



Σχήμα 1 | Η απόπτωση που προκαλείται από κανναβινοειδή βασίζεται στη διέγερση του στρες του ER και της αυτοφαγίας. Το σχήμα απεικονίζει την σωρευτική κατανόηση των μηχανισμών της επαγόμενης από κανναβινοειδούς απόπτωσης από μελέτες σε κύτταρα γλοιώματος, παγκρεατικού και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Αυτές οι οδοί σηματοδότησης μπορεί να αποτελούν τους κύριους μηχανισμούς του προκαλούμενου από κανναβινοειδή κυτταρικού θανάτου, με ορισμένες παραλλαγές που είναι εγγενείς σε διαφορετικούς τύπους καρκινικών κυττάρων. Οι συναγωνιστές κανναβινοειδών δεσμεύονται στους υποδοχείς CB1 και / ή CB2 για να διεγείρουν τη σύνθεση του κεραμιδίου^{31-33,39,86}, η οποία ενεργοποιεί την επαγωγή μιας απόκρισης που σχετίζεται με το στρες ενδοπλασματικού δικτύου (ER) που προάγει την προς τα πάνω ρύθμιση του μεταγραφικού παράγοντα p8 και αρκετών από τις κατάντη στόχους, συμπεριλαμβανομένων των τριβλίων ψευδοκινάσης-ομόλογο 3 (TRIB3)^{33,39}. Αυτό ευνοεί την αλληλεπίδραση του TRIB3 με την AKT^{39,87}, οδηγώντας έτσι στην αναστολή του στόχου AKT-θηλαστικού του άξονα συμπλόκου ραπαμυκίνης 1 (mTORC1) και της επακόλουθης επαγωγής της αυτοφαγίας³⁹. Η αυτοφαγία είναι ανοδικά της ενδογενούς μιτοχονδριακής απόπτωσης στη διαδικασία του κυτταρικού θανάτου που προκαλείται από κανναβινοειδή. Η σημασία αυτής της οδού επισημαίνεται από την ικανότητα διαφορετικών χημικών και γενετικών χειρισμών (που εμφανίζονται σε κόκκινα κουτιά) να

εμποδίσουν τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από το κανναβινοειδές. Σε κύτταρα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, η επαγόμενη από το κανναβινοειδές ενεργοποίηση εξαρτώμενη από το φορτίο της εξαρτώμενης από ασβέστιο / καλμοδουλίνη κινάση πρωτεΐνης κινάσης-β (CaMKKβ, επίσης γνωστή ως CAMKK2) και ενεργοποιημένη από AMP πρωτεϊνική κινάση (AMPK) οδηγεί μαζί με το p8-TRIB3 μονοπάτι, στην αυτοφαγία και την απόπτωση⁴⁰. Η προκαλούμενη από το κανναβινοειδές αναστολή της AKT θα μπορούσε να προάγει τη διακοπή κύκλου σε κύτταρα καρκίνου του μαστού και μελανώματος, καθώς και απόπτωση, μέσω επιπρόσθετων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης φωσφορυλίωσης (P) της προ-αποπτωτικής πρωτεΐνης BAD88 και της ενεργοποίησης της εξαρτώμενης από κυκλίνη κινάσης (CDK) p21 και p27 (REFS 22, 42, 89). Αυτό θα οδηγούσε στην επακόλουθη μειωμένη φωσφορυλίωση του RB, η οποία έτσι θα ήταν δραστική για να σταματήσει τον κυτταρικό κύκλο. 3-MA, 3-μεθυλαδενίνη. ATG, που σχετίζονται με την αυτοφαγία. eIF2α, παράγοντα 2A εκκίνησης μετάφρασης, HCQ, υδροξυγλωροκίνη. ISP1, αναστολέας παλμιτοϋλοτρανσφοράσης σερίνης (επίσης γνωστός ως θερμογοναϊκίνη). MEF, εμβρυϊκό ινοβλάστη ποντικού. myrAKT, μυριστοϋλιωμένο AKT, NUPR1, ρυθμιστής μεταγραφής πυρηνικής πρωτεΐνης 1, siRNA, μικρό παρεμβαλλόμενο RNA. SPT, παλμιτοϋλοτρανσφοράση σερίνης, Tsc2, σκλήρυνση των σωληναρίων

2.