

Rozprawa Doktorska

Tytuł: Ocena wpływu kannabidiolu na parametry zapalne i włóknienia w tkance płucnej i prawej komorze serca w szczurzym modelu nadciśnienia płucnego indukowanego monokrotaliną

Autor: mgr Anna Krzyżewska

Streszczenie

Nadciśnienie płucne zdefiniowane jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej powyżej 20 mmHg, jest nieuleczalną chorobą o wieloczynnikowej etiologii. Obejmuje m.in. dysfunkcję śródbłonna naczyń płucnych prowadząc do ich nadmiernego skurczu i przebudowy, rozwój stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. W następstwie dochodzi do zwiększenia oporu w krążeniu płucnym, wzrostu obciążenia następczego, przerostu i zmian zwłóknieniowych prawej komory serca, jej niewydolności i przedwczesnej śmierci pacjenta. Obecna terapia nie pozwala na pełne wyleczenie choroby i wykorzystuje głównie leki o działaniu naczyniorozszerzającym. Sugeruje się, że najlepszą strategią terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia płucnego jest wczesna politerapia celująca w kilka punktów uchwytu w tym: zmniejszenie oporu naczyniowego w krążeniu płucnym, przeciwdziałanie zmianom zwłóknieniowym i proliferacyjnym oraz działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne.

Kannabidiol (CBD) to jeden z najlepiej przebadanych składników *Cannabis sativa*, który nie wykazuje działania psychoaktywnego i odznacza się wysokim profilem bezpieczeństwa. Kannabidiol posiada szeroki zakres korzystnych właściwości obejmujących działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, przeciwwłóknieniowe i rozszerzające naczynia płucne.

W związku z powyższym, **celem badań** była ocena wpływu CBD na parametry zapalne i włóknienia w tkance płucnej i/lub prawej komorze serca w szczurzym modelu nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension* – PH) indukowanego alkaloidem roślinnym monokrotaliną (MCT) z jednoczesną analizą przydatności kannabinoidów w terapii tej jednostki chorobowej.

Doświadczenia zostały przeprowadzone na tkankach pochodzących od szczurów z PH indukowanym MCT (jednorazowa, podskórna iniekcja, 60 mg/kg). Kannabidiol (10 mg/kg) lub rozpuszczalnik podawano dootrzewnowo przez 21 dni od momentu iniekcji MCT. W pracy wykorzystano metody biochemiczne (m.in. Western Blot, ELISA) i histologiczne (m.in. barwienia immunohistochemiczne).

W płucach szczurów z PH indukowanym MCT stwierdzono spadek całkowitej pojemności antyoksydacyjnej (TAC) i poziomu glutationu (GSH), wzrost ilości mediatorów zapalnych tj.: czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), interleukiny 1 beta (IL-1 β), jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappa B (NF- κ B), białka chemotaktycznego monocytów-1 (MCP-1) i antygenu różnicowania komórkowego 68 (CD68) oraz receptorów kannabinoidowych CB₁ i CB₂. W prawej komorze serc szczurów stwierdzono wzrost poziomu parametrów związanych z jej dysfunkcją oraz parametrów profibrotycznych w tym: peptydu natriuretycznego typu pro-B (NT-proBNP), szerokości kardiomiocytów, obszaru zwłóknienia śródmiąższowego i okołonaczyniowego, ilości fibroblastów i fibronektyny, jak również poziomu transformującego czynnika wzrostu beta 1 (TGF- β 1), galektyny-3 (Gal-3), SMAD2, pSMAD2 i alfa-aktyny mięśni gładkich (α -SMA). Przeciwnie, poziom VE-kadheryny (marker komórek śródbłonna) był obniżony. Chroniczne podawanie CBD zwiększyło poziom TAC i GSH, oraz zmniejszyło poziom receptorów CB₁ i czynników TNF- α , IL-1 β , NF- κ B, MCP-1 i CD68. Kannabidiol zredukował także stężenie NT-proBNP w osoczu, szerokość kardiomiocytów, wielkość obszaru zwłóknienia, poziom fibronektyny i fibroblastów, a także poziom białek TGF- β 1, Gal-3, SMAD2, pSMAD2 i zwiększył poziom VE-kadheryny w prawej komorze serc szczurów.

Podsumowując badania własne, CBD wykazuje plejotropowe, korzystne działanie w tym: antyoksydacyjne i przeciwzapalne w tkance płucnej oraz przeciwzwłóknieniowe w prawej komorze serc szczurów z PH indukowanym MCT. W połączeniu z działaniem rozszerzającym naczynia płucne, co zostało podsumowane w pracy przeglądowej, CBD wpisuje się w aktualne trendy leczenia nadciśnienia płucnego jako terapia uzupełniająca.

22.04. 2024r. Anna Krzyżewska