

Perspektywa osi jelitowo-mózgowej w kontekście wpływu kwiatów konopi na barierę krew-mózg

Stan zapalny w obrębie Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN), zwany **neurozapaleniem**, uważany jest za kluczowy czynnik w patogenezie rozwoju chorób neurodegeneracyjnych (takich jak choroba Parkinsona i Alzheimerera) oraz zaburzeń nastroju, w tym depresji, lęku, a także dysfunkcji poznawczych. Rozwój stanu zapalnego w obrębie OUN ma wielokierunkową etiologię, jednak do najczęściej wymienianych czynników należy spadek integralności bariery krew-mózg oraz stan zapalny inicjowany przez grupę nie-neuronalnych komórek mikrogleju. W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się badaniu dwukierunkowego szlaku komunikacyjnego między mikrobiotą jelitową a OUN, określanego jako **oś mikrobiom-jelito-mózg**. Mikrobiota jelitowa stanowi nieodłączny element organizmu umożliwiający jego prawidłowe funkcjonowanie. Wykazano, że zachowanie zdrowej mikrobioty jelitowej stanowi istotny czynnik regulujący homeostazę OUN. Jednocześnie obserwowane zmiany w składzie mikrobioty jelitowej u osób z zaburzeniami neurodegeneracyjnymi i zaburzeniami nastroju, podkreślają potrzebę nowych, potencjalnych implikacji terapeutycznych uwzględniających dwustronność tej komunikacji.

Różnorodność mikrobioty jelitowej w dużej mierze zależy od wielu czynników, nie tylko składników diety, stosowanych leków syntetycznych, ale także produktów pochodzenia naturalnego i wyspecjalizowanych metabolitów roślinnych używanych ze względu na ich właściwości lecznicze. Z drugiej strony w ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się roli mikrobioty jelitowej w ocenie skuteczności, bezpieczeństwa i mechanizmów działania ugruntowanych terapii, w tym opartych o produkty pochodzenia roślinnego. Istotnym aspektem badań nad farmakokinetyką i biodostępnością doustnie przyjmowanych leków pochodzenia roślinnego jest powstawanie **metabolitów postbiotycznych**, często o większym potencjale terapeutycznym w porównaniu ze związkami macierzystymi. Z tej perspektywy włączenie mikrobioty jelitowej jako krytycznego czynnika wpływającego na właściwości roślinnych terapii stwarza szansę na wypełnienie luki w wiedzy wynikającej z niespójności pomiędzy farmakokinetyką poszczególnych roślinnych metabolitów wyspecjalizowanych, a efektem obserwowanym w badaniach *in vivo*.

Jednym z gatunków roślin o szerokim potencjale terapeutycznym są konopie siewne (*Cannabis sativa* L.), wykorzystywane w terapii m.in. przewlekłego bólu, wymiotów związanych z chemioterapią, padaczki lekoopornej czy spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym. Surowcem farmaceutycznym wykorzystywanym w medycynie i terapii są wysuszone kwiatostany żeńskie konopi bez liści i pędów, będące źródłem ponad 450 związków z grupy kannabinoidów, flawonoidów i terpenów o potencjalnych właściwościach przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych czy przeciwbólowych. **Z uwagi na złożony skład chemiczny oraz właściwości chemiczne metabolitów wyspecjalizowanych (wysoka lipofilność), stosowanie kwiatów konopi w terapii i prewencji schorzeń o podłożu neurozapalnym, w tym chorób neurodegeneracyjnych i zaburzeń nastroju, zyskało w ostatnich latach znaczną uwagę.**

Najpowszechniej stosowaną drogą aplikacji surowca jest forma wziewna praktykowana w formie waporyzacji. Istotnym wykluczeniem ograniczającym stosowanie surowca drogą wziewną są choroby dróg oddechowych (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekły kaszel), a także nieumiejętność samodzielnego doboru dawki surowca i obsługi waporyzatora (osoby starsze), czy preferencje osobiste pacjenta. W związku z tym Polskie Prawo Farmaceutyczne uwzględnia także stosowanie doustnych form stosowania kwiatów konopi, tj. wysuszonych kwiatostanów przeznaczonych do sporządzania leków recepturowych, a także naparów, nalewek farmaceutycznych czy żywicy.

Jednocześnie ustalona rola mikrobioty jelitowej w modyfikowaniu aktywności i biodostępności doustnych form stosowania fitoterapeutyków sugeruje potencjalne interakcje między doustnymi, medycznymi formami stosowania preparatów na bazie kwiatów konopi, a mikrobiotą jelitową. Niestety badania dwukierunkowej interakcji pomiędzy tym roślinnym surowcem farmaceutycznym i jego formulacjami, a ludzką mikrobiotą jelitową, choć wydają się niezbędne w zrozumieniu mechanizmów działania surowca są istotnie ograniczone.

Zaplanowane badania mają na celu dostarczenie dowodów naukowych oceniających metabolizm dostępnych w terapii, doustnych form stosowania kwiatów konopi (naparów, nalewek), a także zmikronizowanego/niezmikronizowanego surowca roślinnego z ludzką mikrobiotą jelitową. Uzyskane wyniki pozwolą wytypować formy stosowania surowca inicjujące powstawanie największej różnorodności metabolitów postbiotycznych o potencjalnym działaniu farmakologicznym, a także tych najkorzystniej wpływających na różnorodność mikrobioty jelitowej. Celem planowanych badań jest także uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy i jaki wpływ wywierają postbiotyczne metabolity doustnych preparatów z kwiatów konopii na funkcje bariery krew-mózg oraz ukierunkowaniu fenotypu zapalnego nieneuronalnych komórek mikrogleju. Uzyskane wyniki pozwolą na wskazanie potencjalnego mechanizmu działania doustnych form stosowania surowca w kontekście ich wpływu na schorzenia o podłożu neurozapalnym. Realizacja przedłożonego projektu może także stanowić pierwszy krok do opracowania nowych rozwiązań terapeutycznych opartych o postbiotyczne metabolity kwiatów konopi.