

8. Streszczenie w języku polskim

Współcześnie choroby metaboliczne, m.in. otyłość i cukrzyca typu 2 (T2DM), należą do najczęstszych jednostek klinicznych, które powszechnie występują w różnych populacjach. Otyłość, jak i powiązane z nią inne zaburzenia metaboliczne stanowią poważne zagrożenie zdrowotne na całym świecie i mogą być uważane za ogólnoswiatową epidemię. Insulinooporność (IR) definiowana jako stan nieprawidłowego funkcjonowania szlaku sygnałowego insuliny zarówno w tkankach obwodowych, m.in. wątrobie, czy mięśniach szkieletowych, jak i ośrodkowym układzie nerwowym, m.in. w korze mózgu, jest jednym z głównych czynników prowadzących do rozwoju chorób metabolicznych. Po raz pierwszy zdefiniowana jako główny regulator obwodowego stężenia glukozy, insulina została również uznana za czynnik pełniący istotną rolę w przewodnictwie synaptycznym, regulowaniu procesów pamięciowych i procesach poznawczych.

Choroba Alzheimera stanowi najczęstszy typ otępienia powodujący jego ok. 60-70% przypadków. W 2020 roku liczba pacjentów cierpiących na choroby otępienne na całym świecie wynosiła około 55 milionów. Rozwój ogólnoustrojowej oporności na insulinę i osłabienie szlaku sygnałowego insuliny w mózgu są wspólnymi cechami choroby Alzheimera (AD), T2DM i otyłości. W ostatnich latach, wykazano istotną korelację pomiędzy rozwojem insulinooporności mózgowia, cukrzycy typu 2 i otępienia w licznych badaniach podstawowych, a także w próbach klinicznych.

Insulinooporność i T2DM są istotnie powiązane z nadmierną zawartością sfingolipidów, klasy lipidów, która poza istotną funkcją strukturalną w obrębie błon komórkowych, jest również zaangażowana w szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Niektóre badania wykazały, że zaburzenia szlaku sfingolipidowego mogą przyczyniać się do rozwoju nie tylko insulinooporności, ale także chorób neurodegeneracyjnych poprzez zmiany w fosforylacji białka tau. Uważa się, że zmiany w metabolizmie sfingolipidów mogą stanowić unikalną strategię leczenia zarówno zaburzeń metabolicznych, jak i neurodegeneracyjnych.

Dane z licznych badań wskazują również na istotną korelację pomiędzy układem endokannabinoidowym, kluczowym regulatorem homeostazy energetycznej, a rozwojem patologii metabolicznych m.in. otyłości, cukrzycy typu 2 (T2DM). Szlak endokannabinoidowy obejmuje głównie receptory sprzężone z białkiem G, znane jako receptory kannabinoidowe typu 1 i 2 (CB1R i CB2R) oraz endogennych agonistów tych receptorów, znanych jako endokannabinoidy, głównie anandamid (AEA) i 2-arachidonoiloglicerol (2-AG). Wiadomo, że CB1R znajduje się głównie w obrębie mózgowia, podczas gdy ekspresja CB2R zachodzi

głównie w komórkach układu odpornościowego. Dotychczas wiele badań wykazało, że kannabidiol (CBD), niepsychoaktywny związek pochodzenia roślinnego i jednocześnie rdzeń tego projektu, wykazuje istotne właściwości neuroprotektcyjne.

W celu oceny wpływu kannabidiolu na metabolizm sfingolipidów, insulinooporność i jej następstwa, badania przeprowadzono na samcach szczurów rasy Wistar. Otyłość i insulinooporność wywołano poprzez karmienie zwierząt dietą bogatotłuszczową (HFD) przez 7 tygodni. Szczury podzielono i losowo przydzielono do czterech grup – (1) grupa kontrolna karmiona standardową paszą dla gryzoni, (2) grupa HFD karmiona dietą bogatotłuszczową, (3) grupa CBD z dootrzewnowymi iniekcjami kannabidiolu karmiona standardową paszą dla gryzoni, (4) grupa HFD+CBD karmiona dietą bogatotłuszczową z dootrzewnowymi iniekcjami kannabidiolu. W badaniu zastosowano różne techniki analityczne, m.in. Western Blot, wysokosprawną chromatografię cieczową i chromatografię gazową.

Badanie wykazało, że kannabidiol w zwierzęcym modelu insulinooporności, indukowanej dietą bogatotłuszczową, prowadzi do znacznych zmian w zawartości głównych sfingolipidów, takich jak ceramid, sfingozyna, sfinganina i sfingomielina w obrębie kory mózgowej szczurów. Fitokannabinoid ten w istotny sposób zmodyfikował główne szlaki sfingolipidowe w warunkach diety bogatotłuszczowej, tj. syntezy *de novo* ceramidów oraz szlak ratunkowy. Ponadto wykazano, że CBD można uznać za istotny czynnik prowadzący do zmniejszenia insulinooporności kory mózgowej, a także fosforylacji białka tau, tj. dwóch istotnych czynników predysponujących do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera.

Przeprowadzone badania przedstawiły szczegółową ocenę działania kannabidiolu na różne elementy metabolizmu tkanki mózgowej. Oryginalność tego projektu potęguje fakt, że zapobieganie zarówno chorobom metabolicznym, jak i neurodegeneracyjnym jest niezwykle istotną kwestią, gdyż liczba pacjentów cierpiących na te choroby rośnie z roku na rok w różnych populacjach. Jak dotąd nieliczne publikacje wykazały wpływ fitokannabinoidów na metabolizm glukozy i lipidów w obrębie tkanki mózgowej. Dlatego wydaje się, że badania te będą stanowiły podstawę do stworzenia nowego podejścia terapeutycznego ze związkami pochodzącymi z konopi indyjskich, a być może w kolejnych latach substancje te będą uważane za istotne związki w kontekście wspomagania leczenia chorób zarówno metabolicznych, jak i neurodegeneracyjnych.