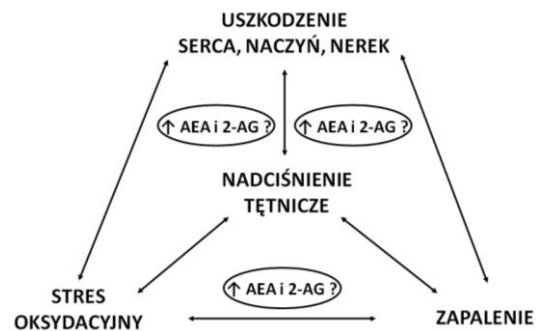


Kannabinoidy to związki odpowiedzialne za właściwości psychoaktywne i lecznicze przetworów konopi (*Cannabis sativa*) – marihuany, haszyszu. Ich działanie jest zależne głównie od pobudzenia receptorów kannabinoidowych (CB₁ i CB₂). W organizmach ludzi i zwierząt syntezowane są również związki mające powinowactwo do tych receptorów – tzw. **endokannabinoidy**, wśród których najbardziej znane są anandamid (AEA) i 2-arachidonoglicerol (2-AG). Za ich rozkład w głównej mierze odpowiadają enzymy, odpowiednio hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (FAAH) i lipaza monoacyloglicerolowa (MAGL). Wspomniane elementy tworzą układ endokannabinoidowy (ECS), który wpływa na wiele funkcji organizmu, w tym na czynność układu krążenia. W różnych stanach patologicznych dochodzi do aktywacji tego układu, co w części przypadków może służyć jako mechanizm kompensacyjny. Zatem nasilenie jego tonicznej aktywności, np. poprzez zahamowanie rozkładu endokannabinoidów stanowi potencjalny punkt uchwytu farmakoterapii wielu chorób, a przy tym może pozwolić uniknąć ośrodkowych działań niepożądanych obserwowanych po podaniu kannabinoidów.

Wiadomo, że ECS jest zaktywowany w **nadciśnieniu tętniczym**, co ma stanowić jeden z mechanizmów kompensacyjnych buforujących wzrost ciśnienia. Nadciśnienie tętnicze jest obecnie szeroko rozpowszechnioną chorobą istotnie zwiększającą ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Około 90% przypadków stanowi nadciśnienie pierwotne o złożonej etiologii obejmującej zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. W patogenezie nadciśnienia ważną rolę odgrywa stres oksydacyjny i zapalenie. Co ważne, te 3 elementy wzajemnie się stymulują, tworząc mechanizm błędnego koła odpowiedzialny za progresję nadciśnienia i jego powikłań narządowych, m.in. ze strony serca, naczyń i nerek (Ryc. 1.), Endokannabinoidy mogą zarówno wpływać na parametry hemodynamiczne układu krążenia, jak również na stres oksydacyjny i zapalenie.



Ryc. 1. Wzajemne powiązanie pomiędzy nadciśnieniem tętniczym i jego powikłaniami oraz stresem oksydacyjnym i zapaleniem.

Obecnie jako potencjalne leki przeciwnadciśnieniowe sugerowane są inhibitory FAAH, które po pojedynczym podaniu obniżały ciśnienia krwi u szczurów hipertensyjnych do wartości prawidłowych. W naszych badaniach przewlekłe zahamowanie tego enzymu w nadciśnieniu wykazało wielokierunkowy (także pozytywny) wpływ na układ krążenia i stres oksydacyjny. Dotychczas nie oceniano działania inhibitorów MAGL pod tym kątem. Należy jednak zaznaczyć, że pełne spektrum działania endokannabinoidów nie jest obserwowane przy wybiórczym zahamowaniu FAAH lub MAGL. Ostatnie badania sugerują również istnienie wzajemnego modulującego oddziaływanie AEA i 2-AG. **Biorąc powyższe pod uwagę celem naszego projektu będzie kompleksowa ocena wpływu podwójnej blokady enzymów rozkładających endokannabinoidy FAAH i MAGL na układ krążenia, stres oksydacyjny i zapalenie u szczurów z nadciśnieniem tętniczym i z prawidłowym ciśnieniem, czyli odpowiednio w stanach zwiększonej i prawidłowej aktywności układu endokannabinoidowego.**

Nasze badania przeprowadzimy na szczurach z nadciśnieniem spontanicznym (model nadciśnienia pierwotnego) oraz odpowiednich normotensyjnych zwierzętach kontrolnych, którym będzie podawany **podwójny inhibitor FAAH/MAGL – JZL195**. Planujemy zbadać wpływ zarówno pojedynczego, jaki i wielokrotnego podania tego związku na układ krążenia (w tym również na funkcję izolowanych naczyń i serca) oraz na składowe układu endokannabinoidowego. Ponadto w doświadczeniach chronicznych określimy zachodzące pod jego wpływem zmiany w budowie histologicznej narządów oraz parametrach stresu oksydacyjnego i zapalenia.

Nasz projekt po raz pierwszy podejmuje zagadnienie wpływu podwójnej blokady FAAH i MAGL na układ krążenia, stres oksydacyjny oraz zapalenie zarówno w nadciśnieniu tętniczym, jak i w warunkach fizjologicznych. Jednoczesne zastosowanie badań funkcjonalnych układu krążenia (w warunkach *in vivo* i *in vitro*), analitycznych, biochemicznych i histologicznych pozwoli na kompleksowe zbadanie potencjału podwójnych inhibitorów FAAH/MAGL jako leków hipotensyjnych. Nawet jeżeli nasze badania nie wykażą korzyści z ich stosowania w nadciśnieniu, to określenie wpływu na stres oksydacyjny i zapalenie – 2 podstawowe elementy patogenezy wielu chorób, będzie miało istotne walory poznawcze w kontekście oceny potencjału terapeutycznego tej grupy związków. Dodatkowo określenie pozytywnego lub negatywnego wpływu podwójnych inhibitorów FAAH/MAGL na układ krążenia w normotensji może mieć duże znaczenie w sytuacji zastosowania ich w przyszłości w innych wskazaniach, zwłaszcza w świetle śmierci zdrowego ochotnika badania klinicznego we Francji spowodowanej przez inhibitor FAAH w styczniu 2016 roku.