

## Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze (systemowe) i nadciśnienie płucne (PH) to wieloczynnikowe schorzenia związane z podwyższonym ciśnieniem. Pierwsze to powszechna choroba cywilizacyjna, drugie zaś charakteryzuje się bardzo wysoką śmiertelnością. Sugeruje się, że (endo)kannabinoidy, znane ze swoich silnych właściwości naczyniorozszerzających, mogą stanowić potencjalne leki na różne rodzaje nadciśnienia.

Celem mojej pracy była ocena wpływu przewlekle podawanych: (1) kannabidiolu (CBD) w pierwotnym i wtórnym nadciśnieniu tętniczym oraz (2) obwodowego antagonisty receptorów kannabinoidowych CB<sub>1</sub>, JD5037, samego lub w połączeniu z aktywatorem AMPK, metforminą, w PH. Dodatkowo dokonałem przeglądu dostępnej literatury dotyczącej (endo)kannabinoidów w nadciśnieniu systemowym i płucnym, co umożliwiło mi ocenę, czy związki te mogą być stosowane jako skuteczne leki przeciwnadciśnieniowe.

Wszystkie eksperymenty przeprowadziłem na szczurzych modelach eksperymentalnych, t.j. dwóch modelach nadciśnienia systemowego: spontanicznego (SHR; odpowiadającego ludzkiemu nadciśnieniu pierwotnemu) i indukowanego octanem deoksykortykosteronu i wysokosolną dietą (DOCA-salt; nadciśnienie wtórne), a także na modelu PH wywołanym monokrotaliną (MCT). W nadciśnieniu tętniczym nie zaobserwowałem wpływu 14-dniowego przewlekłego podawania CBD na ciśnienie krwi (BP), tętno czy masę ciała. Zauważyłem jednak pewne zmiany innych parametrów. U zwierząt z nadciśnieniem CBD zmniejszył aktywność hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (FAAH), peroksydację lipidów i obniżył, zależnie od modelu, poziomy endokannabinoidów o właściwościach rozszerzających naczynia krwionośne. W normotensji, odwrotnie, zwiększał on peroksydację lipidów i aktywował FAAH.

W PH monoterapia z użyciem JD5037 spowodowała częściowe odwrócenie zmian zwłóknieniowych/zapalnych w tkance serca. Sama metformina wykazywała podobną aktywność, ale dodatkowo obniżała ciśnienie prawokomorowe w sercu (RVSP) i zwiększała wysycenie krwi tlenem. Najsilniejszą aktywność zaobserwowałem jednak, gdy JD5037 podawany był w połączeniu z metforminą. 21-dniowa terapia skojarzona obniżała RVSP, przerost prawej komory i zwiększała saturację krwi. Wykazywała również tendencję do zmniejszania grubości naczyń płucnych.

Najważniejszą obserwacją z przeglądu literatury jest natomiast różnica w działaniu (endo)kannabinoidów w oparciu o ich specyficzność związaną z punktami uchwytu. Związki o wielu punktach uchwytu (tzw. multitarget) nie były skuteczne jako leki przeciwnadciśnieniowe w nadciśnieniu tętniczym, ponieważ indukują odpowiedzi prowadzące zarówno do obniżenia, jak i wzrostu BP. W PH skuteczne okazały się zarówno (endo)kannabinoidy o wielu, jak i o pojedynczych i/lub sprecyzowanych (tzn. monotarget) mechanizmach działania.

Podsumowując, moje badania oryginalne oraz przegląd literatury wykazały, że: (1) przeciwstawne działanie przeciw- i pro-nadciśnieniowe przewlekle podawanego CBD skutkuje niepowodzeniem obniżenia BP w eksperymentalnych modelach pierwotnego i wtórnego nadciśnienia tętniczego u szczurów; (2) przewlekle skojarzone podawanie metforminy i JD5037 osłabiało większość łagodnych zmian sercowo-płucnych wywoływanych przez PH i było bardziej skuteczne niż którakolwiek z monoterapii; oraz (3) (endo)kannabinoidy o pojedynczym/sprecyzowanym mechanizmie działania, ale nie te o wielu punktach uchwytu są skuteczne i powinny być dalej badane jako potencjalne leki przeciwnadciśnieniowe w nadciśnieniu systemowym, ale obie te grupy mogą być z powodzeniem stosowane w PH.