

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze stanowi istotny czynnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a istotnym elementem jego patogenezy jest, m.in. pobudzenie układu współczulnego czy też wysoka podaż sodu. Istniejący w organizmach ludzi i zwierząt układ endokannabinoidowy jest zaktywowany w nadciśnieniu co uznawane jest za mechanizm protekcyjny. Nasilenie tego efektu można uzyskać poprzez zablokowanie enzymów rozkładających endokannabinoidy np. hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (FAAH). Jednorazowe dożylne podanie inhibitorów FAAH obniżało ciśnienie tętnicze u szczurów z nadciśnieniem. Hipotensyjne działanie kannabinoidów obejmuje zarówno wpływ ośrodkowy jak i obwodowy, m.in. zakończenia współczulne, gdzie znajdują się presynaptyczne hamujące receptory kannabinoidowe CB₁.

Celem mojej pracy była farmakologiczna ocena wybranych elementów układu endokannabinoidowego jako potencjalnych punktów uchwytu terapii hipotensyjnej. Doświadczenia przeprowadzono na szczurach z nadciśnieniem indukowanym poprzez jednostronną nefrektomię, dietę wysokosodową i podawanie octanu deoksykorty-kosteronu (tzw. model DOCA-salt) oraz odpowiedniej normotensyjnej kontroli poddanej jednostronnej nefrektomii. Wybrany model charakteryzuje się szybkim rozwojem hipertrofii serca i nerek i istotnym udziałem aktywacji współczulnej w patogenezie.

W pierwszej pracy badałem wpływ chronicznego zahamowania FAAH przez inhibitor URB597 (10 mg/kg, przez 14 dni co 12h, i.p.) na wybrane parametry fizjologiczne szczurów młodszych i starszych (odpowiednio 4 i 6-7 tygodniowych), ze względu na zależne od wieku zmiany zachodzące w układzie endokannabinoidowym i patogenezie nadciśnienia. Przewlekłe hamowanie FAAH powodowało zależne od wieku korzystne efekty takie jak stopniowe obniżanie ciśnienia tętniczego u zwierząt czuwających (szczury starsze) oraz zmniejszenie hipertrofii nerek i serca (szczury młodsze). Warto zauważyć, że u szczurów normotensyjnych nie zaobserwowano żadnego wpływu (w tym niekorzystnego) na badane parametry.

W drugiej pracy badałem w grupie szczurów starszych funkcję presynaptycznych receptorów CB₁ zlokalizowanych na włóknach współczulnych unerwiających naczynia oporowe. Pobudzenie tych receptorów powoduje hamowanie uwalniania noradrenaliny i w związku z tym spadek oporu obwodowego. Badania przeprowadzono na modelu szczura odrdzonego, w którym porównywano stopień hamowania neurogennej odpowiedzi presyjnej wywołowanego agonistą receptorów kannabinoidowych CP55940. Wykazałem, że funkcja badanych receptorów w nadciśnieniu DOCA-salt jest nasiloną, co może ograniczać niekorzystne zmiany związane z aktywacją współczulną.

Podsumowując, oddziaływanie na FAAH oraz obwodowe receptory presynaptyczne CB₁ na zakończeniach włókien współczulnych może przynieść korzyści w nadciśnieniu. Jednak wymagane są kolejne badania w celu potwierdzenia ich znaczenia jako potencjalnych punktów uchwytu dla leków przeciwnadciśnieniowych, gdyż efekty modulacji tych elementów są zależne od wieku oraz (w odniesieniu do innych badań) od modelu doświadczalnego. 38

Summary

Hypertension is the most common cardiovascular risk factor contributing to mortality worldwide. It has complex pathogenesis involving sympathetic activation and high sodium intake. The endocannabinoid system occurring in human and animals is activated in hypertension what may serve as protective mechanism. The enhancement of such activation can be obtained by blockade of endocannabinoid degrading enzymes e.g. fatty acid amide hydrolase (FAAH). A single intravenous administration of FAAH inhibitors decreased arterial pressure in rats with hypertension. Hypotensive action of cannabinoids is mediated by both central and peripheral mechanisms, including presynaptic inhibitory cannabinoid CB₁ receptors localized on sympathetic endings.

The aim of my study was the pharmacological evaluation of chosen elements of the endocannabinoid system as potential targets of the antihypertensive therapy. The experiments were performed on rats with hypertension induced by unilateral nephrectomy, high sodium diet and administration of deoxycorticosterone acetate (DOCA-salt model) and appropriate normotensive control animals. The DOCA-salt model is characterized by the rapid development of cardiac and renal hypertrophy and a significant contribution of sympathetic activation in pathogenesis of hypertension.

In the first study, I examined the effect of chronic URB597 administration (10 mg/kg, every 12 h for 14 days, i.p.) on some physiological parameters in younger and older rats i.e. 4 and 6-7 weeks old, respectively. These two groups were applied due to age-related changes in the endocannabinoid system and the pathogenesis of hypertension. Chronic inhibition of FAAH resulted in age-specific beneficial effects such as a gradual decrease of blood pressure measured by the cuff method in conscious animals (in older rats) and a reduction of renal and cardiac hypertrophy (in younger rats). Importantly, URB597 did not produce any effects (including side effects) in normotensive rats.

In the second study (performed on older rats only), I investigated the function of presynaptic cannabinoid CB₁ receptors localized on the sympathetic terminals innervating resistance vessels. Stimulation of these receptors results in inhibition of noradrenaline release and therefore a decrease in peripheral resistance. I used pithed rats (i.e. rats with destroyed spinal cord), in which inhibition of the neurogenic pressure response induced by cannabinoid receptor agonist CP55940 was analyzed. I found that the function of presynaptic CB₁ receptors was enhanced in hypertension, which may prevent side effects associated with sympathetic activation.

In conclusion, interaction with FAAH and peripheral presynaptic CB₁ receptors at sympathetic nerve terminals may be beneficial in hypertension. However, further studies are necessary to confirm their significance as potential targets for antihypertensive drugs, since effects of their modulation might be both age- and hypertension model-dependent.