

## Streszczenie w języku polskim

Otyłość jest przewlekłym, nawracającym schorzeniem związanym ze znaczną chorobowością i śmiertelnością. Ze względu na globalnie wysoką częstość występowania i jej negatywny wpływ na zdrowie, otyłość oraz towarzysząca jej insulinooporność stanowią poważne problemy zdrowia publicznego, a ich zapobieganie i leczenie stały się priorytetem w planach zdrowotnych zarówno w krajach rozwiniętych jak i rozwijających się.

Insulinooporność to stan upośledzonej odpowiedzi biologicznej ważnych narządów metabolicznych (wątroby, mięśni szkieletowych, tkanki tłuszczowej) na stymulację insuliny krążącej we krwi, co skutkuje zaburzeniem gospodarki węglowodanów, lipidów i białek. Wiadomym jest, że tkanka tłuszczowa stanowi „centrum” bilansu energetycznego organizmu a wrażliwość adipocytów na insulinę pośrednio reguluje czynność metaboliczną wątroby i mięśni. Akumulacja nadwyżki energetycznej w postaci lipidów w depozytach tłuszczu prowadzi do hipertrofii adipocytów i ich hiperlipolitycznego fenotypu oporności na insulinę. Do aktywnych biologicznie lipidów, które interferują z wewnątrzkomórkowym szlakiem insulinowym należą sfingolipidy, spośród których szczególnym zainteresowaniem cieszą się ceramid i sfingozyno-1-fosforan. Wielokrotnie potwierdzono, że nadmierna akumulacja tych cząstek przyczynia się do rozwoju insulinooporności tkanki tłuszczowej.

Liczne dane literaturowe potwierdzają, że endokannabinoidom (eCBome), wewnętrzny system sygnalizacyjny zaangażowany w regulację bilansu energetycznego organizmu, odgrywa kluczową rolę w patogenezie chorób metabolicznych m.in. otyłości i cukrzycy typu 2. W skład endokannabinoidomu wchodzi układ endokannabinoidowy (ECS) zbudowany z receptorów kannabinoidowych CB1R i CB2R sprzężonych z białkiem G, ich lipidowych ligandów, Narachidonoilo-etanolaminy (AEA) i 2-arachidonoyl glicerolu (2-AG), a także enzymów biorących udział w ich metabolizmie. Największe zagęszczenie CB1R występuje w ośrodkowym układzie nerwowym, natomiast ekspresja CB2R widoczna jest głównie na komórkach układu immunologicznego przez co odgrywa on istotną rolę w procesach zapalnych. Poza ECS, do składowych endokannabinoidomu zalicza się liczne mediatory pochodzące z kwasów tłuszczowych, które działają m.in na receptory sprzężone z białkiem G takie jak GPR55, receptory waniloidowe przejściowego potencjału (TRPV) i receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów  $\alpha$  i  $\gamma$  (PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$ ). Wielokrotnie potwierdzono, że diety bogatotłuszczowe prowadzą do nadmiernej aktywacji endokannabinoidomu poprzez modulację ekspresji receptorów, poziomu endokannabinoidów oraz powodowanie zmian w ekspresji enzymów anabolicznych i katabolicznych co w

konsekwencji prowadzi do rozwoju cech zespołu metabolicznego takich jak dyslipidemia czy insulinooporność.

Aktualnie wiadomym jest, że kannabidiol (CBD), fitokannabinoid pozbawiony psychoaktywnych właściwości, poprzez interakcję z receptorami endokannabinoidu wykazuje działanie przeciwcukrzycowe oraz w sposób korzystny metabolicznie moduluje gospodarkę lipidową. Wciąż jednak brak jest doniesień dotyczących wpływu tego związku na insulinooporność tkanki tłuszczowej.

Celem pracy była ocena wpływu CBD na szlaki metabolizmu sfingolipidów i przebiegu insulinowego w podskórnej (SAT) i trzewnej (VAT) tkance tłuszczowej w zwierzęcym modelu insulinooporności indukowanej dietą bogatotłuszczową (HFD) przez 7 tygodni.

Badania zostały przeprowadzone na szczurach rasy Wistar, losowo przydzielonych do czterech grup – (I) grupa kontrolna karmiona standardową karmą dla gryzoni, (II) grupa HFD karmiona dietą bogatotłuszczową, (III) grupa CBD karmiona standardową karmą dla gryzoni otrzymująca dootrzewnowe zastrzyki z kannabidiolem, (IV) grupa HFD+CBD karmiona dietą HFD otrzymująca dootrzewnowe zastrzyki z kannabidiolem. Zawartość poszczególnych frakcji sfingolipidowych oznaczono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

Oznaczenia ekspresji białek ze szlaku sfingolipidowego oraz szlaku przebiegu insulinowego wykonano metodą Western Blot.

Z przeprowadzonego eksperymentu wynika, że kannabidiol podany w iniekcji szczurom z wyindukowaną otyłością i insulinoopornością spowodował istotny spadek sfinganiny i ceramidu w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej. Spadek zawartości sfingolipidów wynikał z zahamowania szlaku syntezy de novo ceramidów w obu depozytach. Co więcej, w trzewnej tkance tłuszczowej kannabidiol zwiększył ekspresję enzymów ze szlaku katabolicznego, a w podskórnych depozytach zmniejszył ekspresję białek uczestniczących w tzw. Szlaku ratunkowym. Obniżona zawartość ceramidów korelowała z istotną poprawą wrażliwości na insulinę komórek trzewnej tkanki tłuszczowej.

Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, można stwierdzić, że kannabidiol wywiera potencjalnie korzystny wpływ na metabolizm podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej w warunkach zwiększonej biodostępności kwasów tłuszczowych. Dlatego też w przyszłości, zasadne wydaje się prowadzenie bardziej szczegółowych badań nad fitokannabinoidami, które to mogą okazać się cennymi terapeutykami stosowanymi w leczeniu szeroko pojętej grupy zaburzeń metabolicznych.