-se na teoria do "Efeito Entourage" (Efeito Comitiva), que postula uma interação sinérgica onde os componentes menores estabilizam a farmacocinética e potencializam a farmacodinâmica dos fitocanabinoides maiores, permitindo alcançar respostas terapêuticas robustas com doses significativamente menores (MAAYAH *et al.*, 2020; RUSSO, 2011). Evidências clínicas e meta-análises corroboram que pacientes tratados com extratos ricos em CBD (CBD-rich extracts) relatam maior eficácia no controle de sintomas e menor incidência de efeitos adversos graves em comparação àqueles tratados com CBD purificado, validando a preservação da matriz vegetal completa como uma estratégia farmacológica de maior potência e segurança (PAMPLONA *et al.*, 2018).

1.5. Sistema endocanabinoide e endocanabinoidoma como alvos terapêuticos

A Vinte e três anos separam o isolamento primário do canabidiol (CBD) da completa compreensão de sua conformação estereoquímica pela equipe de Raphael Mechoulam (ADAMS *et al.*, 1940; MECHOULAM; SHVO, 1963). Em um período temporal ainda mais extenso, quase um século transcorreu entre o início da farmacologia canabinoide, inaugurada pelo isolamento parcial do canabinol (CBN) (WOOD *et al.*, 1899), e a confirmação disruptiva de que, de forma análoga à *Cannabis sativa* L., os animais sintetizam canabinoides endógenos também (DEVANE *et al.*, 1992).

A caracterização do Sistema Endocanabinoide (SEC) como um mecanismo fisiológico fundamental para a homeostase celular estabelece, atualmente, uma fronteira terapêutica promissora, impulsionando uma nova geração de investigações científicas em meio ao desenvolvimento global do setor da Cannabis (SILVER, 2019). Embora a designação formal deste alvo biológico date de apenas

duas décadas, a manipulação empírica do SEC atravessa quatro milênios, com precedentes históricos na farmacopeia do imperador Shen-Nong atestando a aplicabilidade terapêutica da planta (GROSSO, 2020), ao passo que compêndios clássicos da Medicina Tradicional Chinesa preconizavam formulações de *Cannabis sativa* L. para a terapêutica de déficits motores, cefaleias, distúrbios do sono, disfunções menstruais, quadros pruriginosos e transtornos convulsivos (BRAND; ZHAO, 2017).

Contemporaneamente, a validação de canabinoides como agentes anti-inflamatórios *in vitro* e *in vivo*, atuantes na inibição de mediadores pró-inflamatórios, fundamenta a busca por novos protocolos clínicos (HENSHAW *et al.*, 2021). Embora a translação para o cenário clínico demande validação adicional, a modulação inflamatória de mediadores lipídicos, principalmente endocanabinoides, em cenários de estresse oxidativo ocorre por meio da interação com receptores CB2, identificados como os receptores canabinoides predominantes em leucócitos. A ativação seletiva da via CB2 nestas células imunes desempenha uma função anti-inflamatória crítica, mitigando a resposta autoimune exacerbada e estabelecendo uma plausibilidade farmacológica fundamentada para estratégias terapêuticas que tenham alvo esta via para desordens imunomediadas refratárias aos tratamentos convencionais (MICHAELI *et al.*, 2025; WÓJCIK *et al.*, 2021).

A presença do sistema endocanabinoide (SEC) em todo o filo Chordata e identificação análoga de um mecanismo de sinalização por lipídios bioativos preservada em invertebrados incluindo moluscos, nematódeos, cnidários, equinodermos, poríferos e artrópodes reforça a importância evolutiva fundamental deste sistema (CLARKE *et al.*, 2021; MCPARTLAND *et al.*, 2006). O SEC constitui uma complexa rede formada por receptores específicos, ligantes endógenos e um aparato enzimático dedicado à síntese, transporte e degradação dessas moléculas, que fazem parte do ciclo do ácido araquidônico (SIMARD *et al.*, 2022). Essa rede molecular desempenha um papel central na manutenção da homeostase celular, estendendo sua influência regulatória para além do sistema nervoso central e sistema imunológico (FONSECA *et al.*, 2005).

A noção de um "SEC expandido" transcende a abordagem clássica restrita à interação entre os receptores canabinoides clássicos e seus ligantes. Essa perspectiva ampliada, denominada "endocanabinoidoma", oferece a perspectiva para compreender a complexidade observada em dados farmacológicos antes não compreendidos (HIND *et al.*, 2016; PERTWEE, 2007). Ao reconhecer que o

microambiente celular impacta desde a disponibilidade de precursores lipídicos até alterações conformacionais de receptores, alterando interações com outros sistemas moleculares de sinalização, alcança-se uma compreensão mais fidedigna da complexidade inerente à plasticidade desta rede integrada (DI MARZO; WANG, 2015).

A descoberta de que parte fundamental do efeito terapêutico vem desses lipídios abre uma brecha importante para o futuro da área: se entendermos que a "via lipídica" é essencial, podemos manipular formas de preparo ou estímulo para que as CTMs produzam ainda mais desses compostos benéficos, potencializando resultados. Para contextualizar os alvos moleculares e as vias metabólicas subjacentes a essa abordagem, a seção subsequente delineia a arquitetura fisiológica do sistema endocanabinoide e sua expansão conceitual, o endocanabinoidoma, bem como sua interação com a *Cannabis sativa*.

1.5.1. Receptores canabinoides clássicos

A caracterização do sistema endocanabinoide teve como marco inicial a descoberta do receptor canabinoide tipo 1 (CB1R) em 1988, identificado em tecido cerebral de ratos por Devane e colaboradores (DEVANE *et al.*, 1988). Estudos posteriores demonstraram que este receptor está presente predominantemente no sistema nervoso, em maior concentração nos terminais pré-sinápticos centrais e periféricos, onde modula a liberação de neurotransmissores (IRVING *et al.*, 2002; LUTZ, 2020). Sua expressão, contudo, não se restringe ao tecido neural, sendo detectada em níveis significativos em gônadas (testículos e ovários), coração, pulmão, timo, baço, amígdalas (tonsilas) e medula óssea (LAWLEY *et al.*, 2025).

Constituindo o GPCR mais abundante no cérebro de mamíferos, o CB1R influencia a homeostase sináptica através de sua localização pré-sináptica estratégica, sobretudo em terminais GABAérgicos, e em menor proporção em redes glutamatérgicas (BOWERY *et al.*, 1987; HERKENHAM *et al.*, 1990; KATONA *et al.*, 2000). Sua ativação deflagra a inibição de adenilil ciclase e o bloqueio de canais de Ca²⁺ voltagem-dependentes tipo N e P/Q, resultando na supressão retrógrada da liberação de neurotransmissores (CHILDERS; DEADWYLER, 1996; TWITCHELL *et al.*, 1997). Esta modulação sob demanda não apenas refina o controle motor nos gânglios da base e no cerebelo, mas é determinante para a plasticidade sináptica no hipocampo, regulando as oscilações de rede essenciais para a cognição e memória (HÁJOS *et al.*, 2000). A prevalência deste receptor no sistema nervoso e sua capacidade de deprimir a excitabilidade neuronal estabelecem o CB1R como

via farmacológica alternativa contra a excitotoxicidade, embora sua ativação cause os efeitos psicotrópicos clássicos relacionados à cannabis (ROSS-MUNRO *et al.*, 2024; WILSON; MAY, 1975).

Já o receptor tipo 2 (CBR2) apresenta expressão primária em células do sistema imune, orquestrando a quimiotaxia e a secreção de citocinas inflamatórias (HOWLETT, 2002). Embora sua presença em células neuronais tenha sido confirmada, a funcionalidade exata do CBR2 neste sistema chama atenção principalmente por sua presença microglial, onde sua ativação orquestra uma transição fenotípica crítica do estado pró-inflamatório para o anti-inflamatório, suprimindo a liberação de citocinas citotóxicas e promovendo a resolução da inflamação e regeneração tecidual (RATHOD *et al.*, 2023; SHARMA *et al.*, 2025). Tal relevância fisiopatológica é sustentada por uma drástica *up-regulation* desses receptores na microglia ativada durante estados neuroinflamatórios (BENITO *et al.*, 2003; CHUNG *et al.*, 2016), mitigando mediadores neurotóxicos e regulando a plasticidade via MAPK/ERK, o que consolida o CBR2 como um alvo terapêutico para neuroproteção isento de efeitos psicotrópicos (ELJASCHEWITSCH *et al.*, 2006; MACKIE, 2008). Paralelamente, rompendo o dogma da restrição puramente glial ou periférica, o CBR2 também exibe expressão funcional em neurônios do SNC: localizado na região pós-sináptica somatodendrítica, sua ativação promove hiperpolarização persistente e modula a excitabilidade e oscilações gama no hipocampo (STEMPEL *et al.*, 2016).

Ambos os receptores canabinoides clássicos possuem a capacidade de ativar a segunda via mensageira das Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK) através da estimulação das quinases reguladas por sinal extracelular (ERK) 1 e 2, um processo mediado por subunidades G $\beta\gamma$ e β -arrestinas (BREIVOGEL *et al.*, 2013; HOWLETT; ABOOD, 2017; IBSEN *et al.*, 2019)

Esta cascata de sinalização culmina na fosforilação de fatores de transcrição cruciais para a modulação da dor, inflamação e neuroplasticidade. As β -arrestinas 1 e 2, ao se acoplarem aos receptores fosforilados por GRKs (G-protein coupled receptor kinases), atuam não apenas como mediadores de sinalização, mas também promovem a dessensibilização e internalização dos receptores, fenômeno já caracterizado para o CBR1 no cérebro via β -arrestina 2 (BREIVOGEL *et al.*, 2013).

Adicionalmente, os receptores clássicos modulam a atividade da adenilato ciclase (AC), regulando, por consequência, os níveis intracelulares de AMP cíclico

(AMPC) e a atividade da proteína quinase A (PKA) (HOWLETT; ABOOD, 2017). A complexidade farmacológica é ampliada pela formação de heterodímeros, onde a associação do CBR1 com outros GPCRs, como os receptores de dopamina (D2), opioides (μ , κ , δ) e de orexina (OX1), via sítios alostéricos, resulta em alterações estruturais que modificam as propriedades de ligação e sinalização do receptor (PERTWEE *et al.*, 2010).

1.5.2. GPCRs tipo canabinoide

Além dos clássicos, outros receptores acoplados à proteína G interagem funcionalmente com o sistema, sendo classificados como "GPCRs tipo canabinoide". Destacam-se o GPR18, GPR55 e GPR119, que, apesar da homologia sequencial limitada com CBR1 e CBR2, exibem sobreposição farmacológica significativa (PERTWEE *et al.*, 2010).

Historicamente designado como 'receptor endotelial de anandamida' devido à sua competência em mediar a vasodilatação mesentérica endotelial por mecanismo independente à CB1 e CB2 (JÁRAI *et al.*, 1999), o GPR18 responde ao Canabidiol (CBD) como um agonista parcial, ativando a via p42/p44 MAPK, promovendo efeitos pró-migratórios em células epiteliais endometriais (ZENG *et al.*, 2024). Sua expressão em tecidos imunológicos (timo, baço, leucócitos), bem como em testículos e mucosa gastrointestinal, sugere envolvimento relevante em processos inflamatórios e imunes (GANTZ *et al.*, 1997; KOHNO *et al.*, 2006).

O GPR55 distingue-se por ser antagonizado pelo CBD e ativado pelo lisofosfolípido endógeno LPI, não sendo ativado pelo Δ^9 -THC, fosforilando a via ERK 1/2 (OKA *et al.*, 2007; WHYTE *et al.*, 2009). Por fim, o GPR119 é ativado por compostos endógenos como oleoiletanolamida, mas não por fitocanabinoides clássicos como o Δ^9 -THC (IRVING *et al.*, 2017).

Devido à sua localização em células pancreáticas (β e PP) e L-intestinais, responsáveis funcionais pela indução da secreção de insulina e GLP-1, este receptor configura-se como um alvo estratégico no manejo farmacológico do diabetes e outras disfunções metabólicas (LAUFFER *et al.*, 2009; SAKAMOTO *et al.*, 2006; SOGA *et al.*, 2005).

O perfil funcional destes receptores em células-tronco abrange a participação crítica em cenários patológicos e na regeneração de tecidos. Investigando a assinatura molecular da ossificação heterotópica, a análise de perfis de expressão gênica em células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMSCs) identificou o GPR18 como um dos dez principais hub genes na rede de interação

proteína-proteína, evidenciando sua potencial relevância regulatória na patogênese desta formação óssea ectópica (YANG *et al.*, 2021). Em células-tronco mesenquimais isoladas de um paciente com doença de Gorham-Stout, a expressão constitutiva do GPR55 sugere sua participação na regulação da osteólise e angiogênese anômala, características da enfermidade (AURILIA *et al.*, 2025).

1.5.3. Canais ionotrópicos (TRPs)

Configurando-se como sensores primários para uma vasta gama de sinais celulares e ambientais, os canais de Potencial Receptor Transitório (TRPs) atuam como efetores ionotrópicos: permeáveis a cátions Ca^{2+} e Mg^{2+} , respondendo à estímulos físicos e químicos (ZHANG, M. *et al.*, 2023). No contexto do endocanabinoidoma, os TRPs atuam de forma promíscua, sendo as subfamílias anquirina (TRPA), vaniloide (TRPV) e melastatina (TRPM) moduladas diretamente por fitocanabinoides e endocanabinoides, expandindo a sinalização para além dos GPCRs clássicos (PERTWEE *et al.*, 2010; SAMPSON, 2021). A maioria desses canais está intrinsecamente ligada a vias nociceptivas distintas. O TRPM8, por exemplo, é o sensor primário de frio (ativado por temperaturas $<27^{\circ}\text{C}$ e mentol), enquanto os canais catiônicos não seletivos TRPV1, TRPV2, TRPV3 e TRPV4 são ativados por estímulos térmicos nocivos e químicos (PERTWEE *et al.*, 2010).

Distinguindo-se mecanisticamente, a subfamília Canônica (TRPC) operam predominantemente como canais ativados por receptor (ROCs). A abertura destes canais ocorre secundariamente à estimulação de GPCRs ($\text{Gq}/11$), no qual a geração de diacilglicerol (DAG) via fosfolipase C atua como o gatilho lipídico direto para a abertura do canal (CHEN *et al.*, 2020; DI MARZO; WANG, 2015). Embora historicamente associados à nocicepção térmica e química, estes canais assumem função crítica na biologia das células-tronco: o influxo de cálcio mediado por TRPC6 orchestra o controle da fase G1/S, em células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea, modulando proliferação, regulando ciclo celular e participando da manutenção das características de autorrenovação e diferenciação (GUO *et al.*, 2022; ICHIKAWA; INOUE, 2014).

A caracterização farmacológica dos fitocanabinoides sobre a família TRP revela um padrão de modulação no qual maioria dos compostos ativos atua como agonista das isoformas TRPV1–4 e TRPA1, ao mesmo tempo em que exerce antagonismo sobre a ativação do TRPM8 induzida por mentol ou icilina (DE PETROCELLIS *et al.*, 2008, 2011). Neste cenário, o Canabidiol (CBD) e Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (Δ^9 -THCV) destacam-se pela elevada promiscuidade

molecular, comportando-se como moduladores potentes e eficazes em todo o espectro de canais analisados (DE PETROCELLIS *et al.*, 2011). Especificamente sobre o TRPV1, o CBD e o Canabigerol (CBG) figuram como os ligantes de maior potência; em contrapartida, o Δ^9 -THC exibe uma seletividade singular, não apresentando modulação sobre a maioria desses canais, exceto pelo TRPV2, no qual atua como um potente ativador (DE PETROCELLIS *et al.*, 2011). Sua localização estratégica em neurônios nociceptivos, endotélio e queratinócitos posiciona esses canais como alvos terapêuticos promissores para o manejo da dor neuropática, inflamação crônica e prurido (FALLAH *et al.*, 2022; WEI *et al.*, 2017; ZHANG, M. *et al.*, 2023).

1.5.4. Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPARs)

Os Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPARs) compõem uma família de receptores nucleares que integram o endocanabinoidoma devido à sua interação com diversos ligantes canabinoides. As isoformas PPAR α (predominante em tecido hepático, renal, cardíaco e muscular) e PPAR γ (tecido linfóide, adiposo e intestino) são alvos estratégicos para intervenções que buscam efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, neuroprotetores e metabotrópicos (DI MARZO; WANG, 2015).

Expandindo o espectro funcional dessa superfamília, a isoforma PPAR β/δ emerge como um regulador metabólico crítico na ação terapêutica de células-tronco mesenquimais. A inibição do PPAR β/δ promove uma reprogramação metabólica em favor da glicólise e o consequente aumento na produção de lactato é fundamental para potencializar a ação imunossupressora das CTMs sobre a proliferação de linfócitos T (CONTRERAS-LOPEZ *et al.*, 2020). A expressão de PPAR β/δ em CTMs está relacionada aos seus efeitos cardioprotetores em cenários de isquemia-reperfusão, atuando na redução da área de infarto por mecanismos independentes da supressão inflamatória clássica (NERNPERMPISOOTH *et al.*, 2021).

Evidências adicionais apontam PPAR γ como regulador em processos diferenciativos nas CTMs. Sob estresse mecânico, a regulação negativa deste receptor em CTMs da medula óssea favorece a transdiferenciação em fibroblastos ligamentosos, enquanto sua superexpressão ou ativação farmacológica reverte esse processo, mitigando a fibrose tecidual (ZHAO *et al.*, 2018). De forma correlacionada, o CBD induz a diferenciação adipogênica em CTMs através da ativação do PPAR γ , resultando em acúmulo lipídico e no aumento da expressão de

marcadores adipogênicos como CEBP α e FABP4 (CHANG *et al.*, 2025; PETROCELLI *et al.*, 2025). Em contexto inflamatório, a utilização de CTMs derivadas de tecido adiposo humano, o tratamento com CBD mitigou a inibição da diferenciação adipogênica e condrogênica provocada pelo LPS (RUHL *et al.*, 2018).

1.6. Canabinoides e lipídios bioativos

Os compostos canabinoides, caracterizados primariamente por sua lipofilicidade e atividade sobre receptores clássicos, são categorizados em três classes distintas: endocanabinoides (produzidos por animais), fitocanabinoides (metabólitos secundários vegetais) e canabinoides sintéticos (HUBERT *et al.*, 2025).

1.6.1. Endocanabinoides

Os endocanabinoides são mediadores lipídicos derivados de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (FONSECA *et al.*, 2005). A caracterização dos dois principais representantes, Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), sucedeu a clonagem dos receptores CB1 e CB2 (PERTWEE, 2006). Farmacologicamente, a AEA atua como agonista parcial de alta afinidade do CBR1 (com atividade negligenciável em CBR2), enquanto o 2-AG comporta-se como agonista total moderado para ambos os receptores (BATTISTA *et al.*, 2012; PERTWEE, 2008).

A biossíntese desses mediadores ocorre "sob demanda" a partir de precursores da membrana fosfolipídica, induzida pela elevação de cálcio intracelular (BATTISTA *et al.*, 2012). AEA é gerada principalmente pela clivagem da N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) via enzima NAPE-PLD, enquanto 2-AG é sintetizado majoritariamente pela diacilglicerol lipase (DAGL) a partir do 2-araquidonoil-diacilglicerol (DAG) (CRAVATT *et al.*, 1996; SIMARD *et al.*, 2022). Vias biossintéticas alternativas também foram descritas, como a produção de AEA induzida por LPS em macrófagos, envolvendo fosfolipase C e fosfatases específicas (LIU *et al.*, 2006). A degradação de endocanabinoides pode ocorrer por meio de hidrólise, através de enzimas como amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL), ou por oxidação através de uma série de ciclooxygenases (COX) e lipooxygenases (LOX) (KANO *et al.*, 2009; ROUZER; MARNETT, 2011). O controle homeostático depende de vias de degradação eficientes: a FAAH cliva a AEA em ácido araquidônico e etanolamina, enquanto

MAGL hidrolisa o 2-AG em ácido araquidônico e glicerol (FONSECA *et al.*, 2005; MURATAEVA *et al.*, 2014; ZOU; KUMAR, 2018).

1.6.2. N-aciletanolaminas (NAEs) e monoacilglicerois (2-MAGS) não canabinoides

O espectro de ligantes endógenos abrange compostos estruturalmente análogos aos endocanabinoides clássicos, porém com afinidade específica aos receptores que interagem no endocanabinoidoma (BEN-SHABAT *et al.*, 1998; DI MARZO; WANG, 2015). As N-aciletanolaminas (como PEA, OEA, LEA) e os 2-monoacilglicerois (como 2-OG e s) compartilham a maquinaria enzimática de síntese e degradação da AEA e do 2-AG, e produzem efeitos variados aos endocanabinoides clássicos (DI MARZO; WANG, 2015; HANSEN *et al.*, 2011). Apesar da ausência de interação direta com os receptores clássicos, esses lipídios exercem potentes efeitos biológicos, incluindo supressão do apetite, analgesia e imunomodulação mediados pela ativação de alvos alternativos como GPR119, PPAR α e receptores vaniloides (DI MARZO; WANG, 2015; HANSEN *et al.*, 2011; LO VERME *et al.*, 2005).

1.6.3. Fitocanabinoides ácidos

Sintetizados como metabólitos primários na planta, os canabinoides ácidos (como THCA e CBDA) apresentam baixa atividade nos receptores canabinoides e ausência de efeitos psicotrópicos significativos (RUSSO; MARCU, 2017). Não obstante, THCA e CBDA demonstram propriedades antieméticas e capacidade de inibir as enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), elevando indiretamente os níveis de endocanabinoides (ROCK *et al.*, 2013; RUSSO; MARCU, 2017; TAKEDA *et al.*, 2008).

1.6.4. Canabidiol (CBD)

Segundo canabinoide mais prevalente, o CBD carece de atividade psicotrópica direta devido à baixa afinidade pelo sítio ortostérico dos receptores clássicos. Atua, primordialmente, como modulador alostérico negativo do CBR1, mitigando os efeitos do Δ 9-THC e inibindo a internalização do receptor (LAPRAIRIE *et al.*, 2014, 2015). Seu mecanismo de ação é pleiotrópico, envolvendo receptores de glicina, opioides, GPR55, GPR18, PPARs e canais TRP. O CBD modula finamente o tônus endocanabinoide ao inibir enzimas de degradação (como FAAH) e transportadores de recaptção, além de influenciar positivamente a sinalização de adenosina (BISOGNO *et al.*, 2001; MECHOULAM *et al.*, 2007). O resultado

dessa promiscuidade farmacológica é uma potente ação imunomoduladora, caracterizada pela redução de citocinas pró-inflamatórias ($TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IFN-\gamma$) e equilíbrio da resposta imune (IBEAS BIH *et al.*, 2015; RODRÍGUEZ MESA *et al.*, 2021).

No contexto das CTMs o Canabidiol exerce uma modulação multifacetada, cujos mecanismos variam conforme o desfecho celular. A promoção da diferenciação osteogênica e a manutenção da viabilidade celular em microambientes inflamatórios dependem da sinalização do receptor CB2 via p38 MAPK, uma via confirmada pela perda dos efeitos benéficos mediante o uso de antagonistas específicos (LI *et al.*, 2022). De forma distinta, o potencial adipogênico do CBD está relacionado à ativação direta do receptor nuclear PPAR γ , ocorrendo de maneira independente da heterodimerização com o receptor retinoide X (RXR), resultando em acúmulo lipídico e no aumento da expressão de marcadores gênicos característicos (FELLOUS *et al.*, 2020). Já a migração celular induzida por este fitocanabinoide envolve uma cooperação entre a ativação dos receptores CB2 e inibição de GPR55 e FAAH, convergindo para a ativação da via de sinalização p42/44 MAPK (SCHMUHL *et al.*, 2014; WOLLANK *et al.*, 2015).

1.6.5. $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC)

O $\Delta 9$ -THC, principal constituinte psicoativo, atua como um agonista parcial do receptor CB1, densamente distribuído no sistema nervoso central, e interage complexamente com o receptor CB2 de maneira dose-dependente (PERTWEE, 2008). Seu perfil terapêutico inclui analgesia, broncodilatação, relaxamento muscular e neuroproteção antioxidante (RUSSO, 2011). Interage também com o CBR2, exibindo um comportamento dose-dependente complexo. Em concentrações nanomolares ($<1 \mu M$), inibe receptores 5-HT e ativa GPR18, GPR55, PPAR γ , TRPV2 e TRPA1. Em concentrações micromolares ($1-10 \mu M$), modula canais iônicos e receptores opioides (PERTWEE *et al.*, 2010; RUSSO; MARCU, 2017). Notavelmente, sua potência anti-inflamatória supera a da aspirina e hidrocortisona (EVANS, 1991), exercida através da inibição da síntese de PGE2 e estímulo de lipoxigenases, sem inibir a COX em doses fisiológicas (BURSTEIN *et al.*, 1973; RODRÍGUEZ MESA *et al.*, 2021; RUSSO, 2008).

O mecanismo pro-migratório é conduzido predominantemente pela ativação do receptor CB1, que aciona a cascata p42/44 MAPK, sendo esta rota confirmada pelo bloqueio de efeito obtido com o uso do antagonista AM251 (LÜDER *et al.*, 2017). Ressalta-se que, neste contexto funcional específico, a contribuição do

receptor CB2 mostra-se secundária, confirmando que a eficácia do Δ 9-THC na mobilização destas células está atrelada à sua interação seletiva com o CB1 e à dose administrada (LÜDER *et al.*, 2017).

A administração sistêmica crônica de uma dose baixa de Δ 9-THC (3 mg/kg) durante 21 dias reorganizou a dinâmica do reparo tecidual em camundongos fêmeas senescentes, atuando decisivamente na modulação da fase inflamatória (PLUM *et al.*, 2025). A análise imuno-histoquímica demonstrou que o tratamento atenuou a infiltração excessiva de células inflamatórias no primeiro dia pós-operatório, reduzindo significativamente a presença de granulócitos (Ly-6G+) e macrófagos M1 (Mac-3+), ao mesmo tempo em que promoveu um aumento de aproximadamente três vezes no recrutamento de Células-Tronco Mesenquimais (CD90+) para o leito da ferida (PLUM *et al.*, 2025). Essa alteração no perfil celular, acompanhada pela redução dos níveis das citocinas *TNF- α* e MCP-1, corrigiu o atraso temporal característico do envelhecimento e resultou na aceleração significativa do fechamento da lesão cutânea (PLUM *et al.*, 2025).

1.7. Fitocanabinoides em menor quantidade na *Cannabis sativa*

Além dos constituintes majoritários, a planta produz uma diversidade de metabólitos secundários com perfis farmacológicos distintos. O desafio contemporâneo reside no aprimoramento genético para selecionar quimiotipos que maximizem a produção desses canabinoides menores, visando aplicações terapêuticas específicas (SAMPSON, 2021).

1.7.1. Canabigerol (CBG)

O CBG destaca-se pela potente atividade agonista em adrenoreceptores α 2 e inibição da recaptação de GABA, conferindo-lhe propriedades relaxantes musculares e antiespasmódicas superiores às do Δ 9-THC e CBD, sem qualquer efeito psicotrópico (GRUNFELD; EDERY, 1969). Atua também como agonista parcial fraco de CB1/CB2 e modulador complexo de canais TRP (antagonista de TRPM8, agonista de TRPV1/2/3/4 e TRPA1) (RUSSO; MARCU, 2017). Investigações *in vivo* confirmam sua eficácia anti-inflamatória em modelos de colite, mediada possivelmente pela ativação do CBR2 (BORRELLI *et al.*, 2013). Paralelamente, o potencial neuroprotetor do fitocanabinoide foi evidenciado em modelos de neurodegeneração, nos quais a preservação da integridade neuronal e a atenuação de déficits motores foram atribuídas à sua potente atividade

antioxidante e à capacidade de mitigar a reatividade microglial (CALAPAI *et al.*, 2022).

O tratamento com canabigerol na concentração de 5 μ M promoveu um aumento significativo no número de colônias viáveis de BMSCs mediante a ativação específica do receptor CB2, conforme demonstrado pela supressão do efeito na presença do antagonista AM630 (FELLOUS *et al.*, 2020). Em contrapartida, a indução da adipogênese funcional e a consequente restauração da sinalização insulínica, ativação de AKT e secreção de adiponectina ocorrem independentemente dos receptores canabinoides clássicos, sustentando-se parcialmente na modulação do receptor nuclear PPAR γ (FELLOUS *et al.*, 2020).

1.7.2. Canabinol (CBN)

O canabinol constitui um produto da degradação oxidativa do Δ 9-THC, sendo a aromatização de seu precursor natural a via mais efetiva para sua obtenção (MAIOLI *et al.*, 2022). Farmacologicamente, apresenta uma afinidade pelos receptores CB1 dez vezes inferior à do Δ 9-THC, demonstrando menor eficácia na inibição da atividade da adenilil ciclase mediada por este receptor (RHEE *et al.*, 1997). Quanto à interação com os receptores CB2, o perfil de atividade varia entre estudos, oscilando de uma potência equiparável à do THC a uma magnitude duas a quatro vezes menor (MUNRO *et al.*, 1993; RHEE *et al.*, 1997). Além da ação nos receptores clássicos, o composto atua como agonista dos canais TRPV1, TRPV2, TRPV3 e TRPV4, estimulando o influxo de cálcio e vias dependentes deste íon, ao passo que exerce um potente antagonismo sobre a ativação do canal TRPM8 induzida por icilina (DE PETROCELLIS *et al.*, 2011). O potencial do CBN na inibição da proliferação de queratinócitos sugere aplicabilidade no tratamento da psoríase (RUSSO; MARCU, 2017; SAMPSON, 2021; WILKINSON; WILLIAMSON, 2007).

1.7.3. Canabicromeno (CBC)

O Canabicromeno (CBC) é biossintetizado a partir do ácido canabigerólico, distinguindo-se por não apresentar psicoatividade e por sua produção ser independente do locus alélico que determina os quimiotipos de THC ou CBD na *Cannabis sativa* (ZAGOŽEN *et al.*, 2021)). Farmacologicamente, sua ação transcende os alvos clássicos: atua como um potente agonista dos canais TRPA1 e inibidor da recaptação de anandamida, além de evidências recentes indicarem atividade agonista sobre receptores CB2, o que fundamenta suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e moduladoras da motilidade gastrointestinal (SEPULVEDA *et al.*, 2024).

No nicho de células progenitoras neurais adultas (NSPCs), o CBC exerce um efeito singular na regulação do destino celular *in vitro*. A promoção da viabilidade destas células e o direcionamento para a diferenciação neuronal (em detrimento da astrogial) ocorrem através de um mecanismo independente dos receptores canabinoides, sendo mediados pela ativação indireta de receptores de adenosina A, conforme demonstrado pelo bloqueio da resposta na presença do antagonista DPCPX (SHINJYO; DI MARZO, 2013).

1.8. Efeito entourage

O termo "efeito entourage" não foi cunhado originalmente para descrever interações fitoquímicas, mas sim para elucidar um fenômeno endógeno de potenciação molecular. Ben-Shabat *et al.* (1998) identificaram que ésteres de glicerol inativos, como o 2-linoleoil-glicerol e o 2-palmitoil-glicerol, coexistem com o endocanabinoide 2-araquidonoilglicerol (2-AG) em diversos tecidos. Embora estes compostos inativos não se liguem aos receptores canabinoides, eles inibem significativamente a degradação enzimática do 2-AG e aumentam sua afinidade de ligação aos receptores, potencializando efeitos analgésicos e comportamentais *in vivo*, estabelecendo a premissa de que a atividade biológica de um canabinoide pode ser regulada positivamente por compostos "acompanhantes" que, isoladamente, seriam inertes (BEN-SHABAT *et al.*, 1998).

A aplicação deste conceito à farmacologia da *Cannabis sativa* postula que a eficácia terapêutica da planta reside na sinergia entre fitocannabinoides e terpenoides, superando a ação de moléculas isoladas através da modulação farmacocinética ou da atuação em múltiplos alvos para o tratamento de dor, inflamação e ansiedade (RUSSO, 2011). Este potencial sinérgico é teoricamente amplificado pela complexidade do "endocanabinoidoma", termo que expande o sistema endocanabinoide clássico para incluir uma vasta rede de enzimas redundantes, mediadores lipídicos e receptores não-canabinoides promíscuos, como PPARs e canais TRP (DI MARZO; WANG, 2015). Neste cenário expandido, terpenos e cannabinoides menores atuam nestes alvos secundários, orquestrando uma resposta terapêutica integrada que não seria possível apenas pela ativação direta de CB1 ou CB2 (ANDRÉ *et al.*, 2024).

Apesar da fundamentação teórica, a validação experimental direta do efeito entourage enfrenta desafios substanciais de robustez, uma vez que ensaios de ligação radioligante demonstraram que os terpenos mais comuns da *Cannabis* (limoneno, mirceno, β -pineno) não ativam diretamente os receptores CB1 ou CB2,

nem alteram alostericamente a sinalização de THC ou 2-AG nestes receptores, refutando a hipótese de uma interação direta em nível de receptor canabinoide clássico (FINLAY *et al.*, 2020). Adicionalmente, revisões críticas apontam que muitos produtos comerciais utilizam o termo como ferramenta de marketing, carecendo a literatura atual de ensaios clínicos controlados que comprovem que a adição de terpenos específicos a canabinoides purificados resulte em eficácia clínica superior em humanos (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Entretanto, a limitação na interação com receptores clássicos não anula a eficácia clínica superior dos extratos, especialmente devido à polifarmacologia do Canabidiol (CBD). O CBD é intrinsecamente uma molécula "promíscua" que, diferentemente do THC, exerce sua função terapêutica primária através de uma vasta rede do endocanabinoidoma, incluindo o agonismo de receptores vaniloides (TRPV1), serotoninérgicos (5-HT1A) e nucleares (PPAR γ), além da inibição da recaptação de anandamida e adenosina (DE ALMEIDA; DEVI, 2020; DI MARZO; WANG, 2015). Portanto, a eficácia do CBD não é linear, mas o resultado da integração de múltiplas vias de sinalização que controlam a inflamação e a excitabilidade neuronal.

A evidência mais robusta sobre a vantagem da "matriz complexa" sobre a molécula isolada em quimiotipos CBD-predominantes provém da observação de que o CBD purificado apresenta uma curva dose-resposta em forma de sino, onde a eficácia terapêutica é perdida em doses altas, enquanto o extrato total mantém uma relação dose-resposta linear e contínua, atingindo patamares de eficácia inalcançáveis pelo isolado (GALLILY *et al.*, 2015). A translação deste conceito para a clínica foi corroborada por meta-análises em epilepsia refratária, revelando que pacientes tratados com extratos ricos em CBD alcançaram controle de crises similar ou superior utilizando doses médias significativamente menores (aprox. 6 mg/kg/dia) em comparação àqueles tratados com CBD purificado (aprox. 25 mg/kg/dia), além de reportarem menor incidência de efeitos adversos (PAMPLONA *et al.*, 2018).

Consequentemente, a explicação para esta interação explícita em quimiotipos CBD não reside necessariamente na interação direta de terpenos com receptores canabinoides clássicos, mas provavelmente via alvos secundários do endocanabinoidoma ou interações farmacocinéticas, onde compostos menores inibem enzimas do citocromo P450 ou transportadores de membrana, aumentando

a biodisponibilidade e a meia-vida do CBD no tecido alvo (BLASCO-BENITO *et al.*, 2018; RUSSO, 2019).

1.9. Dicotomia dos efeitos dos receptores canabinoides em células tronco mesenquimais

1.9.1. Receptor CB1

No contexto da cinética celular, a ativação do receptor CB1 é o mecanismo primário pelo qual o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) induz a motilidade das CTMs. O pré-tratamento com o antagonista seletivo AM251 suprime quase integralmente a migração induzida por THC, confirmando a dependência estrita da via de sinalização p42/44 MAPK mediada por este receptor (LÜDER *et al.*, 2017). Em contrapartida, embora o canabidiol (CBD) também estimule a migração de CTMs, este processo ocorre de forma independente do receptor CB1, uma vez que a administração de AM251 falha em reverter a resposta migratória induzida pelo CBD, que recruta preferencialmente outros alvos moleculares (SCHMUHL *et al.*, 2014).

Além da motilidade, a sinalização basal ou induzida do CB1 é crítica para a manutenção do potencial regenerativo em ambientes inflamatórios. O bloqueio deste receptor com AM251 em células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs) resulta na repressão significativa da diferenciação osteo/dentinogênica, evidenciada pela redução da atividade da Fosfatase Alcalina e da formação de nódulos mineralizados, revertendo os efeitos rotetores observados com agonistas (YAN *et al.*, 2019)

A relevância terapêutica desta via é corroborada *in vivo*, no qual o antagonismo de CB1 compromete a eficácia das CTMs no tratamento da neuropatia periférica. A injeção local de AM251 bloqueia a capacidade das células-tronco transplantadas de restaurar a espessura da bainha de mielina e acelerar a recuperação da marcha, demonstrando que a ativação do receptor CB1 é um pré-requisito funcional para a antinocicepção e o reparo neural mediados por estas células (YEROFEYEVA *et al.*, 2023).

Por fim, embora a ativação de CB1 seja benéfica para o reparo e diferenciação, a sua superestimulação por canabinoides sintéticos potentes pode ser deletéria. O pré-tratamento com AM251 atenua a disfunção mitocondrial e a citotoxicidade induzida pelo composto MAM-2201 em células neuronais, sugerindo que o bloqueio deste receptor pode exercer um papel neuroprotetor frente a insultos excitotóxicos ou sobredosagem de agonistas sintéticos (COCCINI *et al.*, 2021).

1.9.2. Receptor CB2

O bloqueio farmacológico do receptor CB2 pelo antagonista seletivo AM630 delinea uma via de sinalização distinta daquela mediada pelo CB1, sendo determinante para a diferenciação celular, imunomodulação e sobrevivência, mas dispensável para a motilidade.

No âmbito da osteogênese e clonogenicidade, a integridade da sinalização CB2 é um pré-requisito para o recrutamento e maturação de progenitores. O tratamento com AM630 bloqueou o aumento dose-dependente na formação de unidades formadoras de colônias fibroblásticas (CFU-f) induzido por 2-AG e HU-210, comprovando que a clonogenicidade de células-tronco mesenquimais da medula óssea é mediada especificamente por este receptor (SCUTT; WILLIAMSON, 2007). Em ambientes inflamatórios, o AM630 reverteu a diferenciação osteogênica promovida pelo canabidiol (CBD), anulando a expressão de marcadores críticos como Runx2 e fosfatase alcalina através da inibição da via p38 MAPK (LI *et al.*, 2022). Adicionalmente, sob condições de hipóxia, o pré-tratamento com AM630 suprimiu a fosforilação das vias p38 MAPK e JNK, impedindo a deposição de cálcio e a adaptação celular ao estresse hipóxico (ZHANG *et al.*, 2019).

Além da diferenciação, o receptor CB2 atua como um "sensor" essencial para a manipulação do perfil imunológico e a citoproteção celular. O uso de AM630 aboliu o efeito imunomodulador do pré-tratamento com tetrahydrocannabinol (THC) em células-tronco mesenquimais, impedindo o aumento de citocinas anti-inflamatórias (TGF- β , *IL-10*) e revertendo a capacidade destas células de suprimir a inflamação em macrófagos (XIE *et al.*, 2016). No contexto de sobrevivência, o antagonismo com AM630 eliminou os efeitos protetores do agonista AM1241 contra danos oxidativos e privação de nutrientes, bloqueando a ativação da via STAT3 e a expressão de Bcl-2 (HAN *et al.*, 2017).

Por fim, a especificidade funcional do receptor CB2 é evidenciada pela sua não participação na cinética migratória. Diferentemente do observado com o receptor CB1, a administração de AM630 falhou em inibir a migração de células-tronco mesenquimais estimulada por Δ^9 -THC, estabelecendo que a motilidade celular induzida por canabinoides ocorre de forma independente desta via (LÜDER *et al.*, 2017).

2. Objetivos:

2.1. Objetivos gerais

Avaliar *in vitro* a morfologia, viabilidade celular, apoptose, metabolismo celular, migração e expressão de genes de citocinas inflamatórias, fatores neurotróficos e de proteínas chave para o funcionamento do sistema endocanabinoide em células tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo caninas após estimulação com extrato *full spectrum* de predominância de CBD e comparar os efeitos quando associado aos antagonistas seletivos de CB1 (AM251), CB2 (AM630) ou ambos.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a expressão dos receptores canabinóides CB1 e CB2 nas CTM-cTAs;
- Avaliar a morfologia das CTM-cTAs após pré-condicionamento com extrato de CBD *full spectrum* e antagonização dos receptores CB1 e CB2;
- Avaliar a viabilidade e apoptose após pré-condicionamento com CBD e antagonização dos receptores CB1 e CB2;
- Avaliar a expressão dos seguintes genes nas CTM-cTAs estimuladas com extrato *full spectrum* rico em CBD e antagonização dos receptores CB1 e CB2:
 - Citocinas inflamatórias: *PTGES2* (prostaglandina-endoperoxidase sintase 2), *IDO* (indoleamina-2,3-dioxigenase), *TNF- α* (Fator Necrose Tumoral Alfa), *IFN- γ* (Interferon Gama), *IL-10* (interleucina 10) e *NOS2* (Óxido Nítrico Sintase 2);
 - Fatores neurotróficos: *BDNF* (fator neurotrófico derivado do cérebro), *GDNF* (fator neurotrófico derivado da glia) e *HGF* (fator de crescimento de hepatócitos);
 - Enzimas metabólicas do sistema endocanabinoide: *NAPEPLD*, *DAGLA*, *DAGLB*, *FAAH* E *MGLL*.
- Avaliar se o bloqueio dos receptores CB1 e CB2 com antagonistas específicos reverte os efeitos sobre a expressão gênica das citocinas e fatores neurotróficos, bem como da influência no efeito migratório que será observado.

3. Hipótese:

De acordo com os achados da literatura sobre a ação do sistema endocanabinoide em células-tronco mesenquimais, hipotetizamos que a estimulação das CTM-cTA com extrato rico em CBD (3 μ M) aumentaria a expressão de genes associados às funções terapêuticas imunomoduladoras e regenerativas, além de modular os resultados do antagonismo dos receptores canabinóides, mitigando possíveis efeitos negativos dessa intervenção. Assim, o objetivo foi

avaliar os efeitos desses tratamentos na manutenção de um perfil celular não deletério e na modulação da resposta transcricional de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo canino, empregando antagonistas seletivos dos receptores CB1 e CB2 para identificar as vias de sinalização predominantes envolvidas na modulação inflamatória e neurotrófica associada ao sistema endocanabinoide.

4. Referências bibliográficas:

ABDULLAH, M.; PAWITAN, J. A.; IRAWAN, C.; ADITIANINGSIH, D.; LIEM, I. K.; SINTO, R.; SUSILO, A.; YULIANTI, M.; HANDAYANI, R. R. D.; PRATOMO, I. P.; BURHAN, E.; DAMAYANTI, T.; WIBOWO, H.; DILOGO, I. H.; MULIAWAN, H. S.; ELHIDSI, M. Effectiveness and safety profile of mesenchymal stem cell secretome as a treatment for severe cases of COVID-19: a randomized controlled trial. [s. l.], 2022.

ADAMS, R.; PEASE, D. C.; CLARK, J. H. Isolation of Cannabinol, Cannabidiol and Quebrachitol from Red Oil of Minnesota Wild Hemp. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 62, n. 8, p. 2194–2196, 1940.

AKTAN, F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. **Life Sciences**, [s. l.], v. 75, n. 6, p. 639–653, 2004.

AMORIM, R. M.; CLARK, K. C.; WALKER, N. J.; KUMAR, P.; HEROUT, K.; BORJESSON, D. L.; WANG, A. Placenta-derived multipotent mesenchymal stromal cells: a promising potential cell-based therapy for canine inflammatory brain disease. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 304, 2020.

ANDRÉ, R.; GOMES, A. P.; PEREIRA-LEITE, C.; MARQUES-DA-COSTA, A.; MONTEIRO RODRIGUES, L.; SASSANO, M.; RIJO, P.; COSTA, M. D. C. The Entourage Effect in Cannabis Medicinal Products: A Comprehensive Review. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 1543, 2024.

ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J.-F.; GUERRIERO, G. *Cannabis sativa*: The Plant of the Thousand and One Molecules. **Frontiers in Plant Science**, [s. l.], v. 7, 2016. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpls.2016.00019/abstract>. Acesso em: 12 jan. 2026.

AURILIA, C.; PALMINI, G.; DONATI, S.; FALSETTI, I.; GALLI, G.; MARGHERITI, L.; IANTOMASI, T.; MORO, A.; BRANDI, M. L. The Presence of the Endocannabinoid System in an *In vitro* Model of Gorham-Stout Disease and Its Possible Role in the Pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 1143, 2025.

BACALIA, K. M. A.; TVETER, K. M.; PALMER, H.; DOUYERE, J.; MARTINEZ, S.; SUI, K.; ROOPCHAND, D. E. Cannabidiol Decreases Intestinal Inflammation in the Ovariectomized Murine Model of Postmenopause. **Biomedicines**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 74, 2022.

BALDASSARRO, V. A.; PERUT, F.; CESCATTI, M.; PINTO, V.; FAZIO, N.; ALASTRA, G.; PARZIALE, V.; BASSOTTI, A.; FERNANDEZ, M.; GIARDINO, L.; BALDINI, N.; CALZÀ, L. Intra-individual variability in the neuroprotective and promyelinating properties of conditioned culture medium obtained from human adipose mesenchymal stromal cells. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 128, 2023.

BATTISTA, N.; DI TOMMASO, M.; BARI, M.; MACCARRONE, M. The endocannabinoid system: an overview. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 6, 2012. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2012.00009/abstract>. Acesso em: 6 jan. 2026.

BATTISTIN, L.; MOYA, L. F. A.; FERREIRA, L. V. D. O.; BRAZ, A. M. M.; CARVALHO, M.; GOLIM, M. D. A.; AMORIM, R. M. ***In vitro* Immunomodulatory Effects of Equine Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Primed with a Cannabidiol-Rich Extract**. [S. l.]: Medicine and Pharmacology, 2024. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202411.2148/v1>. Acesso em: 7 jan. 2026.

BENITO, C.; NÚÑEZ, E.; TOLÓN, R. M.; CARRIER, E. J.; RÁBANO, A.; HILLARD, C. J.; ROMERO, J. Cannabinoid CB₂ Receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase Are Selectively Overexpressed in Neuritic Plaque-Associated Glia in Alzheimer's Disease Brains. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 23, n. 35, p. 11136–11141, 2003.

BEN-SHABAT, S.; FRIDE, E.; SHESKIN, T.; TAMIRI, T.; RHEE, M.-H.; VOGEL, Z.; BISOGNO, T.; DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V.; MECHOULAM, R. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 353, n. 1, p. 23–31, 1998.

BHARTIYA, M.; KUMAR, A.; SINGH, R. K.; RADHAKRISHNAN, D. M.; RAJAN, R.; SRIVASTAVA, A. K. Mesenchymal Stem Cell Therapy in the Treatment of Neurodegenerative Cerebellar Ataxias: a Systematic Review and Meta-analysis. **The Cerebellum**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 363–369, 2022.

BISOGNO, T.; HANUŠ, L.; DE PETROCELLIS, L.; TCHILIBON, S.; PONDE, D. E.; BRANDI, I.; MORIELLO, A. S.; DAVIS, J. B.; MECHOULAM, R.; DI MARZO, V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 134, n. 4, p. 845–852, 2001.

BLASCO-BENITO, S.; SEIJO-VILA, M.; CARO-VILLALOBOS, M.; TUNDIDOR, I.; ANDRADAS, C.; GARCÍA-TABOADA, E.; WADE, J.; SMITH, S.; GUZMÁN, M.; PÉREZ-GÓMEZ, E.; GORDON, M.; SÁNCHEZ, C. Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 157, p. 285–293, 2018.

BORRELLI, F.; FASOLINO, I.; ROMANO, B.; CAPASSO, R.; MAIELLO, F.; COPPOLA, D.; ORLANDO, P.; BATTISTA, G.; PAGANO, E.; DI MARZO, V.; IZZO, A. A. Beneficial effect of the non-psychotropic plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 85, n. 9, p. 1306–1316, 2013.

BOWERY, N. G.; HUDSON, A. L.; PRICE, G. W. GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. **Neuroscience**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 365–383, 1987.

BRAND, E. J.; ZHAO, Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids?. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 8, 2017. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00108/full>. Acesso em: 16 dez. 2025.

BREIVOGEL, C. S.; PURI, V.; LAMBERT, J. M.; HILL, D. K.; HUFFMAN, J. W.; RAZDAN, R. K. The influence of beta-arrestin2 on cannabinoid CB₁ receptor coupling to G-proteins and subcellular localization and relative levels of beta-arrestin1 and 2 in mouse brain. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 367–379, 2013a.

BREIVOGEL, C. S.; PURI, V.; LAMBERT, J. M.; HILL, D. K.; HUFFMAN, J. W.; RAZDAN, R. K. The influence of beta-arrestin2 on cannabinoid CB₁ receptor coupling to G-proteins and subcellular localization and relative levels of beta-arrestin1 and 2 in mouse brain. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 367–379, 2013b.

BROWN, C.; MCKEE, C.; BAKSHI, S.; WALKER, K.; HAKMAN, E.; HALASSY, S.; SVINARICH, D.; DODDS, R.; GOVIND, C. K.; CHAUDHRY, G. R. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 1738–1755, 2019.

BURSTEIN, S.; LEVIN, E.; VARANELLI, C. Prostaglandins and cannabis—II inhibition of biosynthesis by the naturally occurring cannabinoids. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 22, n. 22, p. 2905–2910, 1973.

CALAPAI, F.; CARDIA, L.; ESPOSITO, E.; AMMENDOLIA, I.; MONDELLO, C.; LO GIUDICE, R.; GANGEMI, S.; CALAPAI, G.; MANNUCCI, C. Pharmacological Aspects and Biological Effects of Cannabigerol and Its Synthetic Derivatives.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, [s. l.], v. 2022, p. 1–14, 2022.

CAMPOS, A. M.; MACIEL, E.; MOREIRA, A. S. P.; SOUSA, B.; MELO, T.; DOMINGUES, P.; CURADO, L.; ANTUNES, B.; DOMINGUES, M. R. M.; SANTOS, F. Lipidomics of Mesenchymal Stromal Cells: Understanding the Adaptation of Phospholipid Profile in Response to Pro-Inflammatory Cytokines. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 231, n. 5, p. 1024–1032, 2016.

CAO, Y.; HUANG, W.; SHANG, J.; PING, F.; TAN, Q.; WANG, W.; LI, Y.; FENG, K. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote M2 Polarization and Protect Against Acute Lung Injury. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 39, n. 24, p. e71317, 2025.

CAO, M.; OU, Z.; SHENG, R.; WANG, Q.; CHEN, X.; ZHANG, C.; DAI, G.; WANG, H.; LI, J.; ZHANG, X.; GAO, Y.; SHI, L.; RUI, Y. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 122, 2025.

CARVALHO, A. É. S.-; SOUSA, M. R. R.; ALENCAR-SILVA, T.; CARVALHO, J. L.; SALDANHA-ARAUJO, F. Mesenchymal stem cells immunomodulation: The road to *IFN-γ* licensing and the path ahead. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, [s. l.], v. 47, p. 32–42, 2019.

CASATI, S.; GIANNASI, C.; NIADA, S.; BERGAMASCHI, R. F.; ORIOLI, M.; BRINI, A. T. Bioactive Lipids in MSCs Biology: State of the Art and Role in Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 1481, 2021.

CASATI, S.; GIANNASI, C.; NIADA, S.; DELLA MORTE, E.; ORIOLI, M.; BRINI, A. T. Lipidomics of Cell Secretome Combined with the Study of Selected Bioactive Lipids in an *In vitro* Model of Osteoarthritis. **Stem Cells Translational Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 959–970, 2022.

CHANG, W.; MA, X.; ZHANG, H.; XU, H.; LIU, S.; DU, B.; XU, Y.; HUANG, Y. The efficacy and safety of stem cell therapy for ischemic stroke: a systematic review and network meta-analysis study. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 235, 2025.

CHANG, R. C.; THANGAVELU, C. S.; JOLOYA, E. M.; KUO, A.; LI, Z.; BLUMBERG, B. Cannabidiol promotes adipogenesis of human and mouse mesenchymal stem cells via PPAR γ by inducing lipogenesis but not lipolysis. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 197, p. 114910, 2022.

CHANG, C.; YAN, J.; YAO, Z.; ZHANG, C.; LI, X.; MAO, H. Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Paracrine Signals and Their Delivery Strategies. **Advanced Healthcare Materials**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 2001689, 2021.

CHAUCA-BAJAÑA, L.; VELASQUEZ-RON, B.; TOMÁS-CARMONA, I.; CAMACHO-ALONSO, F.; PÉREZ-JARDÓN, A.; PÉREZ-SAYÁNS, M. Regeneration of periodontal bone defects with mesenchymal stem cells in animal models. Systematic review and meta-analysis. **Odontology**, [s. l.], v. 111, n. 1, p. 105–122, 2023.

CHEN, C.-Y.; CHEN, W.-C.; HSU, C.-K.; CHAO, C.-M.; LAI, C.-C. The clinical efficacy and safety of mesenchymal stromal cells for patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 896–901, 2022.

CHEN, X.; SOOCH, G.; DEMAREE, I. S.; WHITE, F. A.; OBUKHOV, A. G. Transient Receptor Potential Canonical (TRPC) Channels: Then and Now. **Cells**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1983, 2020.

CHEN, L.; XU, Q.; SHENG, F.; WANG, B. Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem Cells for COVID-19 Infection: A Meta-Analysis and Systematic Review. **Discovery Medicine**, [s. l.], v. 35, n. 175, p. 201, 2023.

CHILDERS, S. R.; DEADWYLER, S. A. Role of cyclic AMP in the actions of cannabinoid receptors. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. 819–827, 1996.

CHIURCHIÙ, V. Endocannabinoids and Immunity. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 59–66, 2016.

CHRISTENSEN, C.; ROSE, M.; CORNETT, C.; ALLESØ, M. Decoding the Postulated Entourage Effect of Medicinal Cannabis: What It Is and What It Isn't. **Biomedicines**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 2323, 2023.

CHUNG, Y. C.; SHIN, W.-H.; BAEK, J. Y.; CHO, E. J.; BAIK, H. H.; KIM, S. R.; WON, S.-Y.; JIN, B. K. CB2 receptor activation prevents glial-derived neurotoxic mediator production, BBB leakage and peripheral immune cell infiltration and rescues dopamine neurons in the MPTP model of Parkinson's disease. **Experimental & Molecular Medicine**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. e205–e205, 2016.

CINTRÓN-COLÓN, A. F.; ALMEIDA-ALVES, G.; BOYNTON, A. M.; SPITSBERGEN, J. M. *GDNF* synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. **Cell and Tissue Research**, [s. l.], v. 382, n. 1, p. 47–56, 2020.

CLARKE, T. L.; JOHNSON, R. L.; SIMONE, J. J.; CARLONE, R. L. The Endocannabinoid System and Invertebrate Neurodevelopment and Regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 2103, 2021.

COCCINI, T.; DE SIMONE, U.; LONATI, D.; SCARAVAGGI, G.; MARTI, M.; LOCATELLI, C. MAM-2201, One of the Most Potent—Naphthoyl Indole Derivative—Synthetic Cannabinoids, Exerts Toxic Effects on Human Cell-Based Models of

Neurons and Astrocytes. **Neurotoxicity Research**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 1251–1273, 2021.

CONTRERAS-LOPEZ, R. A.; ELIZONDO-VEGA, R.; TORRES, M. J.; VEGA-LETTER, A. M.; LUQUE-CAMPOS, N.; PAREDES-MARTINEZ, M. J.; PRADENAS, C.; TEJEDOR, G.; OYARCE, K.; SALGADO, M.; JORGENSEN, C.; KHOURY, M.; KRONKE, G.; GARCIA-ROBLES, M. A.; ALTAMIRANO, C.; LUZ-CRAWFORD, P.; DJOUAD, F. PPAR β/δ -dependent MSC metabolism determines their immunoregulatory properties. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 11423, 2020.

CRAVATT, B. F.; GIANG, D. K.; MAYFIELD, S. P.; BOGER, D. L.; LERNER, R. A.; GILULA, N. B. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. **Nature**, [s. l.], v. 384, n. 6604, p. 83–87, 1996.

D'ARRIGO, C.; LABBATE, S.; GALANTE, D. Boosting the Therapeutic Potential of Extracellular Vesicles Derived From Mesenchymal Stem Cells via Advanced Preconditioning for Neurodegenerative Disorders. **Stem Cells International**, [s. l.], v. 2025, n. 1, p. 2616653, 2025.

DE ALMEIDA, D. L.; DEVI, L. A. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. **Pharmacology Research & Perspectives**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. e00682, 2020.

DE PETROCELLIS, L.; LIGRESTI, A.; MORIELLO, A. S.; ALLARÀ, M.; BISOGNO, T.; PETROSINO, S.; STOTT, C. G.; DI MARZO, V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 163, n. 7, p. 1479–1494, 2011a.

DE PETROCELLIS, L.; LIGRESTI, A.; MORIELLO, A. S.; ALLARÀ, M.; BISOGNO, T.; PETROSINO, S.; STOTT, C. G.; DI MARZO, V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 163, n. 7, p. 1479–1494, 2011b.

DE PETROCELLIS, L.; VELLANI, V.; SCHIANO-MORIELLO, A.; MARINI, P.; MAGHERINI, P. C.; ORLANDO, P.; DI MARZO, V. Plant-Derived Cannabinoids Modulate the Activity of Transient Receptor Potential Channels of Ankyrin Type-1 and Melastatin Type-8. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 325, n. 3, p. 1007–1015, 2008.

DEVANE, W. A.; DYSARZ, F. A.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S.; HOWLETT, A. C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular Pharmacology**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 605–613, 1988.

DEVANE, W. A.; HANUŠ, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R. G.; STEVENSON, L. A.; GRIFFIN, G.; GIBSON, D.; MANDELBAUM, A.; ETINGER, A.; MECHOULAM, R.

Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. **Science**, [s. l.], v. 258, n. 5090, p. 1946–1949, 1992.

DI MARZO, V.; WANG, J. **The endocannabinoidome: the world of endocannabinoids and related mediators**. Amsterdam: Elsevier/AP, 2015a. 2015.

DI MARZO, V.; WANG, J. **The endocannabinoidome: the world of endocannabinoids and related mediators**. Amsterdam: Elsevier/AP, 2015b. 2015.

DOMINICI, M.; LE BLANC, K.; MUELLER, I.; SLAPER-CORTENBACH, I.; MARINI, F. C.; KRAUSE, D. S.; DEANS, R. J.; KEATING, A.; PROCKOP, D. J.; HORWITZ, E. M. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 315–317, 2006.

ELJASCHEWITSCH, E.; WITTING, A.; MAWRIN, C.; LEE, T.; SCHMIDT, P. M.; WOLF, S.; HOERTNAGL, H.; RAINE, C. S.; SCHNEIDER-STOCK, R.; NITSCH, R.; ULLRICH, O. The Endocannabinoid Anandamide Protects Neurons during CNS Inflammation by Induction of MKP-1 in Microglial Cells. **Neuron**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 67–79, 2006.

ERRIDGE, S.; MANGAL, N.; SALAZAR, O.; PACCHETTI, B.; SODERGREN, M. H. Cannflavins – From plant to patient: A scoping review. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 146, p. 104712, 2020.

ESPOSITO, L. G. A.; OVERBAUGH, E.; XIONG, J.; RATHINASABAPATHY, T.; KOMARNYTSKY, S.; DA SILVA, D. J. H.; ESPOSITO, D. A. Immune Responses Are Differentially Regulated by Root, Stem, Leaf, and Flower Extracts of Female and Male CBD Hemp (*Cannabis sativa* L.) Plants. **Immuno**, [s. l.], v. 1, n. 4, p. 369–379, 2021.

EVANS, F. Cannabinoids: The Separation of Central from Peripheral Effects on a Structural Basis. **Planta Medica**, [s. l.], v. 57, n. S 1, p. S60–S67, 1991.

FALLAH, H. P.; AHUJA, E.; LIN, H.; QI, J.; HE, Q.; GAO, S.; AN, H.; ZHANG, J.; XIE, Y.; LIANG, D. A Review on the Role of TRP Channels and Their Potential as Drug Targets_An Insight Into the TRP Channel Drug Discovery Methodologies. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 13, p. 914499, 2022.

FELLOUS, T.; DE MAIO, F.; KALKAN, H.; CARANNANTE, B.; BOCCELLA, S.; PETROSINO, S.; MAIONE, S.; DI MARZO, V.; IANNOTTI, F. A. Phytocannabinoids promote viability and functional adipogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells through different molecular targets. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 175, p. 113859, 2020a.

FELLOUS, T.; DE MAIO, F.; KALKAN, H.; CARANNANTE, B.; BOCCELLA, S.; PETROSINO, S.; MAIONE, S.; DI MARZO, V.; IANNOTTI, F. A. Phytocannabinoids promote viability and functional adipogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells through different molecular targets. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 175, p. 113859, 2020b.

FERREIRA, L. V. D. O.; KAMURA, B. D. C.; OLIVEIRA, J. P. M. D.; CHIMENES, N. D.; CARVALHO, M. D.; SANTOS, L. A. D.; DIAS-MELICIO, L. A.; AMORIM, R. L.; AMORIM, R. M. *In vitro* Transdifferentiation Potential of Equine Mesenchymal Stem Cells into Schwann-Like Cells. **Stem Cells and Development**, [s. l.], v. 32, n. 13–14, p. 422–432, 2023.

FINLAY, D. B.; SIRCOMBE, K. J.; NIMICK, M.; JONES, C.; GLASS, M. Terpenoids From Cannabis Do Not Mediate an Entourage Effect by Acting at Cannabinoid Receptors. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 11, p. 359, 2020.

FONSECA, F. R. D.; DEL ARCO, I.; BERMUDEZ-SILVA, F. J.; BILBAO, A.; CIPPITELLI, A.; NAVARRO, M. THE ENDOCANNABINOID SYSTEM: PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY. **Alcohol and Alcoholism**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 2–14, 2005.

GALIPEAU, J.; SENSÉBÉ, L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. **Cell Stem Cell**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 824–833, 2018.

GALLILY, R.; YEKHTIN, Z.; HANUŠ, L. O. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using <i>Cannabis</i> Extract Enriched in Cannabidiol. **Pharmacology & Pharmacy**, [s. l.], v. 06, n. 02, p. 75–85, 2015.

GALVE-ROPERH, I.; CHIURCHIÙ, V.; DÍAZ-ALONSO, J.; BARI, M.; GUZMÁN, M.; MACCARRONE, M. Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation. **Progress in Lipid Research**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 633–650, 2013.

GANTZ, I.; MURAOKA, A.; YANG, Y.-K.; SAMUELSON, L. C.; ZIMMERMAN, E. M.; COOK, H.; YAMADA, T. Cloning and Chromosomal Localization of a Gene (GPR18) Encoding a Novel Seven Transmembrane Receptor Highly Expressed in Spleen and Testis. **Genomics**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 462–466, 1997.

GERTSCH, J.; LEONTI, M.; RADUNER, S.; RACZ, I.; CHEN, J.-Z.; XIE, X.-Q.; ALTMANN, K.-H.; KARSAK, M.; ZIMMER, A. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 105, n. 26, p. 9099–9104, 2008.

GIANNASI, C.; NIADA, S.; DELLA MORTE, E.; CASATI, S.; ORIOLI, M.; GUALERZI, A.; BRINI, A. T. Towards Secretome Standardization: Identifying Key Ingredients of MSC-Derived Therapeutic Cocktail. **Stem Cells International**, [s. l.], v. 2021, p. 1–13, 2021.

GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, Y.; CASADO-SANTOS, A.; GONZÁLEZ-CUBERO, E.; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, M. L.; SELLÉS-EGEA, A.; VILLAR-SUÁREZ, V. Optimizing mesenchymal stromal cells priming strategies for tailored effects on the secretome. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 188, p. 118218, 2025.

GROSSO, A. F. Cannabis: from plant condemned by prejudice to one of the greatest therapeutic options of the century. **Journal of Human Growth and Development**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 94–97, 2020.

GRUNFELD, Y.; EDERY, H. Psychopharmacological activity of the active constituents of hashish and some related cannabinoids. **Psychopharmacologia**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 200–210, 1969.

GUO, J.; SHAN, C.; XU, J.; LI, M.; ZHAO, J.; CHENG, W. New Insights into TRP Ion Channels in Stem Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 14, p. 7766, 2022.

HAJEER, A. H.; HUTCHINSON, I. V. *TNF- α* gene polymorphism: Clinical and biological implications. **Microscopy Research and Technique**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 216–228, 2000.

HÁJOS, N.; KATONA, I.; NAIEM, S. S.; MACKIE, K.; LEDENT, C.; MODY, I.; FREUND, T. F. Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. **European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 3239–3249, 2000.

HAMANOUE, M.; TAKEMOTO, N.; MATSUMOTO, K.; NAKAMURA, T.; NAKAJIMA, K.; KOHSAKA, S. Neurotrophic effect of hepatocyte growth factor on central nervous system neurons *in vitro*. **Journal of Neuroscience Research**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 554–564, 1996.

HAN, D.; LI, X.; FAN, W.-S.; CHEN, J.-W.; GOU, T.-T.; SU, T.; FAN, M.-M.; XU, M.-Q.; WANG, Y.-B.; MA, S.; QIU, Y.; CAO, F. Activation of cannabinoid receptor type II by AM1241 protects adipose-derived mesenchymal stem cells from oxidative damage and enhances their therapeutic efficacy in myocardial infarction mice *via* Stat3 activation. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 39, p. 64853–64866, 2017.

HANSEN, K. B.; ROSENKILDE, M. M.; KNOP, F. K.; WELLNER, N.; DIEP, T. A.; REHFELD, J. F.; ANDERSEN, U. B.; HOLST, J. J.; HANSEN, H. S. 2-Oleoyl Glycerol Is a GPR119 Agonist and Signals GLP-1 Release in Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 96, n. 9, p. E1409–E1417, 2011.

HAZRATI, A.; MALEKPOUR, K.; KHORRAMDELAZAD, H.; RAJAEI, S.; HASHEMI, S. M. Therapeutic and immunomodulatory potentials of mesenchymal stromal/stem cells and immune checkpoints related molecules. **Biomarker Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 35, 2024.

HELLMANN, J.; TANG, Y.; ZHANG, M. J.; HAI, T.; BHATNAGAR, A.; SRIVASTAVA, S.; SPITE, M. Atf3 negatively regulates Ptgs2/Cox2 expression during acute inflammation. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, [s. l.], v. 116–117, p. 49–56, 2015.

HENSHAW, F. R.; DEWSBURY, L. S.; LIM, C. K.; STEINER, G. Z. The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of *In vivo* Studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 177–195, 2021.

HERKENHAM, M.; LYNN, A. B.; LITTLE, M. D.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S.; DE COSTA, B. R.; RICE, K. C. Cannabinoid receptor localization in brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 87, n. 5, p. 1932–1936, 1990.

HIND, W. H.; ENGLAND, T. J.; O'SULLIVAN, S. E. Cannabidiol protects an *in vitro* model of the blood–brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPAR γ and 5-HT_{1A} receptors. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 173, n. 5, p. 815–825, 2016.

HOSSEINI, M.; YOUSEFIFARD, M.; AZIZNEJAD, H.; NASIRINEZHAD, F. The Effect of Bone Marrow–Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Allodynia and Hyperalgesia in Neuropathic Animals: A Systematic Review with Meta-Analysis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 1537–1544, 2015.

HOURFANE, S.; MECHQOQ, H.; BEKKALI, A. Y.; ROCHA, J. M.; EL AOUD, N. A Comprehensive Review on *Cannabis sativa* Ethnobotany, Phytochemistry, Molecular Docking and Biological Activities. **Plants**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 1245, 2023.

HOWLETT, A. C. The cannabinoid receptors. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, [s. l.], v. 68–69, p. 619–631, 2002.

HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E. CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology. *Em: ADVANCES IN PHARMACOLOGY*. [S. l.]: Elsevier, 2017. v. 80, p. 169–206. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300340>. Acesso em: 16 dez. 2025.

HUANG, H.; ZHANG, J.; LIN, J.; SHI, S. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 48, 2024.

HUBERT, F. M.; LOVE, A. C.; LAN, T.; BONE, H. K.; MOORE, B. S. Recent innovations in cannabinoid chemistry, biology, and biosynthesis. **Current Opinion in Biotechnology**, [s. l.], v. 96, p. 103378, 2025.

HUI, Y.; JIAO, X.; YANG, L.; LU, D.; HAN, Y.; YANG, W.; CAO, Y.; MIAO, Y.; GONG, S.; WEI, M. Indoleamine-2,3-dioxygenase: An important controller in maintaining

mesenchymal stem cell-mediated immunomodulatory homeostasis. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 3404–3418, 2025.

IBEAS BIH, C.; CHEN, T.; NUNN, A. V. W.; BAZELOT, M.; DALLAS, M.; WHALLEY, B. J. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 699–730, 2015.

IBSEN, M. S.; FINLAY, D. B.; PATEL, M.; JAVITCH, J. A.; GLASS, M.; GRIMSEY, N. L. Cannabinoid CB1 and CB2 Receptor-Mediated Arrestin Translocation: Species, Subtype, and Agonist-Dependence. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 10, p. 350, 2019.

ICHIKAWA, J.; INOUE, R. TRPC6 regulates cell cycle progression by modulating membrane potential in bone marrow stromal cells. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 171, n. 23, p. 5280–5294, 2014.

IRVING, A.; ABDULRAZZAQ, G.; CHAN, S. L. F.; PENMAN, J.; HARVEY, J.; ALEXANDER, S. P. H. Cannabinoid Receptor-Related Orphan G Protein-Coupled Receptors. *Em: ADVANCES IN PHARMACOLOGY*. [S. l.]: Elsevier, 2017. v. 80, p. 223–247. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300418>. Acesso em: 6 jan. 2026.

IRVING, A. J.; RAE, M. G.; COUTTS, A. A. Cannabinoids on the Brain. **The Scientific World JOURNAL**, [s. l.], v. 2, p. 632–648, 2002.

JÁRAI, Z.; WAGNER, J. A.; VARGA, K.; LAKE, K. D.; COMPTON, D. R.; MARTIN, B. R.; ZIMMER, A. M.; BONNER, T. I.; BUCKLEY, N. E.; MEZEY, E.; RAZDAN, R. K.; ZIMMER, A.; KUNOS, G. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 96, n. 24, p. 14136–14141, 1999.

JOSHI, J. M.; VERMA, S.; UPADHYA, R.; BHAT, S.; SEETHARAM, R. N. Inflammatory priming of mesenchymal stromal cells enhances its secretome potential through secretion of anti-inflammatory and ECM modulating factors: Insights into proteomic and functional properties. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 778, p. 152391, 2025.

KANG, J. W.; KANG, K.-S.; KOO, H. C.; PARK, J. R.; CHOI, E. W.; PARK, Y. H. Soluble Factors–Mediated Immunomodulatory Effects of Canine Adipose Tissue–Derived Mesenchymal Stem Cells. **Stem Cells and Development**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 681–694, 2008.

KANO, M.; OHNO-SHOSAKU, T.; HASHIMOTODANI, Y.; UCHIGASHIMA, M.; WATANABE, M. Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 309–380, 2009.

KATONA, I.; SPERLÁGH, B.; MAGLÓCZKY, Z.; SÁNTHA, E.; KÖFALVI, A.; CZIRJÁK, S.; MACKIE, K.; VIZI, E. S.; FREUND, T. F. GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. **Neuroscience**, [s. l.], v. 100, n. 4, p. 797–804, 2000.

KE, J.; YANG, Y.; CHE, Q.; JIANG, F.; WANG, H.; CHEN, Z.; ZHU, M.; TONG, H.; ZHANG, H.; YAN, X.; WANG, X.; WANG, F.; LIU, Y.; DAI, C.; WAN, X. Prostaglandin E2 (PGE2) promotes proliferation and invasion by enhancing SUMO-1 activity via EP4 receptor in endometrial cancer. **Tumor Biology**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 12203–12211, 2016.

KITDUMRONGTHUM, S.; TRACHOOTHAM, D. An Individuality of Response to Cannabinoids: Challenges in Safety and Efficacy of Cannabis Products. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 2791, 2023.

KOHNO, M.; HASEGAWA, H.; INOUE, A.; MURAOKA, M.; MIYAZAKI, T.; OKA, K.; YASUKAWA, M. Identification of N-arachidonylglycine as the endogenous ligand for orphan G-protein-coupled receptor GPR18. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 347, n. 3, p. 827–832, 2006.

KOWALCZUK, A.; MARYCZ, K.; KORNICKA-GARBOWSKA, K.; KORNICKA, J.; BUJALSKA-ZADROŻNY, M.; GROBORZ, S. Cannabidiol (CBD) Protects Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (ASCs) against Endoplasmic Reticulum Stress Development and Its Complications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 19, n. 17, p. 10864, 2022.

KRAMPERA, M. Mesenchymal stromal cell ‘licensing’: a multistep process. **Leukemia**, [s. l.], v. 25, n. 9, p. 1408–1414, 2011.

KUANG, P.-P.; LIU, X.-Q.; LI, C.-G.; HE, B.-X.; XIE, Y.-C.; WU, Z.-C.; LI, C.-L.; DENG, X.-H.; FU, Q.-L. Mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-10 prevent allergic airway inflammation. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 369, 2023.

LALU, M. M.; SULLIVAN, K. J.; MEI, S. H.; MOHER, D.; STRAUS, A.; FERGUSON, D. A.; STEWART, D. J.; JAZI, M.; MACLEOD, M.; WINSTON, B.; MARSHALL, J.; HUTTON, B.; WALLEY, K. R.; MCINTYRE, L.; ON BEHALF OF THE CANADIAN CRITICAL CARE TRANSLATIONAL BIOLOGY GROUP. Evaluating mesenchymal stem cell therapy for sepsis with preclinical meta-analyses prior to initiating a first-in-human trial. **eLife**, [s. l.], v. 5, p. e17850, 2016.

LAPRAIRIE, R. B.; BAGHER, A. M.; KELLY, M. E. M.; DENOVAR-WRIGHT, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB₁ receptor. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 172, n. 20, p. 4790–4805, 2015.

LAPRAIRIE, R. B.; BAGHER, A. M.; KELLY, M. E. M.; DUPRÉ, D. J.; DENOVAR-WRIGHT, E. M. Type 1 Cannabinoid Receptor Ligands Display Functional

Selectivity in a Cell Culture Model of Striatal Medium Spiny Projection Neurons. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 289, n. 36, p. 24845–24862, 2014.

LAUFFER, L. M.; IAKOUBOV, R.; BRUBAKER, P. L. GPR119 Is Essential for Oleoylethanolamide-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion From the Intestinal Enteroendocrine L-Cell. **Diabetes**, [s. l.], v. 58, n. 5, p. 1058–1066, 2009.

LAWLEY, S.; GREEN, A.; JOHNSON, C.; BURTON, M. D. Interspecies differences in the expression of cannabinoid receptors at the tissue and cellular levels. **Neural Regeneration Research**, [s. l.], 2025. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.4103/NRR.NRR-D-25-00806>. Acesso em: 17 dez. 2025.

LI, L.; FENG, J.; SUN, L.; XUAN, Y.; WEN, L.; LI, Y.; YANG, S.; ZHU, B.; TIAN, X.; LI, S.; ZHAO, L.; DANG, R.; JIAO, T.; ZHANG, H.; WEN, N. Cannabidiol Promotes Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Inflammatory Microenvironment via the CB2-dependent p38 MAPK Signaling Pathway. **International Journal of Stem Cells**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 405–414, 2022.

LI, W.; LIU, Q.; SHI, J.; XU, X.; XU, J. The role of *TNF-α* in the fate regulation and functional reprogramming of mesenchymal stem cells in an inflammatory microenvironment. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 14, p. 1074863, 2023.

LIANG, X.; DING, Y.; ZHANG, Y.; TSE, H.-F.; LIAN, Q. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy: Current Status and Perspectives. **Cell Transplantation**, [s. l.], v. 23, n. 9, p. 1045–1059, 2014.

LIN, J.; RUAN, D.; HU, Q.; CAO, X.; ZHOU, W.; HU, S. Low dose IFN γ remodels enhancer landscape to potentiate mesenchymal stromal cell activation. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 676, 2025.

LIU, X.-S.; LI, J.-F.; WANG, S.-S.; WANG, Y.-T.; ZHANG, Y.-Z.; YIN, H.-L.; GENG, S.; GONG, H.-C.; HAN, B.; WANG, Y.-L. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infected with Adenovirus Expressing *HGF* Promote Regeneration of Damaged Neuron Cells in a Parkinson's Disease Model. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2014, p. 1–7, 2014.

LIU, J.; WANG, L.; HARVEY-WHITE, J.; OSEI-HYIAMAN, D.; RAZDAN, R.; GONG, Q.; CHAN, A. C.; ZHOU, Z.; HUANG, B. X.; KIM, H.-Y.; KUNOS, G. A biosynthetic pathway for anandamide. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 103, n. 36, p. 13345–13350, 2006.

LO SICCO, C.; REVERBERI, D.; BALBI, C.; ULIVI, V.; PRINCIPI, E.; PASCUCCHI, L.; BECHERINI, P.; BOSCO, M. C.; VARESIO, L.; FRANZIN, C.; POZZOBON, M.; CANCEDDA, R.; TASSO, R. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Mediators of Anti-Inflammatory Effects: Endorsement of Macrophage Polarization. **Stem Cells Translational Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 1018–1028, 2017.

LO VERME, J.; FU, J.; ASTARITA, G.; LA RANA, G.; RUSSO, R.; CALIGNANO, A.; PIOMELLI, D. The Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Mediates the Anti-Inflammatory Actions of Palmitoylethanolamide. **Molecular Pharmacology**, [s. l.], v. 67, n. 1, p. 15–19, 2005.

LÓPEZ-GARCÍA, L.; CASTRO-MANRREZA, M. E. *TNF- α* and *IFN- γ* Participate in Improving the Immunoregulatory Capacity of Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Importance of Cell–Cell Contact and Extracellular Vesicles. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 17, p. 9531, 2021.

LU, W.; QU, J.; YAN, L.; TANG, X.; WANG, X.; YE, A.; ZOU, Z.; LI, L.; YE, J.; ZHOU, L. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 301, 2023.

LÜDER, E.; RAMER, R.; PETERS, K.; HINZ, B. Decisive role of P42/44 mitogen-activated protein kinase in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced migration of human mesenchymal stem cells. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 62, p. 105984–105994, 2017.

LUTZ, B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 207–222, 2020.

MAAYAH, Z. H.; TAKAHARA, S.; FERDAOUSI, M.; DYCK, J. R. B. The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1866, n. 7, p. 165771, 2020.

MACKIE, K. Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do. **Journal of Neuroendocrinology**, [s. l.], v. 20, n. s1, p. 10–14, 2008.

MAIOLI, C.; MATTOTEIA, D.; AMIN, H. I. M.; MINASSI, A.; CAPRIOGLIO, D. Cannabinol: History, Syntheses, and Biological Profile of the Greatest “Minor” Cannabinoid. **Plants**, [s. l.], v. 11, n. 21, p. 2896, 2022.

MATSUMOTO, K.; FUNAKOSHI, H.; TAKAHASHI, H.; SAKAI, K. *HGF–Met* Pathway in Regeneration and Drug Discovery. **Biomedicines**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 275–300, 2014.

MCPARTLAND, J. M.; AGRAVAL, J.; GLEESON, D.; HEASMAN, K.; GLASS, M. Cannabinoid receptors in invertebrates. **Journal of Evolutionary Biology**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 366–373, 2006.

MECHOULAM, R.; PETERS, M.; MURILLO-RODRIGUEZ, E.; HANUŠ, L. O. Cannabidiol – Recent Advances. **Chemistry & Biodiversity**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 1678–1692, 2007.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 2073–2078, 1963.

MENG, X.; LI, J.; YU, M.; YANG, J.; ZHENG, M.; ZHANG, J.; SUN, C.; LIANG, H.; LIU, L. Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing *IL-10* attenuates cardiac impairments in rats with myocardial infarction. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 233, n. 1, p. 587–595, 2018.

MICHAELI, I.; LASSMAN, S.; HALPERT, G.; JACOB, G.; AMITAL, H. Exploring therapeutic potential of Cannabis based therapy in autoimmune and rheumatic disorders. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 103925, 2025.

MORATA-TARIFA, C.; MACÍAS-SÁNCHEZ, M. D. M.; GUTIÉRREZ-PIZARRAYA, A.; SANCHEZ-PERNAUTE, R. Mesenchymal stromal cells for the prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease—a meta-analysis. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 64, 2020.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, [s. l.], v. 365, n. 6441, p. 61–65, 1993.

MURATAEVA, N.; STRAIKER, A.; MACKIE, K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 171, n. 6, p. 1379–1391, 2014.

NAM, J.-H.; MOON, J. H.; CHOI, B.; KANG, G.-H.; PARK, Y.; PARK, S.-Y.; KO, T.-H.; SHIN, D.; JUNG, Y.; KIM, S.-N.; CHO, Y.-K.; JEON, M.-S. IFN- α and vitamin B6-induced galectin-9 promotes the immunomodulatory function of human clonal mesenchymal stem cells. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 270, 2025.

NERNPERMPISOOTH, N.; SARRE, C.; BARRERE, C.; CONTRERAS, R.; LUZ-CRAWFORD, P.; TEJEDOR, G.; VINCENT, A.; PIOT, C.; KUMPHUNE, S.; NARGEOT, J.; JORGENSEN, C.; BARRÈRE-LEMAIRE, S.; DJOUAD, F. PPAR β/δ Is Required for Mesenchymal Stem Cell Cardioprotective Effects Independently of Their Anti-inflammatory Properties in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [s. l.], v. 8, p. 681002, 2021.

NICKEL, W.; RABOUILLE, C. Mechanisms of regulated unconventional protein secretion. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 148–155, 2009.

OKA, S.; NAKAJIMA, K.; YAMASHITA, A.; KISHIMOTO, S.; SUGIURA, T. Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 362, n. 4, p. 928–934, 2007.

PALASZ, E.; WYSOCKA, A.; GASIOROWSKA, A.; CHALIMONIUK, M.; NIEWIADOMSKI, W.; NIEWIADOMSKA, G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 1170, 2020.

PAMPLONA, F. A.; DA SILVA, L. R.; COAN, A. C. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 9, p. 759, 2018.

PAN, X.; LI, X.; ZHANG, L.; WU, F.; ZHANG, Q.; XU, S.; SHEN, C.; LIANG, J.; PAN, R. Umbilical cord mesenchymal stem cells relieve osteoarthritis in rats through immunoregulation and inhibition of chondrocyte apoptosis. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 14975, 2023.

PANDAMOOZ, S.; GHASEMIAN, M.; JAMALI, Z.; HASSANPOUR, M.; MOKHTARI, M. J.; ZARE, S.; DIANATPOUR, M.; SHIRAZI, M. R. J.; SALEHI, M. S. Preconditioning enhances neurotrophic factor expression in rat bone marrow mesenchymal stem cells for neuroregenerative applications. **Anatomy & Cell Biology**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 284–293, 2025.

PENDSE, S.; KALE, V.; VAIDYA, A. Microvesicles secreted by CoCl₂-primed mesenchymal stromal cells boost the functionality of hematopoietic stem cells cultured with them. **Annals of Hematology**, [s. l.], v. 104, n. 10, p. 5389–5402, 2025.

PERINO, V. S.; FERREIRA, L. V. D. O.; KAMURA, B. D. C.; CHIMENES, N. D.; OLBERA, A. V. G.; PEREIRA, T. T.; BRAZ, A. M. M.; GOLIM, M. D. A.; CARVALHO, M. D.; AMORIM, R. M. Priming Canine Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells with CBD-Rich Cannabis Extract Modulates Neurotrophic Factors Expression Profile. **Veterinary Sciences**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 926, 2025.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 147, n. S1, 2006. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0706406>. Acesso em: 6 jan. 2026.

PERTWEE, R. G. GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan?. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 152, n. 7, p. 984–986, 2007.

PERTWEE, R. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: D9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and D9-tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], 2008.

PERTWEE, R. G.; HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E.; ALEXANDER, S. P. H.; DI MARZO, V.; ELPHICK, M. R.; GREASLEY, P. J.; HANSEN, H. S.; KUNOS, G.; MACKIE, K.; MECHOULAM, R.; ROSS, R. A. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 588–631, 2010.

PESERICO, A.; BARBONI, B.; RUSSO, V.; NARDINOCCHI, D.; TURRIANI, M.; CIMINI, C.; BERNABÒ, N.; PAROLINI, O.; SILINI, A. R.; ANTONUCCI, I.; STUPPIA, L.; BERARDINELLI, P.; FALANGA, I.; PERRUZZA, D.; VALBONETTI, L.; MAURO,

A. AEC and AFMSC Transplantation Preserves Fertility of Experimentally Induced Rat Varicocele by Expressing Differential Regenerative Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 10, p. 8737, 2023.

PETROCELLI, G.; PAMPANELLA, L.; ABRUZZO, P. M.; CRUCIANI, S.; VENTURA, C.; CANAIDER, S.; FACCHIN, F. Cannabidiol as Modulator of Spontaneous Adipogenesis in Human Adipose-Derived Stem Cells. **Molecules**, [s. l.], v. 30, n. 11, p. 2367, 2025.

PLAZA-MENACHO, I.; MORANDI, A.; ROBERTSON, D.; PANCHOLI, S.; DRURY, S.; DOWSETT, M.; MARTIN, L.-A.; ISACKE, C. M. Targeting the receptor tyrosine kinase RET sensitizes breast cancer cells to tamoxifen treatment and reveals a role for RET in endocrine resistance. **Oncogene**, [s. l.], v. 29, n. 33, p. 4648–4657, 2010.

PLUM, M.; BEIER, J. P.; RUHL, T. A chronic low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (3 mg / kg / 21 d) reorganizes the disturbed wound healing process and accelerates wound closure in old female mice. **Experimental Gerontology**, [s. l.], v. 208, p. 112832, 2025.

POPOVA, N. K.; ILCHIBAEVA, T. V.; NAUMENKO, V. S. Neurotrophic factors (BDNF and *GDNF*) and the serotonergic system of the brain. **Biochemistry (Moscow)**, [s. l.], v. 82, n. 3, p. 308–317, 2017.

QIN, C.; LU, Y.; WANG, K.; BAI, L.; SHI, G.; HUANG, Y.; LI, Y. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells improves cognitive deficits and alleviates neuropathology in animal models of Alzheimer's disease: a meta-analytic review on potential mechanisms. **Translational Neurodegeneration**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 20, 2020.

RAJEEV KUMAR, S.; KAI HE, K.; LOKANATHAN, Y.; GAURAV, A.; YUSOFF, K.; MACEDO, M. F.; BHASSU, S. How artificial intelligence can enable personalized mesenchymal stem cell-based therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 16, p. 1654117, 2025.

RATHOD, S. S.; AGRAWAL, Y. O.; NAKHATE, K. T.; MEERAN, M. F. N.; OJHA, S.; GOYAL, S. N. Neuroinflammation in the Central Nervous System: Exploring the Evolving Influence of Endocannabinoid System. **Biomedicines**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 2642, 2023.

RHEE, M.-H.; VOGEL, Z.; BARG, J.; BAYEWITCH, M.; LEVY, R.; HANUŠ, L.; BREUER, A.; MECHOULAM, R. Cannabinol Derivatives: Binding to Cannabinoid Receptors and Inhibition of Adenylylcyclase. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 40, n. 20, p. 3228–3233, 1997.

RIECKE, J.; JOHNS, K. M.; CAI, C.; VAHIDY, F. S.; PARSHA, K.; FURR-STIMMING, E.; SCHIESS, M.; SAVITZ, S. I. A Meta-Analysis of Mesenchymal Stem

Cells in Animal Models of Parkinson's Disease. **Stem Cells and Development**, [s. l.], v. 24, n. 18, p. 2082–2090, 2015.

ROCK, E. M.; KOPSTICK, R. L.; LIMEBEER, C. L.; PARKER, L. A. Tetrahydrocannabinolic acid reduces nausea-induced conditioned gaping in rats and vomiting in *Suncus murinus*. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 170, n. 3, p. 641–648, 2013.

RODRÍGUEZ MESA, X. M.; MORENO VERGARA, A. F.; CONTRERAS BOLAÑOS, L. A.; GUEVARA MORIONES, N.; MEJÍA PIÑEROS, A. L.; SANTANDER GONZÁLEZ, S. P. Therapeutic Prospects of Cannabinoids in the Immunomodulation of Prevalent Autoimmune Diseases. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 196–210, 2021.

ROSS-MUNRO, E.; ISIKGEL, E.; FLEISS, B. Evaluation of the Efficacy of a Full-Spectrum Low-THC Cannabis Plant Extract Using *In vitro* Models of Inflammation and Excitotoxicity. **Biomolecules**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 1434, 2024.

ROUZER, C. A.; MARNETT, L. J. Endocannabinoid Oxygenation by Cyclooxygenases, Lipoxygenases, and Cytochromes P450: Cross-Talk between the Eicosanoid and Endocannabinoid Signaling Pathways. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 111, n. 10, p. 5899–5921, 2011.

RUHL, T.; CORSTEN, C.; BEIER, J. P.; KIM, B.-S. The immunosuppressive effect of the endocannabinoid system on the inflammatory phenotypes of macrophages and mesenchymal stromal cells: a comparative study. **Pharmacological Reports**, [s. l.], v. 73, n. 1, p. 143–153, 2021a.

RUHL, T.; KIM, B.-S.; BEIER, J. P. Cannabidiol restores differentiation capacity of LPS exposed adipose tissue mesenchymal stromal cells. **Experimental Cell Research**, [s. l.], v. 370, n. 2, p. 653–662, 2018.

RUHL, T.; LIPPOLD, E. F.; CHRISTER, T.; SCHAEFER, B.; KIM, B.-S.; BEIER, J. P. Genetic deletion of the cannabinoid receptors CB1 and CB2 enhances inflammation with diverging effects on skin wound healing in mice. **Life Sciences**, [s. l.], v. 285, p. 120018, 2021b.

RUSSO, E. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, [s. l.], v. Volume 4, p. 245–259, 2008.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 163, n. 7, p. 1344–1364, 2011.

RUSSO, E. B. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. **Frontiers in Plant Science**, [s. l.], v. 9, p. 1969, 2019.

RUSSO, E. B.; MARCU, J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Em: ADVANCES IN PHARMACOLOGY*. [S. l.]: Elsevier, 2017a. v. 80, p. 67–134. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300273>. Acesso em: 6 jan. 2026.

RUSSO, E. B.; MARCU, J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Em: ADVANCES IN PHARMACOLOGY*. [S. l.]: Elsevier, 2017b. v. 80, p. 67–134. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300273>. Acesso em: 19 mar. 2024.

RUTZ, S.; OUYANG, W. Regulation of Interleukin-10 Expression. *Em: MA, Xiaojing (org.). Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2016. (Advances in Experimental Medicine and Biology). v. 941, p. 89–116. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-94-024-0921-5_5. Acesso em: 8 jan. 2026.

SAKAMOTO, Y.; INOUE, H.; KAWAKAMI, S.; MIYAWAKI, K.; MIYAMOTO, T.; MIZUTA, K.; ITAKURA, M. Expression and distribution of Gpr119 in the pancreatic islets of mice and rats: Predominant localization in pancreatic polypeptide-secreting PP-cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 351, n. 2, p. 474–480, 2006.

SAMPSON, P. B. Phytocannabinoid Pharmacology: Medicinal Properties of *Cannabis sativa* Constituents Aside from the “Big Two”. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 84, n. 1, p. 142–160, 2021.

SCHMUHL, E.; RAMER, R.; SALAMON, A.; PETERS, K.; HINZ, B. Increase of mesenchymal stem cell migration by cannabidiol via activation of p42/44 MAPK. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 87, n. 3, p. 489–501, 2014.

SCUTT, A.; WILLIAMSON, E. M. Cannabinoids Stimulate Fibroblastic Colony Formation by Bone Marrow Cells Indirectly via CB2 Receptors. **Calcified Tissue International**, [s. l.], v. 80, n. 1, p. 50–59, 2007.

SEPULVEDA, D. E.; VRANA, K. E.; KELLOGG, J. J.; BISANZ, J. E.; DESAI, D.; GRAZIANE, N. M.; RAUP-KONSAVAGE, W. M. The Potential of Cannabichromene (CBC) as a Therapeutic Agent. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 391, n. 2, p. 206–213, 2024.

SHANG, Z.; WANYAN, P.; WANG, M.; ZHANG, B.; CUI, X.; WANG, X. Stem cell-derived exosomes for traumatic spinal cord injury: a systematic review and network meta-analysis based on a rat model. **Cytotherapy**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 1–10, 2024.

SHARMA, P.; DAKSH, R.; KHANNA, S.; MUDGAL, J.; LEWIS, S. A.; ARORA, D.; NAMPOOTHIRI, M. Microglial cannabinoid receptor 2 and epigenetic regulation:

Implications for the treatment of depression. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 995, p. 177422, 2025.

SHEN, Z.; TANG, X.; ZHANG, Y.; JIA, Y.; GUO, Xin; GUO, Xiaosu; BAO, J.; XIE, X.; XING, Y.; XING, J.; TIAN, S. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapies for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Stem Cells Translational Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 886–897, 2024.

SHINJYO, N.; DI MARZO, V. The effect of cannabichromene on adult neural stem/progenitor cells. **Neurochemistry International**, [s. l.], v. 63, n. 5, p. 432–437, 2013.

SILVER, R. J. The Endocannabinoid System of Animals. **Animals**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 686, 2019.

SIMARD, M.; ARCHAMBAULT, A.-S.; LAVOIE, J.-P. C.; DUMAIS, É.; DI MARZO, V.; FLAMAND, N. Biosynthesis and metabolism of endocannabinoids and their congeners from the monoacylglycerol and N-acyl-ethanolamine families. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 205, p. 115261, 2022.

SOGA, T.; OHISHI, T.; MATSUI, T.; SAITO, T.; MATSUMOTO, M.; TAKASAKI, J.; MATSUMOTO, S.; KAMOHARA, M.; HIYAMA, H.; YOSHIDA, S.; MOMOSE, K.; UEDA, Y.; MATSUSHIME, H.; KOBORI, M.; FURUICHI, K. Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 326, n. 4, p. 744–751, 2005.

STEELS, Elizabeth; VENKATESH, R.; STEELS, Eleanor; VITETTA, G.; VITETTA, L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 475–485, 2019.

STEMPEL, A. V.; STUMPF, A.; ZHANG, H.-Y.; ÖZDOĞAN, T.; PANNASCH, U.; THEIS, A.-K.; OTTE, D.-M.; WOJTALLA, A.; RÁCZ, I.; PONOMARENKO, A.; XI, Z.-X.; ZIMMER, A.; SCHMITZ, D. Cannabinoid Type 2 Receptors Mediate a Cell Type-Specific Plasticity in the Hippocampus. **Neuron**, [s. l.], v. 90, n. 4, p. 795–809, 2016.

SU, J.; CHEN, X.; HUANG, Y.; LI, W.; LI, J.; CAO, K.; CAO, G.; ZHANG, L.; LI, F.; ROBERTS, A. I.; KANG, H.; YU, P.; REN, G.; JI, W.; WANG, Y.; SHI, Y. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. **Cell Death & Differentiation**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 388–396, 2014.

SUHANDI, C.; MOHAMMED, A. F. A.; WILAR, G.; EL-RAYYES, A.; WATHONI, N. Effectiveness of Mesenchymal Stem Cell Secretome on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-analysis. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 1053–1062, 2023.

SWAIN, H. N.; BOYCE, P. D.; BROMET, B. A.; BAROZINKSY, K.; HANCE, L.; SHIELDS, D.; OLBRICHT, G. R.; SEMON, J. A. Mesenchymal stem cells in autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis of pre-clinical studies. **Biochimie**, [s. l.], v. 223, p. 54–73, 2024.

TAKEDA, S.; MISAWA, K.; YAMAMOTO, I.; WATANABE, K. Cannabidiolic Acid as a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitory Component in Cannabis. **Drug Metabolism and Disposition**, [s. l.], v. 36, n. 9, p. 1917–1921, 2008.

TAN, S. H. S.; KWAN, Y. T.; NEO, W. J.; CHONG, J. Y.; KUEK, T. Y. J.; SEE, J. Z. F.; WONG, K. L.; TOH, W. S.; HUI, J. H. P. Intra-articular Injections of Mesenchymal Stem Cells Without Adjuvant Therapies for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. **The American Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 11, p. 3113–3124, 2021.

THOMAS, D. D.; HEINECKE, J. L.; RIDNOUR, L. A.; CHENG, R. Y.; KESARWALA, A. H.; SWITZER, C. H.; MCVICAR, D. W.; ROBERTS, D. D.; GLYNN, S.; FUKUTO, J. M.; WINK, D. A.; MIRANDA, K. M. Signaling and stress: The redox landscape in NOS2 biology. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 87, p. 204–225, 2015.

TIAN, X.; QU, Z.; CAO, Y.; ZHANG, B. Relative efficacy and safety of mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 15, p. 1366297, 2024.

TREVIZANI, M.; LEAL, L. L.; RETTORE, J. V. P.; MACEDO, G. C.; ALVES, C. C. D. S.; CASTRO, S. B. R. D.; CARMO, A. M. R. D.; SILVA, S. A. D.; MARANDUBA, C. M. D. C.; SILVA, F. D. S. Tumor necrosis factor α , and agonist and antagonists of cannabinoid receptor type 1 and type 2 alter the immunophenotype of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **einstein (São Paulo)**, [s. l.], v. 21, p. eAO0405, 2023.

TWITCHELL, W.; BROWN, S.; MACKIE, K. Cannabinoids Inhibit N- and P/Q-Type Calcium Channels in Cultured Rat Hippocampal Neurons. **Journal of Neurophysiology**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 43–50, 1997.

VAN DEN BOS, J.; OUAAMARI, Y. E.; WOUTERS, K.; COOLS, N.; WENS, I. Are Cell-Based Therapies Safe and Effective in the Treatment of Neurodegenerative Diseases? A Systematic Review with Meta-Analysis. **Biomolecules**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 340, 2022.

VAN VLIET, C.; THOMAS, E. C.; MERINO-TRIGO, A.; TEASDALE, R. D.; GLEESON, P. A. Intracellular sorting and transport of proteins. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, [s. l.], v. 83, n. 1, p. 1–45, 2003.

WANG, Y.; DING, Y.; GUO, C. Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Spinal Cord Injury in Rat Models: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Cell Transplantation**, [s. l.], v. 33, p. 09636897241262992, 2024.

WANG, S.-S.; JIA, J.; WANG, Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Suppresses iNOS Expression and Ameliorates Neural Impairment in Alzheimer's Disease Mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], v. 61, n. 3, p. 1005–1013, 2018.

WANG, J.; LUO, F.; SUO, Y.; ZHENG, Y.; CHEN, K.; YOU, D.; LIU, Y. Safety, efficacy and biomarkers analysis of mesenchymal stromal cells therapy in ARDS: a systematic review and meta-analysis based on phase I and II RCTs. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 275, 2022.

WANG, Li; ZHANG, H.; GUAN, L.; ZHAO, S.; GU, Z.; WEI, H.; GAO, Z.; WANG, F.; YANG, N.; LUO, L.; LI, Y.; WANG, Lili; LIU, D.; GAO, C. Mesenchymal stem cells provide prophylaxis against acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis of animal models. **Oncotarget**, [s. l.], v. 7, n. 38, p. 61764–61774, 2016.

WEI, Y.; WANG, Yanfang; WANG, Yutong; BAI, L. Transient Receptor Potential Vanilloid 5 Mediates Ca²⁺ Influx and Inhibits Chondrocyte Autophagy in a Rat Osteoarthritis Model. **Cellular Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 319–332, 2017.

WHYTE, L. S.; RYBERG, E.; SIMS, N. A.; RIDGE, S. A.; MACKIE, K.; GREASLEY, P. J.; ROSS, R. A.; ROGERS, M. J. The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function *in vitro* and bone mass *in vivo*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 106, n. 38, p. 16511–16516, 2009.

WILKINSON, J. D.; WILLIAMSON, E. M. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. **Journal of Dermatological Science**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 87–92, 2007.

WILSON, R. S.; MAY, E. L. Analgesic properties of the tetrahydrocannabinols, their metabolites, and analogs. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 700–703, 1975.

WÓJCIK, P.; GĘGOTEK, A.; ŽARKOVIĆ, N.; SKRZYDLEWSKA, E. Oxidative Stress and Lipid Mediators Modulate Immune Cell Functions in Autoimmune Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 723, 2021.

WOLLANK, Y.; RAMER, R.; IVANOV, I.; SALAMON, A.; PETERS, K.; HINZ, B. Inhibition of *FAAH* confers increased stem cell migration via PPAR α . **Journal of Lipid Research**, [s. l.], v. 56, n. 10, p. 1947–1960, 2015.

WONG, R. S. Y.; TAN, E. W.; GOH, B. H. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies: Challenges and Enhancement Strategies. **Cell Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12013-025-01895-z>. Acesso em: 7 jan. 2026.

WOOD, T. B.; SPIVEY, W. T. N.; EASTERFIELD, T. H. III.—Cannabinol. Part I. **J. Chem. Soc., Trans.**, [s. l.], v. 75, n. 0, p. 20–36, 1899.

XIE, J.; XIAO, D.; XU, Y.; ZHAO, J.; JIANG, L.; HU, X.; ZHANG, Y.; YU, L. *Up-regulation* of immunomodulatory effects of mouse bone-marrow derived mesenchymal stem cells by tetrahydrocannabinol pre-treatment involving cannabinoid receptor CB2. **Oncotarget**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 6436–6447, 2016.

YAN, W.; CAO, Y.; YANG, H.; HAN, N.; ZHU, X.; FAN, Z.; DU, J.; ZHANG, F. CB1 enhanced the osteo/dentinogenic differentiation ability of periodontal ligament stem cells via p38 MAPK and JNK in an inflammatory environment. **Cell Proliferation**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. e12691, 2019.

YAN, C.; HU, M.; DAI, R. Safety and efficacy of mesenchymal stem cells in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Immunity, Inflammation and Disease**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. e1000, 2023.

YANG, Z.; LIU, D.; GUAN, R.; LI, X.; WANG, Y.; SHENG, B. Potential genes and pathways associated with heterotopic ossification derived from analyses of gene expression profiles. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 499, 2021.

YANG, Y.; MACLEOD, M.; PAN, J.; LAGISZ, M.; NAKAGAWA, S. Advanced methods and implementations for the meta-analyses of animal models: Current practices and future recommendations. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 146, p. 105016, 2023.

YEROFEYEVA, A. V.; PINCHUK, S. V.; RJABCEVA, S. N.; MOLCHANOVA, A. Y. The role of cannabinoid CB1 receptors in the antinociceptive and reparative actions of mesenchymal stem cells in rats with peripheral neuropathic pain. **Ibrain**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 245–257, 2023.

ZAGOŽEN, M.; ČERENAK, A.; KREFT, S. Cannabigerol and cannabichromene in *Cannabis sativa* L. **Acta Pharmaceutica**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 355–364, 2021.

ZENG, L.; LIU, C.; WU, Y.; LIU, S.; ZHENG, Y.; HAO, W.; WANG, D.; SUN, L. Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell transplantation in the treatment of autoimmune and rheumatic immune diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 65, 2025.

ZENG, W.; WANG, Y.; GAO, R.; WEN, H.; YU, M. Unlocking the Reverse Targeting Mechanisms of Cannabidiol: Unveiling New Therapeutic Avenues. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 67, n. 16, p. 14574–14585, 2024.

ZHANG, X.; GUO, Y.; FANG, K.; HUANG, X.; LAN, D.; WANG, M.; JIA, L.; JI, X.; MENG, R.; ZHOU, D. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived

extracellular vesicles in ischemic stroke: A meta-analysis of preclinical studies. **Brain Research Bulletin**, [s. l.], v. 221, p. 111219, 2025.

ZHANG, M.; MA, Y.; YE, X.; ZHANG, N.; PAN, L.; WANG, B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 261, 2023.

ZHANG, M.; SHI, X.; WU, J.; WANG, Y.; LIN, J.; ZHAO, Y.; LI, H.; REN, M.; HU, R.; LIU, F.; DENG, H. CoCl₂ induced hypoxia enhances osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells through cannabinoid receptor 2. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 108, p. 104525, 2019.

ZHANG, J.; ZHAO, B.; WEI, W.; WANG, D.; WANG, H.; ZHANG, A.; TAO, C.; LI, X.; LI, Q.; JIN, P. Prospective, Randomized, and Controlled Study of a Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Injection for Treating Diabetic Foot Ulcers. **Journal of Visualized Experiments**, [s. l.], n. 193, p. 65045, 2023.

ZHAO, B.; HU, M.; WU, H.; REN, C.; CHEN, J.; ZHANG, X.; CUI, S. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ and its related pathway in bone marrow mesenchymal stem cell differentiation co-cultured with mechanically stretched ligament fibroblasts. **International Journal of Molecular Medicine**, [s. l.], 2018. Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2018.3578>. Acesso em: 2 jan. 2026.

ZHOU, Q.; YUAN, M.; QIU, W.; CAO, W.; XU, R. Preclinical studies of mesenchymal stem cells transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a systemic review and metaanalysis. **Neurological Sciences**, [s. l.], v. 42, n. 9, p. 3637–3646, 2021.

ZHU, Y.; YANG, H.; XUE, Z.; TANG, H.; CHEN, X.; LIAO, Y. Mesenchymal stem cells-derived small extracellular vesicles and apoptotic extracellular vesicles for wound healing and skin regeneration: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 364, 2025.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 833, 2018.