

Niedotlenienie podczas porodu jest powikłaniem, które może zakłócić rozwój mózgu noworodka, prowadząc do różnego rodzaju zaburzeń natury neurologicznej. Złożony mechanizm tej patologii sprawia, że zaburzenia funkcjonowania mózgu mogą pojawić się w odległym czasie od epizodu niedotlenienia. W ostatnich dwóch dekadach prowadzono wiele badań dotyczących potencjalnych strategii terapeutycznych mających na celu ograniczenie uszkodzeń w niedotlenionym mózgu. Obecnie jednak nie ma metod, które byłyby jednocześnie skuteczne w przeciwdziałaniu negatywnym następstwom wynikającym z epizodu niedotlenienia i bezpieczne dla noworodka. Konsekwencją każdego zaburzenia w organizmie jest uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych w celu przywrócenia homeostazy. Na poziomie komórkowym uszkodzeniu tkanki nerwowej towarzyszy wzrost poziomu czynników neurotroficznych, które są odpowiedzialne za modulację poszczególnych etapów procesu neurogenezy, takich jak powstawanie i różnicowanie komórek nerwowych. Jednak ograniczona biodostępność neurotrofin zmniejsza ich potencjalne zastosowanie w badaniach klinicznych jako związków terapeutycznych.

Na początku lat 90. odkryto, że nasz organizm produkuje endokannabinoidy, które aktywują układ endokannabinoidowy. Układ ten jest jednym z najważniejszych systemów w całym organizmie, odgrywającym kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy. Co więcej, sygnalizacja za pośrednictwem układu endokannabinoidowego kontroluje powstawanie, różnicowanie i śmierć komórek mózgowych, co ma istotne znaczenie dla rozwoju neuronów i procesów naprawy mózgu. Niestety, endokannabinoidy są dostępne w układach biologicznych bardzo krótko, a sam układ endokannabinoidowy działa jako system „na żądanie”, co oznacza, że organizm nie magazynuje tych związków „na zapas”. Co ciekawe, fitokannabinoidy mogą pobudzać aktywność układu endokannabinoidowego. W związku z tym niezwykle interesującym wydaje się podjęcie badań, których celem będzie odpowiedź na pytanie, czy „wzmocnienie” endogennego procesu naprawy za pomocą środków egzogennych może skutecznie ograniczyć uszkodzenia mózgu wynikające z epizodu niedotlenienia-niedokrwienia w okresie okołoporodowym.

Kannabidiol (CBD) jest jednym z naturalnie występujących w konopiach kannabinoidów, który nie wykazuje działania psychoaktywnego. Posiada natomiast właściwości antyoksydacyjne, antyapoptotyczne, neuroprotektoryjne i przeciwzapalne. Interakcja CBD z układem endokannabinoidowym jest niezwykle złożona. CBD może oddziaływać na różne szlaki sygnałowe. Chociaż wiele dowodów sugeruje, że CBD ma istotny wpływ na wzmocnienie procesów naprawczych zachodzących w rozwijającym się mózgu po epizodzie niedotlenienia, dokładny mechanizm tego korzystnego działania nie został jeszcze w pełni zidentyfikowany. Dlatego głównym celem proponowanego projektu jest sprawdzenie, czy CBD bierze udział w modulowaniu wewnętrznych mechanizmów naprawczych (w tym w podwyższaniu poziomu neurotrofin) oraz wyjaśnienie mechanizmu odpowiedzialnego za to zjawisko. Przypuszczamy, że CBD może w sposób bezpośredni lub pośredni wpływać na aktywację receptorów serotoninowych, prowadząc do podwyższenia poziomu neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF). To z kolei może indukować zmiany metaboliczne w komórkach nerwowych, sprzyjając powstawaniu nowych połączeń między komórkami oraz przebudowie dendrytów. Dodatkowo przypuszczamy, że CBD może promować neurogenezę za pośrednictwem receptorów kannabinoidowych. Agonistą receptorów endokannabinoidowych jest 2-arachidonylglicerol – endokannabinoid produkowany przez nasz organizm, którego stężenie w synapsach może być pośrednio zwiększane przez CBD.

Kluczowym aspektem tego projektu jest zbadanie różnic płciowych w podatności na uszkodzenia mózgu wywołane niedotlenieniem-niedokrwieniem oraz ocena potencjalnej zmienności terapeutycznego działania CBD w zależności od płci. Badania sugerują, że hormony płciowe, różnice genetyczne oraz dynamika rozwoju mózgu mogą wpływać zarówno na stopień uszkodzeń, jak i na skuteczność neuroprotekcji. Uwzględnienie obu płci we wszystkich eksperymentach (ex vivo i in vivo) pozwoli lepiej poznać specyficzne mechanizmy molekularne i behawioralne wywoływane przez terapię CBD. Dzięki temu możliwe będzie zrozumienie, czy noworodki płci męskiej i żeńskiej różnie reagują na modulację systemu endokannabinoidowego i serotoninowego indukowaną przez CBD, a także na procesy neurogenezy i naprawy mózgu.

Uzyskane wyniki przyczynią się do opracowania zoptymalizowanych podejść terapeutycznych dostosowanych do specyficznych potrzeb obu płci, co ostatecznie zwiększy potencjał translacyjny CBD w leczeniu noworodkowej encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej.