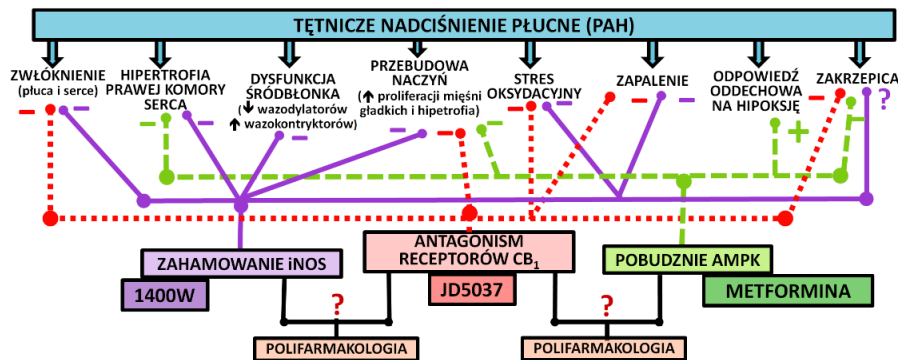


Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH; pulmonary arterial hypertension) jest rzadką, ale wciąż nieuleczalną chorobą. Może to wynikać m.in. z faktu, że dostępna w chwili obecnej terapia związana jest głównie z oddziaływaniem na średnicę naczyń krwionośnych. Tymczasem PAH jest chorobą o wieloczynnikowym podłożu (Ryc. 1). Aktualnie Europejskie Towarzystwo Oddechowe oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca w leczeniu PAH kombinację leków oddziałującą na różne punkty uchwytu działania, a skuteczność takiego postępowania potwierdzają dane literaturowe. **Polifarmakologia** to innowacyjna koncepcja, w której jeden lek wykazuje swoją aktywność terapeutyczną, oddziałując na wiele celów molekularnych. Jest to postępowanie bardziej efektywne niż stosowanie kilku leków i niewątpliwie łatwiejsze do stosowania przez pacjentów.



Rycina 1. Potencjalne punkty działania inhibitorów indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS), aktywatorów kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) oraz obwodowych antagonistów receptorów kannabinoidowych CB₁ w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH).

Jak przedstawiono na ryc. 1 **inhibitory iNOS** (np. 1400W), **aktywatory AMPK** (np. metformina) oraz **obwodowi antagoniści receptorów kannabinoidowych CB₁** (np. JD5037) działają korzystnie na szereg procesów zaangażowanych w patofizjologię PAH. Nowe związki hybrydowe łączące cechy obwodowego antagonisty receptorów kannabinoidowych CB₁ oraz (1) inhibitora iNOS (np. MRI-1867) lub (2) aktywatora AMPK (np. MRI-1891) zaliczane są do trzeciej generacji antagonistów receptorów kannabinoidowych CB₁ i dostępne są po podaniu doustnym. **Celem niniejszego projektu będzie** ocena nowych terapii skojarzonych ukierunkowanych na blokadę obwodowych receptorów kannabinoidowych CB₁ i łączne hamowanie iNOS lub pobudzenie AMPK w dwóch modelach doświadczalnego nadciśnienia płucnego. Dla porównania zbadamy korzystny wpływ stanowiącej złoty standard kombinacji referencyjnej t.j. ambrisentanu (antagonisty receptorów endotelinowych) oraz tadalafilu (inhibitora fosfodiesterazy 5).

Zastosujemy dwa powszechnie stosowane modele zaawansowanego nadciśnienia płucnego u szczurów: (1) indukowanego za pomocą monokrotaliny oraz (2) indukowanego za pomocą sugenu i hipoksji (t.j. iniekcji sugenu, będącego antagonistą receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz ekspozycji na chroniczną hipoksję). Związki będą podawane chronicznie dożołądkowo sondą zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej. Natężenie zmian wywołanych PAH będzie kontrolowane za pomocą echokardiografii, inwazyjnych badań hemodynamicznych, oceny histologicznej płuc, serca (głównie prawej komory) oraz naczyń płucnych, badań funkcjonalnych izolowanych tętnic płucnych, przedsionków serca oraz fragmentów prawej komory, a także parametrów biochemicznych charakteryzujących procesy zwłóknienia, stresu oksydacyjnego, zapalenia czy zakrzepicy. Badania funkcjonalne zostaną wykonane także na izolowanych naczyniach płucnych człowieka.

Ocena chronicznego działania nowych działających wielotorowo terapii skojarzonych oraz związków hybrydowych na rozwój i przebieg PAH pozwoli na ocenę efektywności badanych substancji w leczeniu PAH, a także może wskazać nowe trendy w terapii tej wciąż nieuleczalnej choroby i przyczynić się do wprowadzenia nowoczesnej polifarmakologii. Pacjenci z PAH są bardziej wrażliwi na infekcje dróg oddechowych. Szereg wskazanych na ryc. 1 objawów występuje przy zakażeniu koronawirusem SARS-CoV-2. Nie można więc wykluczyć, że badane przez nas związki okażą się w przyszłości pomocne przy leczeniu pacjentów z COVID-19.