

Kannabidiol jako potencjalny czynnik terapeutyczny w łuszczycy oraz jego rola w stabilizacji fizjologicznego poziomu mediatorów lipidowych

Łuszczyca jest chorobą, której rozwój jest związany z przyspieszonym namnażaniem się i obumieraniem komórek budujących zewnętrzną warstwę skóry – keratynocytów. Pojawianie się zmian łuszczycowych skóry jest uzależnione zarówno od czynników genetycznych, jak też od środowiskowych, takich jak stres, infekcje, czy ksenobiotyki. Dlatego łuszczyca stanowi coraz większy problem zdrowotny oraz psychologiczno-społeczny wśród osób w różnym wieku (szacuje się, że choroba ta może występować nawet u 1 na 25 osób). Częstość występowania łuszczycy, długotrwały czas leczenia oraz skłonność do nawrotów skłaniają do poszukiwania zmian metabolicznych prowadzących do rozwoju łuszczycy, gdyż docelowo mogłoby to pomóc w opracowaniu nowych, bardziej skutecznych i celowanych terapii.

Rozwojowi łuszczycy towarzyszy długotrwała odpowiedź zapalna całego organizmu oraz stres oksydacyjny pojawiający się w komórkach skóry, w wyniku którego wysoce reaktywne cząsteczki powodują utlenienie elementów budujących keratynocyty (głównie lipidów, białek oraz DNA). Modyfikacje strukturalne tych molekuł najczęściej prowadzą również do zmiany ich funkcji. Szczególnie ważnymi, ze względu na dużą różnorodność funkcji pełnionych, komponentami komórek skóry są lipidy. Natomiast ich podstawowymi składnikami są kwasy tłuszczowe. Metabolizm enzymatyczny i wolnorodnikowy kwasów tłuszczowych prowadzi do powstawania mediatorów lipidowych należących do następujących grup: produktów peroksydacji lipidów, endokannabinoidów, eikozanoidów i sfingolipidów, które uczestniczą w przekaźnictwie wewnątrz- oraz międzykomórkowym. Reaktywne aldehydy, jako końcowe produkty nieenzymatycznej peroksydacji lipidów modyfikują m.in. strukturę białek wewnątrzkomórkowych i błonowych, natomiast produkty cyklizacji mogą być przekazywane pomiędzy sąsiadującymi komórkami lub być uwalniane do krwiobiegu, przenosząc informację o stanie komórki po całym organizmie. Modyfikacje struktury białek są przyczyną zaburzeń w fizjologicznych procesach przekazywania sygnału, transkrypcji genów czy proteosomalnej degradacji, co może prowadzić do nadmiernej proliferacji i obumierania keratynocytów. Także oksydacyjne uszkodzenia DNA wpływają zarówno na intensywność replikacji jak i decydują o strukturze i aktywności nowo syntetyzowanych białek. Natomiast produktami enzymatycznych przemian kwasów tłuszczowych są endokannabinoidy, eikozanoidy i sfingolipidy. Aktywność biologiczna tych związków jest związana z regulacją wielu funkcji komórek skóry, takich jak proliferacja, przeżywalność, stres oksydacyjny i odpowiedź immunologiczna. Eikozanoidy odgrywają kluczową rolę w regulowaniu procesów zapalnych, głównie dzięki hamowaniu kaskady przemian kwasu arachidonowego, a także uczestniczą w biosyntezie kolagenu. Sfingolipidy natomiast oprócz funkcji strukturalnych błony komórkowej biorą udział w metabolizmie komórkowym jako cząsteczki sygnałowe regulujące wzrost i proliferację komórek, apoptozę, angiogenezę oraz procesy zapalne. Jak dotąd nie jest znany stopień zmian jakie zachodzą w poziomie wspomnianych mediatorów lipidowych w przypadku rozwoju łuszczycy oraz które z tych cząsteczek są szczególnie odpowiedzialne za powstawanie tej choroby. Wiadomo jednak, że anandamid, podstawowy endokannabinoid, hamuje różnicowanie keratynocytów oraz uczestniczy w supresji odpowiedzi zapalnej. Można zatem oczekiwać, że manipulowanie poziomem endokannabinoidów poprzez suplementację kannabinoidami egzogennymi może prowadzić do przywrócenia równowagi fizjologicznej u osób chorych na łuszczycę. Przykładem fitokannabinoidu nie wykazującego działania psychoaktywnego jest kannabidiol. Jest to związek o działaniu przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym, który może hamować proces proliferacji keratynocytów. Ponadto ze względu na charakter lipofilowy łatwo jest wchłaniany przez skórę, którą jednocześnie natłuszcza, co ma znaczenie praktyczne w przypadku łuszczycy. Zatem istotnym z punktu widzenia zarówno naukowego jak i społecznego jest sprawdzenie potencjalnego działania farmakologicznego kannabidiolu w przypadku łuszczycy.

W związku z powyższym realizacja projektu obejmować będzie analizę zmian w składzie i poziomie mediatorów lipidowych w kontekście zmian parametrów związanych z aktywnością antyoksydacyjną, odpowiedzią immunologiczną i transdukcją sygnałów wewnątrzkomórkowych. Określone zostaną zmienne w profilu lipidomicznym i proteomicznym komórek skóry (odpowiedzialnych za zmiany łuszczycowe - keratynocytów oraz sąsiadujących z nimi - fibroblastów) izolowanych od pacjentów ze zmianami łuszczycowymi. Ocenione zostaną również modyfikacje składników w/w układów w osoczu oraz komórkach odpornościowych krwi, w tym oceniona będzie zdolność neutrofilów do tworzenia zewnątrzkomórkowych sieci (NET's), związanych z unikalną formą śmierci komórek określaną jako NET-oza. Jednocześnie oceniona będzie zdolność kannabidiolu do stabilizacji fizjologicznego poziomu mediatorów lipidowych jako konsekwencji zrównoważenia interakcji parametrów układu redoks i immunologicznego oraz parametrów prozapalnych w hodowlach komórkowych w warunkach *in vitro* oraz w badaniach na zwierzętach.