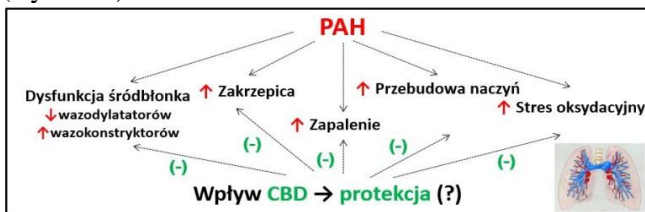


Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza

Tętnicze naciśnienie płucne (PAH) należy do chorób rzadkich. PAH prowadzi do niewydolności prawej komory serca i często śmierci pacjenta. W przebiegu tej choroby obserwuje się 1/ upośledzoną funkcję śródbłonna naczyniowego, 2/ nadmierny skurcz tętnic płucnych, 3/ przebudowę tętnic płucnych z przerostem błony środkowej 4/ zapalenie, 5/ miejscową zakrzepicę oraz 6/ zwiększony stres oksydacyjny. PAH definiuje jako podwyższenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku. Obecna terapia PAH, chociaż poprawia jakość życia chorego, nie pozwala na pełne wyleczenie, dlatego wciąż trwają poszukiwania nowych metod terapeutycznych.

Szczurzy model PAH wywołany **monokrotaliną (MCT)** wykazuje selektywny, uszkadzający wpływ na naczynia płucne bez działania na naczynia systemowe, stosunkowo prostą technikę indukcji, powtarzalność wyników i niski koszt w porównaniu z innymi modelami PAH. Model odzwierciedla obraz kliniczny schorzenia u ludzi ze wszystkimi wyżej wymienionymi cechami PAH.

Kannabidiol (CBD) jest jednym z głównych składników konopi indyjskiej (*Cannabis sativa* var. *indica*) i nie wywołuje zaburzeń psychicznych, w przeciwieństwie do Δ^9 -tetrahydrokannabinolu (Δ^9 -THC). Wchodzi w skład m.in. preparatu Sativex[®] stosowanego w objawowym leczeniu bólu w przebiegu stwardnienia rozsianego u dorosłych. Sugeruje się też jego potencjalne terapeutyczne wykorzystanie w chorobach związanych ze stresem oksydacyjnym, nasiloną odpowiedzią zapalną, zaburzeniach układu pokarmowego oraz cukrzycy. W nielicznych, pracach opisano wpływ CBD na układ krążenia zwracając uwagę na jego korzystne działanie ochronne na serce. Kannabidiol, wykazuje bezpośrednie działanie rozkurczające izolowane naczynia krwionośne - tętnicę krezkową i płucną człowieka oraz aortę szczura. Wykazano, także, iż CBD rozkurcza tętnice krezkowe szczurów z naciśnieniem pierwotnym i wtórnym, wykazując potencjalne działanie ochronne. Prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi zarówno u szczurów jak też u pacjentów z jego podwyższoną wartością wywołaną stresem. CBD wykazuje również działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy i serce oraz siatkówkę oka w cukrzycy; przeciwzapalne, przeciwutleniające i uszczelniające na naczynia mózgowie poddane działaniu lipopolisacharydu (składnik błony komórkowej osłony bakterii Gram-ujemnych) oraz działanie ochronne na serce i naczynia mózgowie w modelu niedokrwienia. Ponadto, wykazuje korzystne działanie przeciwzapalne w mysim modelu ostrego uszkodzenia płuc wywołanego wstrząsem septycznym. Biorąc pod uwagę fakt korzystnego działania CBD w układzie krążenia oraz płucach, celem projektu będzie kompleksowa ocena potencjalnego protekcyjnego działania CBD w doświadczalnym modelu PAH wywołanego MCT. Oceniony będzie wpływ CBD na parametry hemodynamiczne, naczynia krwionośne, parametry stresu oksydacyjnego, zapalenia i hemostazę (Rycina 1).



Rycina 1. Sugerowane efekty protekcyjne kannabidiolu (CBD) w modelu tętniczego naciśnienia płucnego (PAH).

Zastosowana metoda badawcza/metodyka

Wszystkie doświadczenia zostaną wykonane na szczurach rasy Wistar, które będą podzielone na 6 grup badawczych: 3 grupy bez PAH (1–kontrolna, 2–rozpuszczalnik CBD, 3-CBD) i 3 grupy z PAH (4–kontrolna, 5–rozpuszczalnik CBD, 5-CBD). Aby zapobiec rozwinięciu się PAH (4 tygodnie) pod wpływem MCT (podanie jednorazowe, podskórne 60 mg/kg), kannabidiol będzie podawany (dootrzewnowo) raz dziennie co 24 godz. w dawce 10 mg/kg przez 4 tygodnie. Dobę po ostatniej dawce szczury będą usypiane pentobarbitemem i dokonane zostaną pomiary: 1/ ciśnienia w prawej komorze serca, 2/ na izolowanych naczyniach płucnych zostanie dokonana ocena czynności skurczowo-rozkurczowej, 3/ w pobranych tkankach będą ocenione: zmiany histologiczne w sercu, płucach i naczyniach płucnych, a także parametry stresu oksydacyjnego i zapalenia.

Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki, cywilizacji, społeczeństwa

Nasz projekt po raz pierwszy podejmuje zagadnienie wpływu chronicznego podania roślinnego kannabidiolu na krążenie płucne oraz płucne naciśnienie tętnicze wywołane monokrotaliną u szczura. Badania zaplanowane w projekcie niewątpliwie poszerzą wiedzę na temat wpływu CBD na stres oksydacyjny, zapalenie i hemostazę w przebiegu PAH. Mogą dostarczyć podstawową wiedzę o pozytywnych i/lub negatywnych (potencjalnych skutkach ubocznych) działaniach CBD nie tylko w PAH, ale także w warunkach fizjologicznych płucnego łóżyska naczyniowego. Zrozumienie chronicznych skutków CBD w badaniach przedklinicznych jest pierwszym krokiem do badań klinicznych tego związku. Być może pojawi się możliwość wprowadzenia leczenia wspomagającego terapię nieuleczalnej choroby jaką jest PAH. Co więcej, nasz projekt może dodać ściśle naukowych faktów do emocjonalnej dyskusji na temat legalizacji medycznej marihuany.