

## Potencjał terapeutyczny kanabinoidów w chorobach ośrodkowego układu nerwowego

Natalia Małek

Pracownia Patofizjologii Bólu, Zakład Farmakologii Bólu, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

Konopie indyjskie (*Cannabis sativa* L.) są roślinami używanymi przez ludzkość od ponad 10000 lat. Zawierają one substancje zwane kanabinoidami, które wywołują szereg efektów fizjologicznych za sprawą obecności układu endokanabinoidowego w wielu tkankach zwierzęcych. Jego odkrycie oraz zidentyfikowanie egzo- i endogennych ligandów pozwoliło przybliżyć mechanizm działania związków zawartych w marihuanie, jako substancji o charakterze rekreacyjnym oraz medycznym. Mimo, że działanie lecznicze konopi zostało opisane już w 1500 roku p.n.e, to aktualnie ich użycie oraz badania nad ich właściwościami są ściśle ograniczone przez prawo. Wynika to z licznych efektów psychotropowych powodowanych przez kanabinoidy, do których zalicza się m.in. senność, niepokój, zaburzenia lokomotoryki i przyjmowania pokarmu lub zaburzenia pamięci. Pomimo tego, w niektórych przypadkach, stosunek zysków do strat, pozwolił naturalnym kanabinoidom takim jak tetrahydrokanabinol (THC) lub kanabidiol (CBD) pozytywnie przejść badania kliniczne i wejść na rynek farmaceutyczny w postaci leków na receptę w terapii stwardnienia rozsianego lub leczenia nowotworów. Legalizacja medycznego zastosowania marihuany w wielu miejscach świata rozszerzyła możliwości badań nad kanabinoidami w innych schorzeniach m.in. padaczce i bólu przewlekłym. Naukowcy próbują opracować terapie kanabinoidowe pozbawione działań niepożądanych, poszerzając w ten sposób możliwości ich klinicznego zastosowania. Obecnie szerokie zainteresowanie budzi endogenne układy kanabinoidowe (endokanabinoidowe), który szeroko badany jest jako cel terapeutyczny w leczeniu bólu, chorób neurodegeneracyjnych, padaczki i raka.

Badania naszego zespołu skupiają się na określeniu udziału interakcji układów endokanabinoidowego i endowanioidowego w bólu przewlekłym. Celem naszych badań jest skorelowanie wyników badań behawioralnych z obserwowanymi zmianami biochemicznymi w celu zaproponowania nowego kierunku leczenia tego schorzenia. Opisanie interakcji dwóch endogennych układów w bólu przewlekłym stanowiło uzasadnienie do zastosowania związków hybrydowych (oddziałujących na oba układy) jako nowych leków o potencjalnym działaniu przeciwbólowym. Takim związkiem jest OMDM-198 (inhibitor enzymu FAAH oraz antagonist receptoru TRPV1), którego działanie przeciwbólowe wykazaliśmy w szczurzym modelu bólu związanego z osteoartrozą. Wykazywał on wyższą skuteczność przeciwbólową w stosunku do selektywnego antagonisty TRPV1, SB-366,791 oraz selektywnego inhibitora FAAH, URB-597. Wyniki te udowadniają, że proponowana strategia działania przeciwbólowego skierowanego na dwa cele molekularne w terapii bólu przewlekłego oferuje korzyści w stosunku do selektywnych inhibitorów działających wybiórczo na jeden układ receptorowy.