RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 06/03/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

GIEYSE NOGUEIRA DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS FITOCANABINOIDES THC, CBD E CBG PRODUZIDOS EM SOLO BRASILEIRO NA ATIVIDADE DE DIFERENTES LINHAGENS CELULARES: estudo *in vitro*

2025

GIEYSE NOGUEIRA DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS FITOCANABINOIDES THC, CBD E CBG PRODUZIDOS EM SOLO BRASILEIRO NA ATIVIDADE DE DIFERENTES LINHAGENS CELULARES: estudo *in vitro*

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Patologia e diagnóstico bucal. Linha de pesquisa: Efeitos de métodos e substâncias indutoras de medicamentos sobre a reparação tecidual.

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Bianchi de Moraes

Coorientador: Prof. Dr. Lucas de Paula Ramos

São José dos Campos

2025

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2025]. Disponível em http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Oliveira, Gieyse Nogueira de
Avaliação da influência dos fitocanabinoides THC, CBD e CBG produzidos em solo brasileiro na atividade de diferentes linhagens celulares: estudo in vitro / Gieyse Nogueira de Oliveira. - São José dos Campos : [s.n.], 2025.
61 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2025.
Orientadora: Michelle Bianchi de Moraes
Coorientadora: Lucas de Paula Ramos

1. Cannabis. 2. Fibroblastos. 3. Queratinócitos. 4. Receptores Canabinoides. I. Moraes, Michelle Bianchi de, orient. II. Ramos, Lucas de Paula, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. V. Universidade Estadual Paulista (UNESP). VI. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi e Seção Técnica de Informática, ICMC/USP
com adaptações - STATI, STRAUD e DTI do ICT/UNESP.
Renata Aparecida Couto Martins CRB-8/8376

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A pesquisa avaliou a influência dos fitocanabinoides THC, CBD e CBG, cultivados em solo brasileiro, na atividade de fibroblastos (HFF-1) e queratinócitos (HaCat), destacando potenciais terapêuticos distintos. Os resultados ampliam a compreensão sobre a interação dos fitocanabinoides com sistemas celulares, evidenciando seu potencial no tratamento de condições inflamatórias e regeneração tecidual. Além disso, o estudo aborda a importância de investigar plantas cultivadas no Brasil, considerando as características únicas do solo e clima.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The research evaluated the influence of the phytocannabinoids THC, CBD, and CBG, cultivated in Brazilian soil, on the activity of fibroblasts (HFF-1) and keratinocytes (HaCat), highlighting their distinct therapeutic potentials. The results broaden the understanding of the interaction between phytocannabinoids and cellular systems, demonstrating their potential in the treatment of inflammatory conditions and tissue regeneration. Furthermore, the study emphasizes the importance of investigating plants cultivated in Brazil, considering the country's unique soil and climate characteristics.

BANCA EXAMINADORA

Prof.ª Assist. Michelle Bianchi de Moraes (Orientadora)
Universidade Estadual Paulista (Unesp)
Instituto de Ciência e Tecnologia
Campus de São José dos Campos

Prof.ª Titular Luana Marotta Reis de Vasconcelos
Universidade Estadual Paulista (Unesp)
Instituto de Ciência e Tecnologia
Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Lioney Nobre Cabral
Universidade do Estado do Amazonas (UEA)
Escola Superior de Ciências da Saúde

São José dos Campos, 06 de março de 2025.

AGRADECIMENTOS

Aqueles que tornaram possível este momento...

Hoje, ao olhar para trás, sinto-me abençoada por ter compartilhado essa jornada com pessoas que se tornaram parte da minha família. Acima de tudo, dedico esta conquista a Deus, que me deu a vida, a saúde e a força para perseverar. Sua bênção e orientação foram fundamentais em cada passo do caminho.

Aos meus pais e meus irmãos, dedico minha gratidão por seu amor incondicional e apoio incansável. Vocês são a minha rocha, o meu porto seguro, e o meu maior presente. Sem vocês, nada disso seria possível.

Aos amigos que fiz durante essa jornada, Marilia Nanni, Adriane Xavier, Thaís Xavier, Leticia Grisante e Natália Carvalho, dedico minha amizade e gratidão. Vocês me ensinaram a persistir e a acreditar em mim mesma, mesmo quando o caminho parecia difícil. A crença de vocês em mim foi fundamental para que eu alcançasse meus objetivos, vocês são a minha família escolhida, e me sinto privilegiada por ter vocês ao meu lado.

À Giovanna Yamada, minha gratidão por sua colaboração e dedicação. Você foi uma bênção em minha vida acadêmica, e seu empenho foi essencial para o desenvolver do projeto.

À Michelle Alves, minha gratidão por seu acolhimento, palavras de incentivo e carinho. Você foi um anjo em minha vida, e sua presença me deu forças para continuar quando tudo parecia impossível.

Aos professores do programa, dedico minha gratidão por tudo que me foi ensinado. Vocês foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Em especial, quero agradecer à professora Luanna Marotta e sua equipe de pesquisa, por sua paciência, apoio e dedicação em me ensinar a trabalhar com células. Sua expertise e experiência foram essenciais para o meu desenvolvimento

como pesquisadora, e sinto-me privilegiada por ter tido a oportunidade de aprender com vocês.

À Juliana Lupp, sua contribuição para o projeto foi fundamental! Obrigada por compartilhar seus conhecimentos, algo que você faz com tamanha leveza e maestria.

Agradeço à Associação APEPI por fornecer os óleos essenciais utilizados nesta pesquisa. A contribuição da APEPI foi fundamental para o sucesso deste estudo, e agradeço a generosidade e o apoio da associação.

Por fim, dedico minha gratidão a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o meu sucesso. Esta jornada não teria sido possível sem a ajuda e o apoio de cada um de vocês. Vocês são a razão pela qual eu estou aqui hoje, e eu serei eternamente grata por isso.

RESUMO

Oliveira GN. Avaliação da influência dos fitocanabinóides THC, CBD e CBG produzidos em solo brasileiro na atividade de diferentes linhagens celulares: estudo in vitro [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2025.

O emprego terapêutico da cannabis, via fitocanabinoides, tem sido intensamente estudado, em paralelo às investigações sobre o sistema endocanabinoide e seu potencial farmacoterapêutico. Os fitocanabinoides se destacam em relação aos medicamentos sintéticos à base de cannabis devido ao chamado efeito *entourage*, que é uma sinergia entre seus compostos, que potencializa os efeitos terapêuticos. Presentes na *Cannabis sativa L.*, esses compostos interagem com o sistema endocanabinoide, uma complexa rede de sinais químicos e receptores celulares distribuídos pelo cérebro e pelo corpo humano. Embora existam mais de 100 canabinoides identificados, os mais estudados são ∆9-tetrahidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD) e canabigerol (CBG); entretanto, a maior parte das pesquisas utiliza compostos importados, sem levar em conta as características das plantas cultivadas em solo brasileiro. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a atividade dos fitocanabinoides, produzidos no Brasil, sobre linhagens celulares de fibroblastos e queratinócitos (HFF1 e HaCat). Inicialmente, foi realizada a análise de citotoxicidade e viabilidade celular (Alamar blue e MTT), também foram verificadas, a proteína total e a atividade celular de fibroblastos HFF1 e queratinócitos HaCat em relação ao teste de proliferação celular. As células foram expostas aos óleos medicinais com os canabinoides THC, CBD e CBG, diluídos em diferentes concentrações. Os dados foram analisados utilizando os testes Kruskal-Wallis e o teste de Dunn à posteriori, com nível de significância de 5%. Em fibroblastos HFF-1, THC (PW/6) e CBG (CBG/6) sugerem aumento da proliferação celular ($p < 0,05$), mas CBG reduziu o teor proteico total ($p < 0,001$). Em queratinócitos HaCaT, CBD/7 promoveu maior proliferação e PW/7 manteve boa viabilidade em 144 horas, enquanto CBG em ambas as doses e DMSO-12% reduziram significativamente o conteúdo proteico ($p < 0,0001$). Esses efeitos dose e linhagem-dependentes indicam que o CBD se mostrou promissor, seguido pelo THC. Considerando os dados obtidos, estudos futuros serão necessários para confirmar essas hipóteses e aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos.

Palavras-chave: cannabis; fibroblastos; queratinócitos; receptores canabinoides.

ABSTRACT

Oliveira GN. Evaluation of the Influence of THC, CBD, and CBG Phytocannabinoids Produced in Brazilian Soil on the Activity of Different Cell Lines: An In Vitro Study [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2025.

The therapeutic use of cannabis via phytocannabinoids has been intensively studied, alongside investigations into the endocannabinoid system and its pharmacotherapeutic potential. Phytocannabinoids stand out compared to synthetic cannabis-based medicines due to the so-called entourage effect, a synergy among their compounds that enhances therapeutic outcomes. Present in Cannabis sativa L., these compounds interact with the endocannabinoid system, a complex network of chemical signals and cellular receptors distributed throughout the human brain and body. Although over 100 cannabinoids have been identified, the most studied are ∆9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and cannabigerol (CBG); however, most research relies on imported compounds, overlooking the specific traits of plants grown in Brazilian soil. Thus, this study aimed to evaluate the activity of phytocannabinoids produced in Brazil on human fibroblast and keratinocyte cell lines (HFF-1 and HaCaT). Initially, cytotoxicity and cell viability were assessed using Alamar Blue and MTT assays. Total protein content and cell proliferation activity in HFF-1 and HaCaT cells were also analyzed. The cells were exposed to medicinal oils containing THC, CBD, and CBG, diluted at different concentrations. Data were analyzed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post hoc test, with a significance level of 5%. In HFF-1 fibroblasts, THC (PW/6) and CBG (CBG/6) suggested increased cell proliferation ($p < 0.05$), although CBG reduced total protein content ($p < 0.001$). In HaCaT keratinocytes, CBD/7 promoted greater proliferation and PW/7 maintained good viability at 144 hours, while CBG at both doses and DMSO 12% significantly reduced protein content ($p < 0.0001$). These dose- and cell line-dependent effects indicate that CBD showed the most promising profile, followed by THC. Based on the data obtained, further studies are necessary to confirm these hypotheses and deepen the understanding of the mechanisms involved.

Keywords: cannabis; fibroblasts; keratinocytes; cannabinoid receptors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Proliferação de HFF-1 (células/poço) após 24h de exposição aos tratamentos 36

Figura 2 - Viabilidade de HFF-1 (Alamar Blue, 48h) sob tratamentos testados..... 38

Figura 3 - Conteúdo de proteína total em HFF-1 sob tratamentos testados 39

Figura 4 - Proliferação de HaCaT (células/poço) após 24h de exposição aos tratamentos 40

Figura 5 - Viabilidade de HaCaT (MTT) 48h e 144h sob tratamentos testados..... 43

Figura 6 - Conteúdo de proteína total em HaCaT (Lowry) após 10 dias sob tratamentos testados..... 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentração dos canabinoides presentes em cada óleo medicinal utilizado.....32

Tabela 2 - Proliferação (células/poço) e viabilidade (Alamar Blue) de HFF-1 sob diferentes tratamentos.....37

Tabela 3 - Proliferação, viabilidade (48 h e 144 h) e proteína total em HaCaT sob diferentes tratamentos 41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12

2 REVISÃO DE LITERATURA 16

2.1 *Cannabis spp.* e canabinoides 16

2.1.1 Cultivo de Canábis no Brasil 21

2.2 Efeitos dos Fitocanabinoides em Linhagens Celulares 23

2.2.1 Fibroblastos 23

2.2.2 Queratinócitos 26

3 OBJETIVOS 28

3.1 Objetivo Geral 28

3.2 Objetivos específicos 28

4 MATERIAL E MÉTODOS 29

4.1 Produção dos óleos 29

4.2 Diluição dos óleos medicinais 29

4.3 Ensaios biológicos *in vitro* em fibroblastos humanos e queratinócitos 30

4.4 Variáveis Analisadas 32

4.4.1 Proliferação celular 32

4.4.2 Determinação da viabilidade celular 33

4.4.3 Conteúdo de proteína total 34

4.5 Análise dos dados 34

5 RESULTADOS 35

5.1 Ensaios com fibroblastos humanos (HFF-1) 35

5.1.1 Proliferação celular 35

5.1.2 Viabilidade celular 37

5.1.3 Proteína total 38

5.2 Ensaios com queratinócitos (HaCat) 39

5.2.1 Proliferação celular 39

5.2.2 Viabilidade celular 42

5.2.3 Proteína total 44

6 DISCUSSÃO 45

7 CONCLUSÃO 49

REFERÊNCIAS 50

1 INTRODUÇÃO

A canábis é uma planta florescente da família Cannabaceae e do gênero *Cannabis* spp., conhecida por suas propriedades medicinais e recreativas. Entre as principais espécies dentro deste gênero podemos citar *Cannabis ruderalis* (CR), *Cannabis sativa* (CS), *Cannabis indica* (CI), *Cannabis afghanica* (CA), entre outras espécies (Kovalchuk et al., 2020). As espécies *C. sativa* e a *C. indica* são geralmente as mais conhecidas, enquanto as subespécies e espécies híbridas são variáveis, dependendo da planta mãe, podendo ser nativa dominante, indica dominante ou equilibradas (Schilling et al., 2020; Gloss, 2015).

O interesse por produtos naturais e sintéticos à base de canábis medicinal tem ganhado atenção crescente em todo o mundo nos últimos anos, devido ao seu alto potencial terapêutico. Isso despertou um aumento no interesse entre pesquisadores, resultando em uma ampliação dos estudos sobre a fitoquímica e as possíveis aplicações desses produtos (Ng & Chang, 2022). O foco da pesquisa abrange diversas áreas, incluindo medicina, farmacologia, toxicologia, farmacêutica, bioquímica, genética, biologia molecular e neurociência (Laaboudi et al., 2024). Assim, o aumento do conhecimento científico sobre os benefícios terapêuticos dos canabinoides, combinado com a legalização do seu uso, a mudança na percepção pública, a demanda por alternativas naturais e a inovação em produtos, tem impulsionado ainda mais o crescimento do interesse em produtos à base de canábis (Liu et al., 2021).

Para viabilizar estudos e aplicações, esforços significativos estão sendo direcionados à obtenção de extratos e óleos essenciais de canábis para fins terapêuticos específicos (Pino et al., 2023). Essas aplicações dependem da composição fitoquímica dos óleos, que varia conforme o tipo de planta e o método de extração, com quase 500 compostos identificados (Aizpurua-Olaizola et al., 2016). As plantas de canábis contêm mais de 100 fitocanabinoides, produzidos principalmente em tricomas das inflorescências femininas. O perfil e a quantidade de fitocanabinoides podem variar significativamente entre as acessões, o que leva à proposta de classificar as cepas em quimiotipos distintos com perfis canabinoides únicos (Wroński et al.,

2023; Casey et al., 2017). Além dos canabinoides, os extratos de canábis também contêm terpenos e outras substâncias ativas que podem atuar sinergicamente, influenciando o efeito terapêutico (Gülck e Møller, 2020; Russo e Taming, 2011).

Os fitocanabinoides presentes nas plantas interagem com o sistema endocanabinoide (ECS) do corpo humano, que é um sistema pertencente ao corpo humano, que é um componente essencial, responsável por regular diversas funções fisiológicas, como sono, humor, apetite e dor, este desempenha um papel crucial na regulação de diversas funções fisiológicas, este é responsável por uma ampla rede de sinais químicos e receptores celulares presentes em todo o nosso cérebro e corpo (Crocq, 2020). Esse sistema gera funções vitais, como divisão celular, metabolismo, atua no sistema imunológico e em atividades cerebrais. Os três principais componentes do sistema endocanabinoide são os receptores canabinoides, os endocanabinoides e enzimas metabólicas; os efeitos biológicos ocorrem por meio da interação destes (Beblea et al., 2024; Gonçalves et al., 2019).

Entre os canabioides derivados de plantas mais conhecidos são ∆9tetrahidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD) e, mais recentemente, canabigerol (CBG) (Lah et al., 2021; Elsohly e Slade, 2005; Mechoulam e Hanus, 2002). O THC é o principal componente ativo importante da canábis, contribuindo para seu efeito psicoativo, mas também apresenta e propriedades anti-inflamatórias e analgésicas (Grossman et al., 2021). O CBD, estruturalmente semelhante ao THC, é um canabinoide não psicoativo, interage principalmente com o sistema endocanabinoide, que é responsável por regular várias funções corporais, incluindo dor, humor, apetite e resposta imune. Ele se liga a receptores canabinoides, como os tipos Receptor Canabinoide Tipo 1 e Tipo 2 (CB1 e CB2), mas não provoca os efeitos psicoativos do THC, pois não se liga a esses receptores da mesma forma. (Hameed et al., 2023; Mechoulam e Hanus, 2002). O CBG, também não psicoativo, é considerado um canabinoide precursor, pois serve como base para a formação de outros canabinoides, incluindo o THC e o CBD. possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, neuro protetor, antimicrobiano e modula a diferenciação em queratinócitos (Stella, 2023; Perez et al., 2022).

A concentração de todos esses compostos depende de diversos fatores e sofrem influência do ambiente e do cultivo, assim como a variedade da planta, as condições de crescimento e a época de colheita (Lowe et al., 2021). Sendo metabólitos

secundários, esses compostos podem ser significativamente afetados por fatores externos, incluindo condições climáticas, origem geográfica, procedimentos de extração e a própria época de colheita (Taghinasab e Jabaji, 2020). Além disso, a distribuição dessas moléculas dentro da planta pode influenciar a composição final do extrato em canábis (Russo e Guy, 2006). A estabilidade dos canabinoides também é impactada por fatores como temperatura, luz e oxigênio (Lindholst, 2010).

Os canabinoides têm mostrado promissoras aplicações médicas em diversas áreas. Eles são utilizados no tratamento da dor crônica, incluindo dores neuropáticas e relacionadas à artrite, e têm demonstrado eficácia em aliviar espasmos musculares em pacientes com esclerose múltipla (Nascimento et al., 2024; Nouh et al., 2024). Além disso, compostos como o CBD estão sendo estudados para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão, bem como na redução da frequência de convulsões em epilepsias refratárias (Devinsky et al., 2024; García-Gutiérrez et al., 2020). Pesquisas também sugerem que os canabinoides podem ter efeitos neuro protetores em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, e ajudar a controlar sintomas de condições inflamatórias intestinais (Sharon et al., 2024; Li et al., 2020). Sua capacidade de estimular o apetite é útil em pacientes com anorexia, e suas propriedades anti-inflamatórias estão sendo exploradas para o tratamento de distúrbios dermatológicos (Kwiecień e Kowalczuk, 2023; Scheau et al., 2020). Assim, os canabinoides representam uma área de crescente interesse e potencial na farmacoterapia.

A utilização médica de produtos à base de canábis, como óleos, cremes, cápsulas e sprays, tem se tornado cada vez mais comum em diversas regiões do mundo, impulsionada pelo crescente reconhecimento dos potenciais benefícios terapêuticos dos canabinoides. (Pires et al., 2024; McDonagh et al., 2022). Contudo, desafios significativos ainda persistem, incluindo a necessidade de pesquisas clínicas mais robustas, a variação na qualidade dos produtos disponíveis e questões de regulação (Kaul et al., 2021). Nesse contexto, as pesquisas com canabinoides em células humanas são essenciais para compreender os mecanismos de ação desses compostos, assim como para desenvolver novos tratamentos e personalizar terapias, esses estudos não apenas avaliam a segurança e eficácia dos canabinoides antes de sua aplicação em humanos, mas também possibilitam investigações focadas em

condições específicas (Zagzoog et al., 2020). Ao fornecer dados robustos, essas pesquisas podem influenciar políticas de saúde e regulamentações sobre o uso medicinal da canábis, contribuindo para uma maior aceitação e inovação na medicina baseada em canabinoides. Além disso, é crucial abordar questões relacionadas à qualidade dos produtos, enfatizando os riscos potenciais para os pacientes, conforme destacado por Legare et al. (2022). No Brasil, a carência de pesquisas conclusivas sobre os efeitos dos quimiotipos cultivados em solo nacional é evidente, especialmente considerando as particularidades do clima tropical semiúmido, que podem impactar a composição e a eficácia desses compostos.

Por isto este estudo tem como objetivo avaliar a influência dos óleos medicinais de canabis em diferentes concentrações sobre a atividade de linhagens celulares de queratinócitos HaCat e fibroblastos HFF-1, sendo isto primordial para assegurar seu uso seguro e eficaz, além de abrir novas possibilidades de aplicação terapêutico.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que os fitocanabinóides THC, CBD e CBG exercem efeitos distintos sobre a viabilidade celular, a proliferação e o conteúdo proteico total, de maneira dependente da concentração e da linhagem celular avaliada. Frente a essas evidências, torna-se pertinente a condução de pesquisas adicionais que permitam esclarecer os efeitos observados.

REFERÊNCIAS

Abidi AH, Abhyankar V, Alghamdi SS, Tipton DA, Dabbous M. Phytocannabinoids regulate inflammation in human gingival fibroblasts stimulated by IL-1β. J Periodontal Res. 2022 Dec;57(6):1127-38. doi: 10.1111/jre.13050. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36070347.

Aqawi M, Sionov RV, Friedman M, Steinberg D. The antibacterial effect of cannabigerol toward Streptococcus mutans is influenced by the autoinducers 21-CSP and AI-2. Biomedicines. 2023 Feb 22;11(3):668. doi: 10.3390/biomedicines11030668. PMID: 36979647; PMCID: PMC10045765.

Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, Etxebarria N, Usobiaga A. Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of Cannabis sativa plants from different chemotypes. J Nat Prod. 2016 Feb 26;79(2):324-31. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00949. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26836472.

Alfei S, Schito GC, Schito AM. Synthetic pathways to non-psychotropic phytocannabinoids as promising molecules to develop novel antibiotics: A review. Pharmaceutics. 2023 Jul 5;15(7):1889. doi: 10.3390/pharmaceutics15071889. PMID: 37514074; PMCID: PMC10384972.

Aligiannis N, Kalpoutzakis E, Mitaku S, Chinou IB. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two Origanum species. J Agric Food Chem. 2001 Sep;49(9):4168-70. doi: 10.1021/jf001494m. PMID: 11559104.

Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol in relation to oxidative stress. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:3154195.

Bab I, Ofek O, Tam J, Rehnelt J, Zimmer A. Endocannabinoids and the regulation of bone metabolism. J Neuroendocrinol. 2008 May;20 Suppl 1:69-74. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01675.x. PMID: 18426503.

Beers JL, Zhou Z, Jackson KD. Advances and challenges in modeling cannabidiol pharmacokinetics and hepatotoxicity. Drug Metab Dispos. 2024 May 16;52(6):508515. doi: 10.1124/dmd.123.001435. PMID: 38286636; PMCID: PMC11114601.

Berger M, Amminger GP, McGregor IS. Medicinal cannabis for the treatment of anxiety disorders. Aust J Gen Pract. 2022 Aug;51(8):586-92. doi: 10.31128/AJGP-04-21-5936. PMID: 35908759.

Blebea NM, Pricopie AI, Vlad RA, Hancu G. Phytocannabinoids: Exploring pharmacological profiles and their impact on therapeutic use. Int J Mol Sci. 2024 Apr

10;25(8):4204. doi: 10.3390/ijms25084204. PMID: 38673788; PMCID: PMC11050509.

Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, Stern N. Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) for skin health and disorders. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020 Dec 8;13:927-942. doi: 10.2147/CCID.S286411. PMID: 33335413; PMCID: PMC7736837.

Borrelli F, Fasolino I, Romano B, Capasso R, Maiello F, Coppola D, Orlando P, Battista G, Pagano E, Di Marzo V, Izzo AA. Beneficial effect of the non-psychotropic plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. Biochem Pharmacol. 2013 May 1;85(9):1306-16. doi: 10.1016/j.bcp.2013.01.017. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23415610.

Botsford SL, Yang S, George TP. Cannabis and cannabinoids in mood and anxiety disorders: Impact on onset and course of illness and evaluation of therapeutic potential. Am J Addict. 2020;29(1):9-26. doi: 10.1111/ajad.12963.

Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012;367(1607):3364-78.

Casey SL, Atwal N, Vaughan CW. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. Pain. 2017 Dec;158(12):2452-60. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001051. PMID: 28885457.

Chen S, Li Y, Li X, Wu Q, Puig M, Moulin F, Gingrich J, Guo L. Metabolism and liver toxicity of cannabidiol. J Environ Sci Health C Toxicol Carcinog. 2024;42(3):238-254. doi: 10.1080/26896583.2024.2366741. PMID: 38904421; PMCID: PMC11404724.

Cirovic N, Kecmanovic M, Keckarevic D, Keckarevic Markovic M. Differentiation of Cannabis subspecies by THCA synthase gene analysis using RFLP. J Forensic Leg Med. 2017 Oct;51:81-84. doi: 10.1016/j.jflm.2017.07.015. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28772109.

Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues Clin Neurosci. 2020 Sep;22(3):223-8. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq. PMID: 33162765; PMCID: PMC7605027.

de Souza MR, Henriques AT, Limberger RP. Medical cannabis regulation: An overview of models around the world with emphasis on the Brazilian scenario. J Cannabis Res. 2022 Jun 16;4(1):33. doi: 10.1186/s42238-022-00142-z. PMID: 35710586; PMCID: PMC9202119.

Derks E, Verweij K, Gillespie N. Cannabis research. Twin Res Hum Genet. 2020 Apr;23(2):129-30. doi: 10.1017/thg.2020.43. Epub 2020 May 22. PMID: 32438946.
Devinsky O, Jones NA, Cunningham MO, Jayasekera BAP, Devore S, Whalley BJ. Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders. Physiol Rev. 2024 Apr

1;104(2):591-649. doi: 10.1152/physrev.00049.2021. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37882730.

Di Meo C, Tortolani D, Standoli S, Angelucci CB, Fanti F, Leuti A, Sergi M, Kadhim S, Hsu E, Rapino C, Maccarrone M. Effects of rare phytocannabinoids on the endocannabinoid system of human keratinocytes. Int J Mol Sci. 2022 May 12;23(10):5430. doi: 10.3390/ijms23105430. PMID: 35628241; PMCID: PMC9145865.

Driessler F, Baldock PA. Hypothalamic regulation of bone. J Mol Endocrinol. 2010;45:175-81.

Deuel LM, Seeberger LC. Complementary therapies in Parkinson disease: A review of acupuncture, tai chi, qi gong, yoga, and cannabis. Neurotherapeutics. 2020 Oct;17(4):1434-55. doi: 10.1007/s13311-020-00900-y. PMID: 32785848; PMCID: PMC7851283.

Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. Life Sci. 2005 Dec 22;78(5):539-48. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.011. Epub 2005 Sep 30. PMID: 16199061.

Fett MS, Mariot RF, Ortiz RS, Avila E, de Oliveira Camargo FA. Geographic origin determination of Brazilian Cannabis sativa L. (Marihuana) by multi-element concentration. Forensic Sci Int. 2020 Oct;315:110459. doi:10.1016/j.forsciint.2020.110459. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32853973.

García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. Biomolecules. 2020 Nov 19;10(11):1575.doi: 10.3390/biom10111575. PMID: 33228239; PMCID: PMC7699613.

Garzón HS, Loaiza-Oliva M, Martínez-Pabón MC, Puerta-Suárez J, Téllez Corral MA, Bueno-Silva B, et al. Antibiofilme e atividade imunomoduladora de canabidiol e cannabigerol em ambientes orais - estudo in vitro. Antibióticos (Basileia). 2024 Apr 9;13(4):342. doi: 10.3390/antibióticos13040342. PMID: 38667018; PMCID: PMC11047394.

Gęgotek A, Atalay S, Rogowska-Wrzesińska A, Skrzydlewska E. The Effect of Cannabidiol on UV-Induced Changes in Intracellular Signaling of 3D-Cultured Skin Keratinocytes. Int J Mol Sci. 2021 Feb 2;22(3):1501. doi: 10.3390/ijms22031501. PMID: 33540902; PMCID: PMC7867360.

Gerasymchuk M, Robinson GI, Groves A, Haselhorst L, Nandakumar S, Stahl C, et al. Phytocannabinoids Stimulate Rejuvenation and Prevent Cellular Senescence in Human Dermal Fibroblasts. Cells. 2022 Dec 6;11(23):3939. doi: 10.3390/cells11233939. PMID: 36497198; PMCID: PMC9738082.

Gholiof M, Adamson-De Luca E, Foster WG, Leyland NA, Bridge-Cook P, Leonardi M, et al. Prevalence of Use and Perceived Effectiveness of Medical, Surgical, and

Alternative Therapies for Endometriosis Pain in Canadians. J Obstet Gynaecol Can. 2023 Jan;45(1):11-20. doi: 10.1016/j.jogc.2022.11.003. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36455861.

Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão AY, Caramelo D, Luís Â, et al. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. Medicines (Basel). 2019 Feb 23;6(1):31. doi: 10.3390/medicines6010031. PMID: 30813390; PMCID: PMC6473697.

Gohad P, McCoy J, Wambier C, Kovacevic M, Situm M, Stanimirovic A, et al. Novel cannabidiol sunscreen protects keratinocytes and melanocytes against ultraviolet B radiation. J Cosmet Dermatol. 2020 Sep 16. doi: 10.1111/jocd.13693. Epub ahead of print. PMID: 32964699.

Gloss D. An overview of products and bias in research. Neurother. 2015;12(4):731-4.
Gingrich J, Choudhuri S, Cournoyer P, Downey J, Muldoon Jacobs K. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). Food Chem Toxicol. 2023 Jun;176:113799. doi: 10.1016/j.fct.2023.113799. PMID: 37088127.

Grossman S, Tan H, Gadiwalla Y. Cannabis and orofacial pain: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg. 2022 Jun;60(5):e677-e690. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.06.005. Epub 2021 Jun 23. PMID: 35305839.

Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. Trends Plant Sci. 2020 Oct;25(10):985-1004. doi: 10.1016/j.tplants.2020.05.005. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32646718.

Hameed M, Prasad S, Jain E, Dogrul BN, Al-Oleimat A, Pokhrel B, et al. Medical Cannabis for Chronic Nonmalignant Pain Management. Curr Pain Headache Rep. 2023 Apr;27(4):57-63. doi: 10.1007/s11916-023-01101-w. Epub 2023 Mar 10. PMID: 36897501; PMCID: PMC9999073.

Hindocha C, Cousijn J, Rall M, Bloomfield MAP. A eficácia dos canabinoides no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT): uma revisão sistemática. J Dual Diagn. 2020;16(1):120-39. doi: 10.1080/15504263.2019.1652380.

Jacobsson SO, Wallin T, Fowler CJ. Inhibition of rat C6 glioma cell proliferation by cannabinoids and sphingosine. Life Sci. 2000;67(6):591-9.

Jastrząb A, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. The Origin and Biomedical Relevance of Cannabigerol. Int J Mol Sci. 2022 Jul 19;23(14):7929. doi: 10.3390/ijms23147929. PMID: 35887277; PMCID: PMC9322760.

Kaul M, Zee PC, Sahni AS. Effects of Cannabinoids on Sleep and their Therapeutic Potential for Sleep Disorders. Neurotherapeutics. 2021 Jan;18(1):217-27. doi: 10.1007/s13311-021-01013-w. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33580483; PMCID: PMC8116407.

Klein TW, Cabral GA. Cannabinoid-induced immune suppression and modulation of antigen-presenting cells. J Neuroimmune Pharmacol. 2006 Mar;1(1):50-64. doi: 10.1007/s11481-005-9007-x. PMID: 18040791.

Kienzl M, Storr M, Schicho R. Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Jan;11(1) . doi: 10.14309/ctg.0000000000000120. PMID: 31899693; PMCID: PMC7056045.

Kisková T, Jašeková Z, Papajová V, Kubatka P. Cannabinoids in cancer management:
tumor immunology perspective. Seminars in Cancer Biology. 2019;64:111-121.

Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin—a possible target for future therapies in dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(10):1060-6.

Kwiecień E, Kowalczuk D. Therapeutic Potential of Minor Cannabinoids in Dermatological Diseases-A Synthetic Review. Molecules. 2023 Aug 20;28(16):6149. doi: 10.3390/molecules28166149. PMID: 37630401; PMCID: PMC10459035.

Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Törőcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. Int J Mol Sci. 2020 Nov 28;21(23):9048. doi: 10.3390/ijms21239048. PMID: 33260746; PMCID: PMC7730960.

Kovalchuk I, Pellino M, Rigault P, van Velzen R, Ebersbach J, Ashnest JR, et al. The Genomics of Cannabis and Its Close Relatives. Annu Rev Plant Biol. 2020 Apr 29;71:713-739. doi: 10.1146/annurev-arplant-081519-040203. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32155342.

Kozono S, Matsuyama T, Biwasa KK, Kawahara K, Nakajima Y, Yoshimoto T, et al. Involvement of the endocannabinoid system in periodontal healing. Biochem Biophys Res Commun. 2010 Apr 16;394(4):928-33. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.03.080. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20233580.

Laaboudi FZ, Rejdali M, Salhi A, Elyoussfi A, Talhaoui A, Amhamdi H, et al. Bibliometric analysis of beneficial cannabis research: Performance analysis and science mapping from 2012 to 2022 and focus on Morocco. Toxicol Rep. 2024 Aug 15;13:101713. doi: 10.1016/j.toxrep.2024.101713. PMID: 39262846; PMCID: PMC11388674.

Lah TT, Novak M, Pena Almidon MA, Marinelli O, Žvar Baškovič B, Majc B, et al. Cannabigerol Is a Potential Therapeutic Agent in a Novel Combined Therapy for Glioblastoma. Cells. 2021 Feb 5;10(2):340. doi: 10.3390/cells10020340. PMID: 33562819; PMCID: PMC7914500.

Lebron CN, Morales V, Saenz S, Vidot DC. "Ganja Mamas": Online discussions about cannabis use in pregnancy. Drug Alcohol Depend. 2022 Dec 1;241:109689. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109689. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36413898; PMCID: PMC9827616.

Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. Pharmacology. 2022;107(34):131-149. doi: 10.1159/000521683. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35093949.

Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, et al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. Eur J Med Chem. 2020 Apr 15;192:112163. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112163. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32109623.

Li Y, Hao D, Wei D, Xiao Y, Liu L, Li X, Wang L, Gan Y, Yan W, Ke B, Jiang X. Photoprotective effects of cannabidiol against ultraviolet-B-induced DNA damage and autophagy in human keratinocyte cells and mouse skin tissue. Molecules. 2022 Oct 10;27(19):6740. doi: 10.3390/molecules27196740. PMID: 36235276; PMCID: PMC9572435

Lindholst C. Long term stability of cannabis resin and cannabis extracts. Aust J Forensic Sci. 2010;42(3):181–90.

Linher-Melville K, Zhu YF, Sidhu J, Parzei N, Shahid A, Seesankar G, et al. Evaluation of the preclinical analgesic efficacy of naturally derived, orally administered oil forms of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), and their 1:1 combination. PLoS One. 2020 Jun 4;15(6). doi: 10.1371/journal.pone.0234176. PMID: 32497151; PMCID: PMC7272035.

Lipnik-Štangelj M, Razinger B. Uma abordagem regulatória sobre cannabis e canabinoides para uso medicinal na União Europeia. Arch Ind Hyg Toxicol. 2020;71:12–18. doi: 10.2478/aiht-2020-71-3302.

Liu C, Qi X, Alhabeil J, Lu H, Zhou Z. Activation of cannabinoid receptors promote periodontal cell adhesion and migration. J Clin Periodontol. 2019 Dec;46(12):12641272. doi: 10.1111/jcpe.13190. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31461164.

Liu J, Chen H, Newmaster S, Wang S. Tendências globais em pesquisa de cannabis e canabidiol do ano de 1940 a 2019. Curr Pharm Biotechnol. 2021;22(5):571–583. doi: 10.2174/1389201021666200601152118.

Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. Int J Mol Sci. 2021 Aug 31;22(17):9472. doi: 10.3390/ijms22179472. PMID: 34502379; PMCID: PMC8430969.

Lowin T, Tigges-Perez MS, Constant E, Pongratz G. Efeitos anti-inflamatórios do canabigerol em fibroblastos sinoviais de artrite reumatoide e culturas de células mononucleares do sangue periférico são parcialmente mediados por TRPA1. Int J Mol Sci. 2023 Jan 3;24(1):855. doi: 10.3390/ijms24010855. PMID: 36614296; PMCID: PMC9820932.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951 Nov;193(1):265-75. PMID: 14907713.

Łuczaj W, Dobrzyńska I, Wroński A, Domingues MR, Domingues P, Skrzydlewska E. Cannabidiol-Mediated Changes to the Phospholipid Profile of UVB-Irradiated Keratinocytes from Psoriatic Patients. Int J Mol Sci. 2020 Sep 9;21(18):6592. doi: 10.3390/ijms21186592. PMID: 32916896; PMCID: PMC7555222.

Machaliński B, Rogińska D, Wilk A, Szumilas K, Prowans P, Paczkowska E, Szumilas P, Stecewicz I, Zawodny P, Ziętek M, Wiszniewska B. Global gene expression of cultured human dermal fibroblasts: focus on cell cycle and proliferation status in improving the condition of face skin. Int J Med Sci. 2021 Feb 3;18(6):1519-1531. doi: 10.7150/ijms.46265. PMID: 33628110; PMCID: PMC7893558.

Makhakhe L. Topical cannabidiol (CBD) in skin pathology - A comprehensive review and prospects for new therapeutic opportunities. S Afr Fam Pract. 2022 May 30;64(1):e1-e4. doi: 10.4102/safp.v64i1.5493. PMID: 35695447; PMCID: PMC9210160.

Marinho AMN, Silva Neto RWG. Anti-inflammatory effects of cannabinoids. Brjp. 2023;6:31-37. doi: 10.5935/2595-0118.20230010-en.

Martinelli G, Magnavacca A, Fumagalli M, Dell'Agli M, Piazza S, Sangiovanni E. Cannabis sativa and Skin Health: Dissecting the Role of Phytocannabinoids. Planta Med. 2022 Jun;88(7):492-506. doi: 10.1055/a-1420-5780. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33851375.

McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, Chou R. Cannabis-Based Products for Chronic Pain: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2022 Aug;175(8):1143-1153. doi: 10.7326/M21-4520. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35667066.

Mechoulam R, Hanus L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. Chem Phys Lipids. 2002 Dec 31;121(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0009-3084(02)00144-5.

Menezes GGDP, Mombeli K, Pereira GJV. Effectiveness of cannabidiol in the treatment of acne. Revista FT. 2024. Jun;88(135):1-10. doi:10.5281/zenodo.11649153

Menezes PMN, Pereira ECV, Lima KSB, Silva BAOD, Brito MC, Araújo TCL, et al. Chemical Analysis by LC-MS of Cannabis sativa Root Samples from Northeast Brazil and Evaluation of Antitussive and Expectorant Activities. Planta Med. 2022 Oct;88(13):1223-1232. doi: 10.1055/a-1628-2299. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34715694.

Meo CD, Tortolani D, Satandoli S, Beatrice CA, Fanti F, et al. Effects of Rare Phytocannabinoids on the Endocannabinoid System of Human Keratinocytes. Int J Mol Sci. 2022 May 12;23(10):5430. doi: 10.3390/ijms23105430

Milián L, Monleón-Guinot I, Sancho-Tello M, Galbis JM, Cremades A, Almenar-Ordaz M, et al. In Vitro Effect of Δ9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on CancerAssociated Fibroblasts Isolated from Lung Cancer. Int J Mol Sci. 2022 Jun 17;23(12):6766. doi: 10.3390/ijms23126766. PMID: 35743206; PMCID: PMC9223514.

Murray CH, Gannon BM, Winsauer PJ, Cooper ZD, Delatte MS. The Development of Cannabinoids as Therapeutic Agents in the United States. Pharmacol Rev. 2024 Aug 15;76(5):915-955. doi: 10.1124/pharmrev.123.001121. PMID: 38849155; PMCID: PMC11331953.

Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The Pharmacological Case for Cannabigerol. J Pharmacol Exp Ther. 2021 Feb;376(2):204-212. doi: 10.1124/jpet.120.000340. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33168643.

Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. Future Med Chem. 2009;1(7):1333-49.

Nascimento GC, Escobar-Espinal D, Bálico GG, Silva NR, Del-Bel E. Cannabidiol and pain. Int Rev Neurobiol. 2024;177:29-63. doi: 10.1016/bs.irn.2024.04.016. Epub 2024 Jul 2. PMID: 39029988.

Ng JY, Chang N. Uma análise bibliométrica da literatura de pesquisa sobre cannabis e canabinoides. J Cannabis Res. 2022;4(1). doi: 10.1186/s42238-022-00133-0.

Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, Walczyńska-Dragon K, Olczyk P, Batoryna O. Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. J Clin Med. 2019;8(11):1886. doi: 10.3390/jcm8111886.

Nouh RA, Kamal A, Oyewole O, Abbas WA, Abib B, Omar A, et al. Unveiling the Potential of Cannabinoids in Multiple Sclerosis and the Dawn of Nano-Cannabinoid Medicine. Pharmaceutics. 2024 Feb 7;16(2):241. doi: 10.3390/pharmaceutics16020241. PMID: 38399295; PMCID: PMC10891830.

Oliveira MB. A regulamentação do canabidiol no Brasil: como nasce a expertise leiga. Liinc em Rev. 2017;13(1):190–204. doi: 10.18617/liinc.v13i1.3749.

Olschläger V, Schrader A, Hockertz S. Comparison of primary human fibroblasts and keratinocytes with immortalized cell lines regarding their sensitivity to sodium dodecyl sulfate in a neutral red uptake cytotoxicity assay. Arzneimittelforschung. 2009;59(3):146-52. doi: 10.1055/s-0031-1296378. PMID: 19402346.

Ossola CA, Surkin PN, Mohn CE, Elverdin JC, Fernández-Solari J. Anti-Inflammatory and Osteoprotective Effects of Cannabinoid-2 Receptor Agonist HU-308 in a Rat

Model of Lipopolysaccharide-Induced Periodontitis. J Periodontol. 2016 Jun;87(6):725-34. doi: 10.1902/jop.2016.150612. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26846967.

Pedrosa AM, Caetano TTV, Andrade CML, Bernardes MM, Alves BC, Belo V, et al. Cannabis sativa L. from Seized Drug Material: In Vitro Germination and Establishment. Cannabis Cannabinoid Res. 2024 Jun;9(3) doi: 10.1089/can.2022.0305. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37729052.

Perez E, Fernandez JR, Fitzgerald C, Rouzard K, Tamura M, Savile C. In Vitro and Clinical Evaluation of Cannabigerol (CBG) Produced via Yeast Biosynthesis: A Cannabinoid with a Broad Range of Anti-Inflammatory and Skin Health-Boosting Properties. Molecules. 2022 Jan 13;27(2):491. doi: 10.3390/molecules27020491.

Peters EN, Yardley H, Harrison A, Eglit GML, Antonio J, Turcotte C, Bonn-Miller MO. A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeated-dose pilot study of the safety, tolerability, and preliminary effects of a cannabidiol (CBD)- and cannabigerol (CBG)-based beverage powder to support recovery from delayed onset muscle soreness (DOMS). J Int Soc Sports Nutr. 2023;20(1):2280113. doi: 10.1080/15502783.2023.2280113.

Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. CNS Drugs. 2022 Jan;36(1):31-44. doi: 10.1007/s40263-021-00879-w. Epub 2021 Nov 21. PMID: 34802112; PMCID: PMC8732831.

Peyravian N, Deo S, Daunert S, Jimenez JJ. The anti-inflammatory effects of cannabidiol (CBD) on acne. J Inflamm Res. 2022 May 3;15:2795-2801. doi: 10.2147/JIR.S355489. PMID: 35535052; PMCID: PMC907886.

Pino S, Espinoza L, Jara-Gutiérrez C, Villena J, Olea AF, Díaz K. Study of Cannabis Oils Obtained from Three Varieties of C. sativa and by Two Different Extraction Methods: Phytochemical Characterization and Biological Activities. Plants (Basel). 2023 Apr 26;12(9):1772. doi: 10.3390/plants12091772. PMID: 37176831; PMCID: PMC10180737.

Prado RF, Esteves GC, Santos ELS, Bueno DAG, Cairo CAA, Vasconcellos LGO, et al. In vitro and in vivo biological performance of porous Ti alloys prepared by powder metallurgy. PLoS One. 2018;13(5).

Petrosino S, Cascio MG, Di Marzo V. The pharmacology of cannabinoid receptors and their role in neuroprotection in brain ischemia. Curr Opin Investig Drugs. 2018;9(7):759-68.

Pires B, Oliveira P, Simão AY, Reis J, Ramos S, Duarte AP, et al. Characterisation of Cannabis-Based Products Marketed for Medical and Non-Medical Use Purchased in Portugal. Molecules. 2024 Jun 8;29(12):2737. doi: 10.3390/molecules29122737. PMID: 38930803; PMCID: PMC11206000.

Puighermanal E, Luna-Sánchez M, Gella A, van der Walt G, Urpi A, Royo M, TenaMorraja P, Appiah I, de Donato MH, Menardy F, Bianchi P, Esteve-Codina A, Rodríguez-Pascau L, Vergara C, Gómez-Pallarès M, Marsicano G, Bellocchio L, Martinell M, Sanz E, Jurado S, Soriano FX, Pizcueta P, Quintana A. Cannabidiol ameliorates mitochondrial disease via PPARγ activation in preclinical models. Nat Commun. 2024 Sep 4;15(1):7730. doi: 10.1038/s41467-024-51884-8. PMID: 39231983; PMCID: PMC11375224.

Rodríguez Mesa XM, Moreno Vergara AF, Contreras Bolaños LA, Guevara Moriones N, Mejía Piñeros AL, Santander González SP. Therapeutic Prospects of Cannabinoids in the Immunomodulation of Prevalent Autoimmune Diseases. Cannabis Cannabinoid Res. 2021 Jun;6(3):196-210. doi: 10.1089/can.2020.0183. Epub 2021 May 24. PMID: 34030476; PMCID: PMC8266560.

Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1344-64. doi: 10.1111/j.14765381.2011.01238.x. PMID: 21749363; PMCID: PMC3165946.

Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Med Hypotheses. 2006;66(2):234-46. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.026. Epub 2005 Oct 4. PMID: 16209908.

Scheau C, Badarau IA, Mihai LG, Scheau AE, Costache DO, Constantin C, et al. Cannabinoids in the Pathophysiology of Skin Inflammation. Molecules. 2020 Feb 4;25(3):652. doi: 10.3390/molecules25030652. PMID: 32033005; PMCID: PMC7037408.

Schoeder CT, Kaleta M, Mahardhika AB, Olejarz-Maciej A, Łażewska D, KiećKononowicz K, Müller CE. Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18. Eur J Med Chem. 2018 Jul 15;155:381-397. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.050. PMID: 29902723.

Sideris A, Doan LV. An Overview of Cannabidiol. Anesth Analg. 2024 Jan 1;138(1):5468. doi: 10.1213/ANE.0000000000006584. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38108806.

Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The Pharmacological Case for Cannabigerol. J Pharmacol Exp Ther. 2021 Feb;376(2):204-212. doi: 10.1124/jpet.120.000340. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33168643.

Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. Curr Biol. 2020 Jan 6;30(1). doi: 10.1016/j.cub.2019.10.039. PMID: 31910378.

Semlali A, Beji S, Ajala I, Rouabhia M. Effects of tetrahydrocannabinols on human oral cancer cell proliferation, apoptosis, autophagy, oxidative stress, and DNA damage. Arch Oral Biol. 2021 Sep;129:105200. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105200. PMID: 34146926.

Singh C, Rao K, Yadav N, Vashist Y, Chugh P, Bansal N, et al. Current Cannabidiol Safety: A Review. Curr Drug Saf. 2023;18(4):465-73. doi: 10.2174/1574886317666220902100511. PMID: 36056846.

Sharon N, Yarmolinsky L, Khalfin B, Fleisher-Berkovich S, Ben-Shabat S. Cannabinoids' Role in Modulating Central and Peripheral Immunity in Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2024 Jun 10;25(12):6402. doi: 10.3390/ijms25126402. PMID: 38928109; PMCID: PMC11204381.

Shen S, Wu C, Lin G, Yang X, Zhou Y, Zhao C, Miao Z, Tian X, Wang K, Yang Z, Liu Z, Guo N, Li Y, Xia A, Zhou P, Liu J, Yan W, Ke B, Yang S, Shao Z. Structure-based identification of a G protein-biased allosteric modulator of cannabinoid receptor CB1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024 Jun 11;121(24):e2321532121. doi: 10.1073/pnas.2321532121. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38830102; PMCID: PMC11181136.

Shi J, Shi S, Xie W, Zhao M, Li Y, Zhang J, et al. IL-10 alleviates lipopolysaccharideinduced skin wound healing via the IL-10R/STAT3 pathway regulating the TLR4/NFκB pathway in dermal fibroblasts. J Cell Mol Med. 2021;25:1554–67. doi: 10.1111/jcmm.16250.

Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. Neuron. 2023 Feb 1;111(3):302-327. doi: 10.1016/j.neuron.2022.12.022. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36638804; PMCID: PMC9898277.

Taghinasab M, Jabaji S. Cannabis Microbiome and the Role of Endophytes in Modulating the Production of Secondary Metabolites: An Overview. Microorganisms. 2020 Mar 2;8(3):355. doi: 10.3390/microorganisms8030355. PMID: 32131457; PMCID: PMC7143057.

Tortolani D, Di Meo C, Standoli S, Ciaramellano F, Kadhim S, Hsu E, et al. Rare Phytocannabinoids Exert Anti-Inflammatory Effects on Human Keratinocytes via the Endocannabinoid System and MAPK Signaling Pathway. Int J Mol Sci. 2023 Feb 1;24(3):2721. doi: 10.3390/ijms24032721. PMID: 36769042; PMCID: PMC9917187.
Yao JL, He QZ, Liu M, Chang XW, Wu JT, Duan T, Wang K. Effects of Δ(9)tetrahydrocannabinol (THC) on human amniotic epithelial cell proliferation and migration. Toxicology. 2018 Feb 1;394:19-26. doi: 10.1016/j.tox.2017.11.016. PMID: 29191629.

Wroński A, Jarocka-Karpowicz I, Stasiewicz A, Skrzydlewska E. Phytocannabinoids in the Pharmacotherapy of Psoriasis. Molecules. 2023 Jan 25;28(3):1192. doi: 10.3390/molecules28031192. PMID: 36770858; PMCID: PMC9920113.

Zagzoog A, Mohamed KA, Kim HJJ, Kim ED, Frank CS, Black T, et al. In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from Cannabis sativa. Sci Rep. 2020 Nov 23;10(1):20405. doi: 10.1038/s41598-020-77175-y. PMID: 33230154; PMCID: PMC7684313.

Zoratti C, Kipmen-Korgun D, Osibow K, Malli R, Graier WF. Anandamide initiates Ca(2+) signaling via CB2 receptor linked to phospholipase C in calf pulmonary endothelial cells. Br J Pharmacol. 2003 Dec;140(8):1351-62. doi: 10.1038/sj.bjp.0705529. Epub 2003 Nov 24. PMID: 14645143; PMCID: PMC1574152.