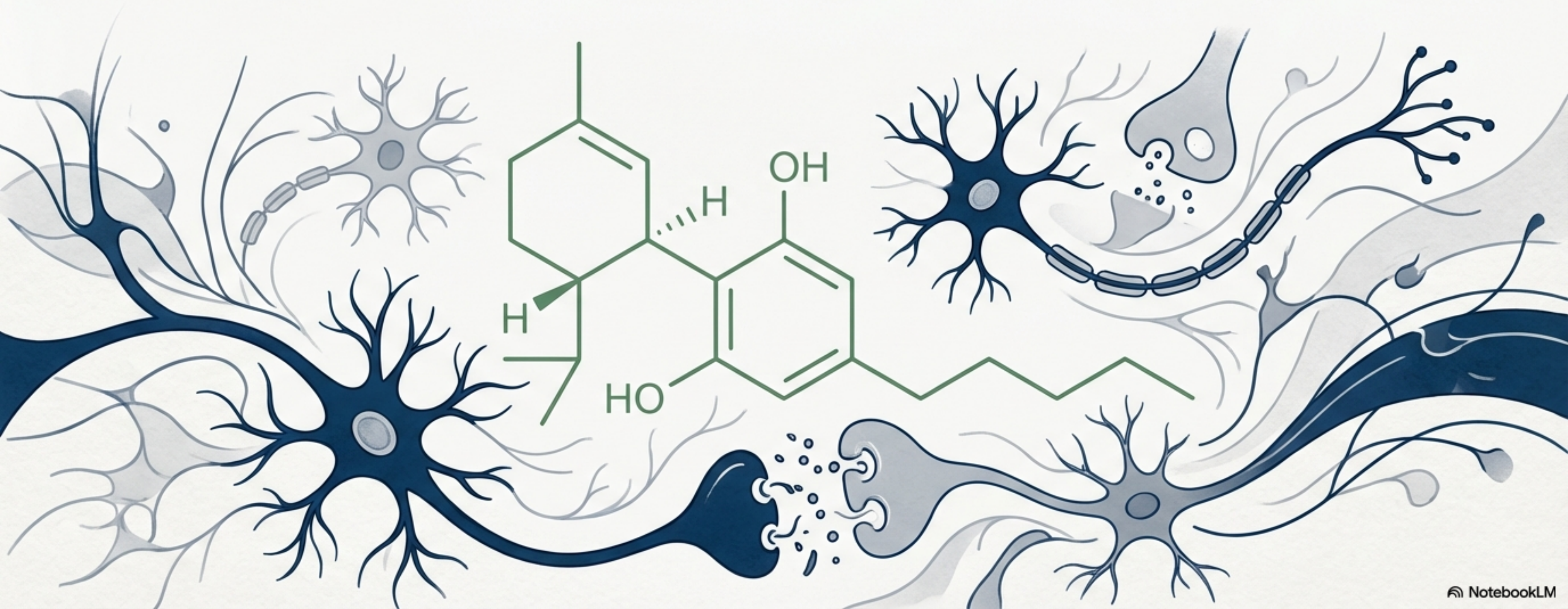


Kannabidiol (CBD) w Chorobie Alzheimera: Molekularne Podstawy Potencjału Terapeutycznego

Synteza dowodów przedklinicznych i mechanizmów działania.



Choroba Alzheimera to złożony proces neurodegeneracyjny o niszczyielskich skutkach.

Postępująca choroba prowadząca do utraty pamięci i funkcji poznawczych, charakteryzująca się czterema kluczowymi cechami patologicznymi:



Zewnątrzkomórkowe blaszki amyloidowe (A β)

Agregaty peptydu beta-amyloidu zakłócające funkcje synaptyczne.



Wewnątrzkomórkowe splątki neurofibrylarne

Skupiska hiperfosforylowanego białka tau, prowadzące do destabilizacji mikrotubul i śmierci neuronów.



Przewlekłe neurozapalenie

Aktywacja mikrogleju i astrocytów, uwalnianie cytokin prozapalnych, co potęguje uszkodzenia.



Stres oksydacyjny i dysfunkcja mitochondriów

Nadprodukcja reaktywnych form tlenu (ROS) uszkadzająca komórki.

Układ endokannabinoidowy (ECS) pełni kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy neuronalnej.

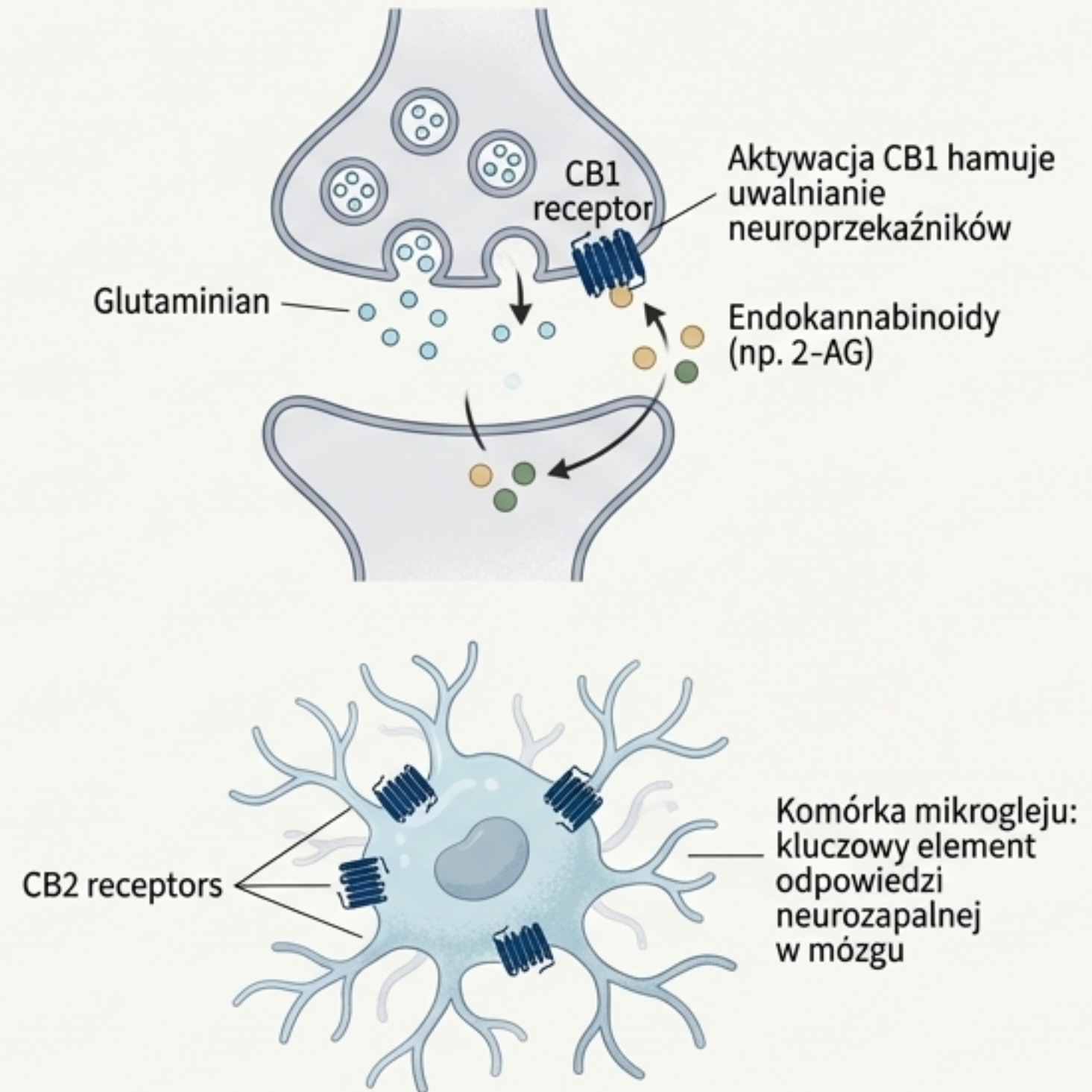
Definicja ECS: Wszechobecny system sygnalizacji lipidowej, kluczowy dla regulacji wielu procesów fizjologicznych.

Główne komponenty:

- **Receptory:** CB1 (głównie w OUN, na neuronach) i CB2 (głównie w komórkach odpornościowych, w tym mikrogleju).
- **Endokannabinoidy:** Anandamid (AEA) i 2-arachidonoilglicerol (2-AG).
- **Enzymy metaboliczne:** FAAH (rozkłada anandamid) i MAGL (rozkłada 2-AG).

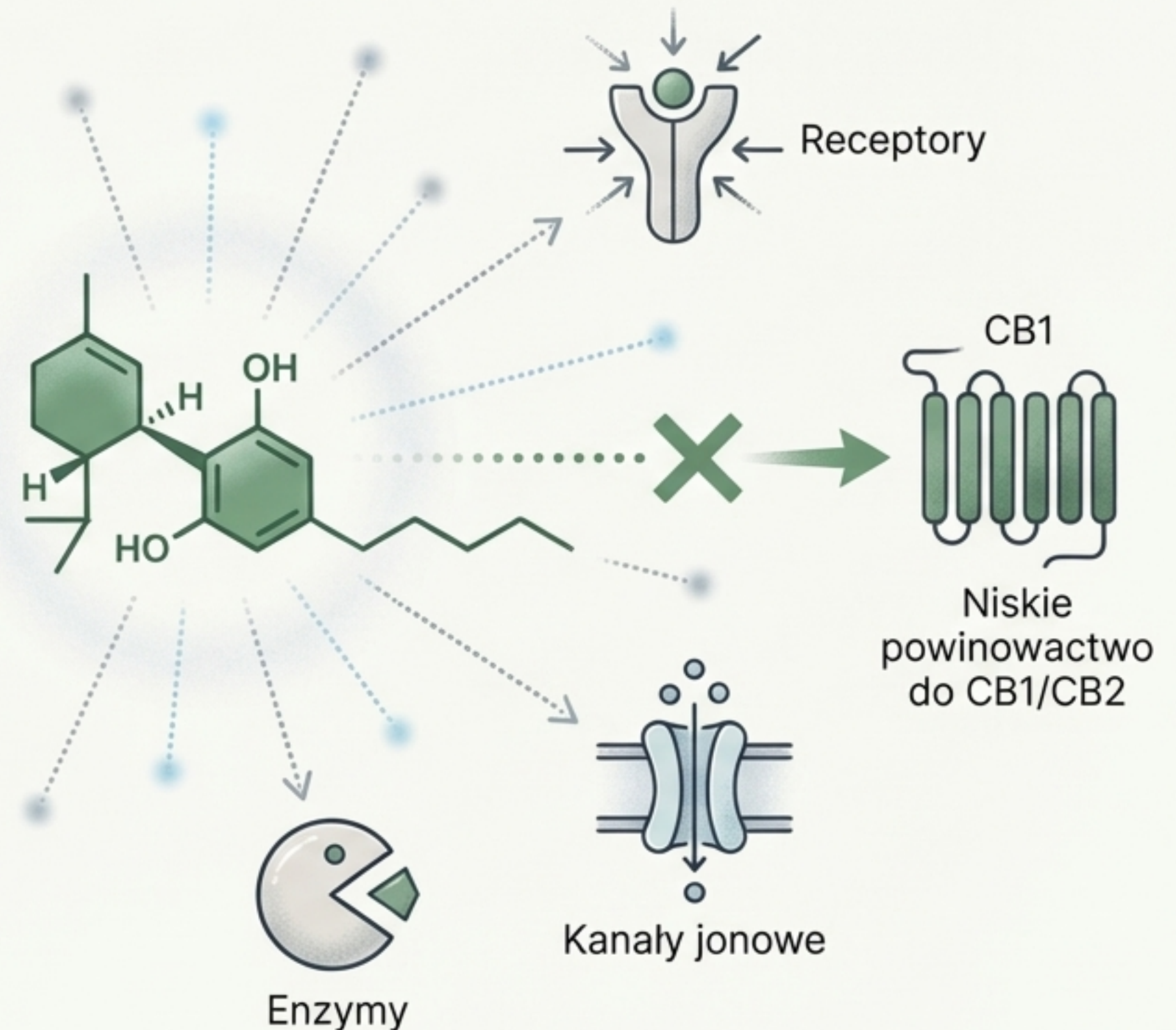
Funkcje w OUN: Regulacja plastyczności synaptycznej, neurogenezy, odpowiedzi zapalnej i ochrony przed stresem oksydacyjnym.

Powiązanie z AD: Badania wskazują na dysregulację ECS w AD, co sugeruje jego potencjalną rolę w patofizjologii choroby i jako cel terapeutyczny.

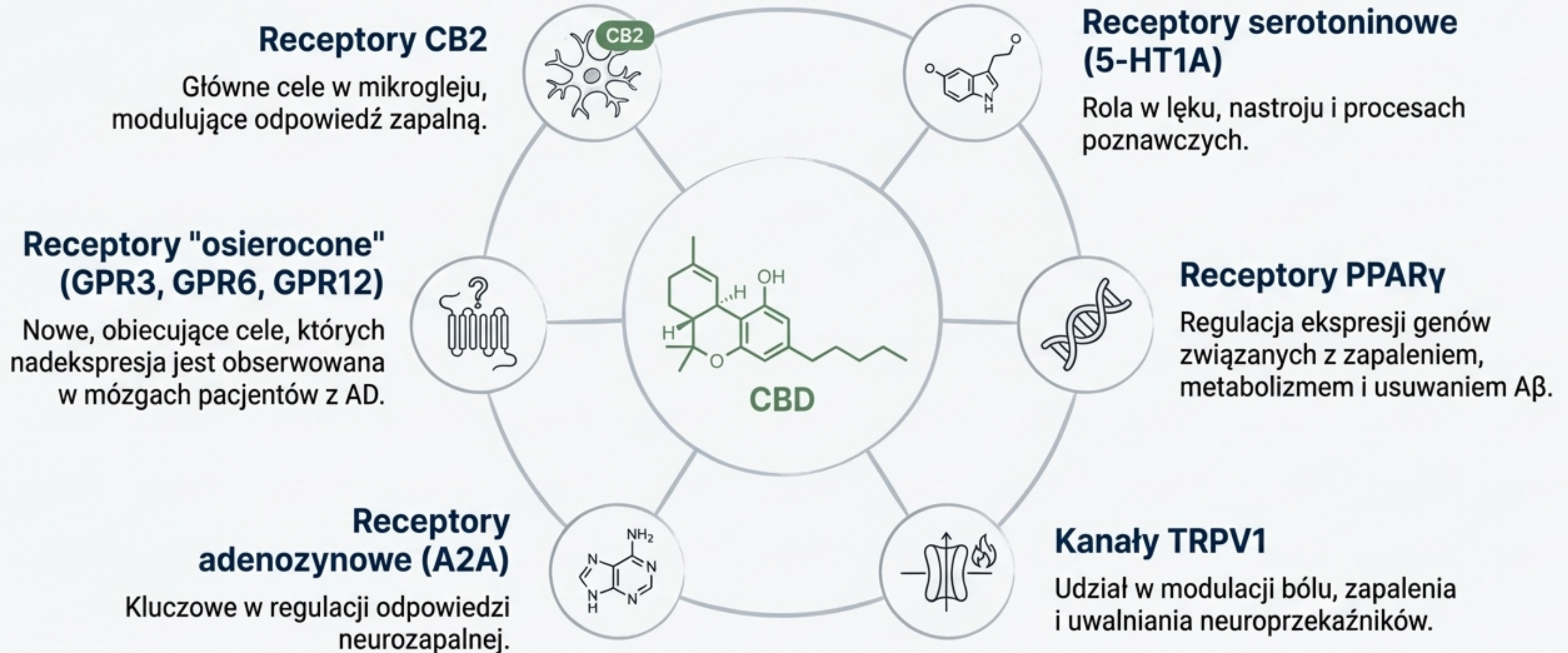


CBD działa jako plejotropowy modulator, oddziałując na wiele celów molekularnych.

- CBD nie jest psychoaktywne i wykazuje niskie powinowactwo do receptorów CB1 i CB2.
- Jego działanie jest bardziej złożone niż prosta aktywacja:
 - Działa jako **negatywny modulator allosteryczny (NAM)** dla receptorów CB1 i CB2, co oznacza, że może modyfikować ich odpowiedź na inne ligandy (np. endokannabinoidy).
 - Oddziałuje z szeroką gamą innych, niekannabinoidowych receptorów i kanałów jonowych.
- To wielokierunkowe działanie (plejotropia) jest kluczowe dla jego potencjału terapeutycznego w chorobach o złożonej patofizjologii, takich jak AD.



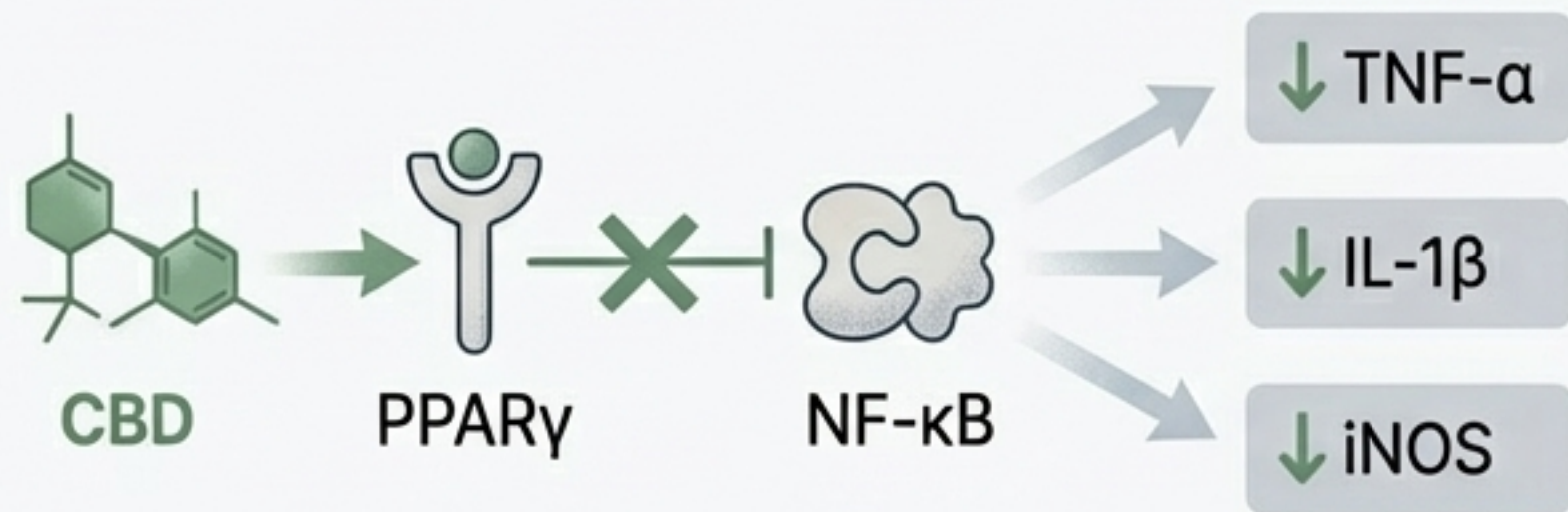
Identyfikacja kluczowych celów molekularnych CBD w patofizjologii choroby Alzheimera.



CBD zwalcza neurozapalenie i stres oksydacyjny, dwa kluczowe elementy patologii AD.

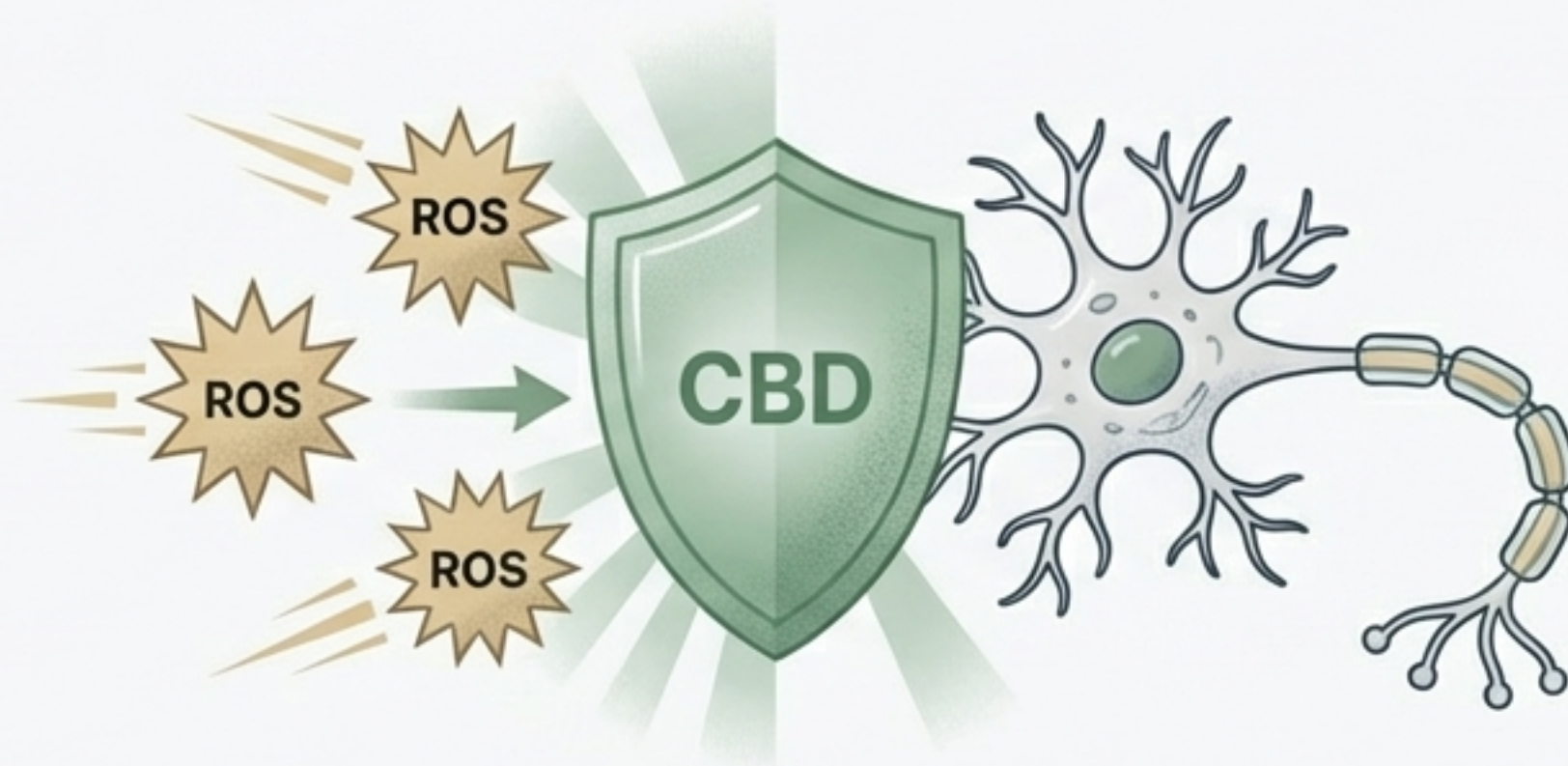
Działanie Przeciwzapalne

- Aktywacja **PPAR γ** prowadzi do hamowania szlaku **NF- κ B**, co zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β).
- Redukuje ekspresję indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS) i uwalnianie tlenku azotu (NO).
- Moduluje aktywację mikrogleju i hamuje reaktywną gliozę, częściowo poprzez rolę odwrotnego agonisty na receptorach CB2.



Działanie Antyoksydacyjne

- Zmniejsza produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) poprzez obniżenie aktywności izoform NOX.
- Chroni przed peroksydacją lipidów, zapobiegając uszkodzeniom błon komórkowych.
- Łagodzi dysfunkcję mitochondriów, istotny element w patogenezie AD.



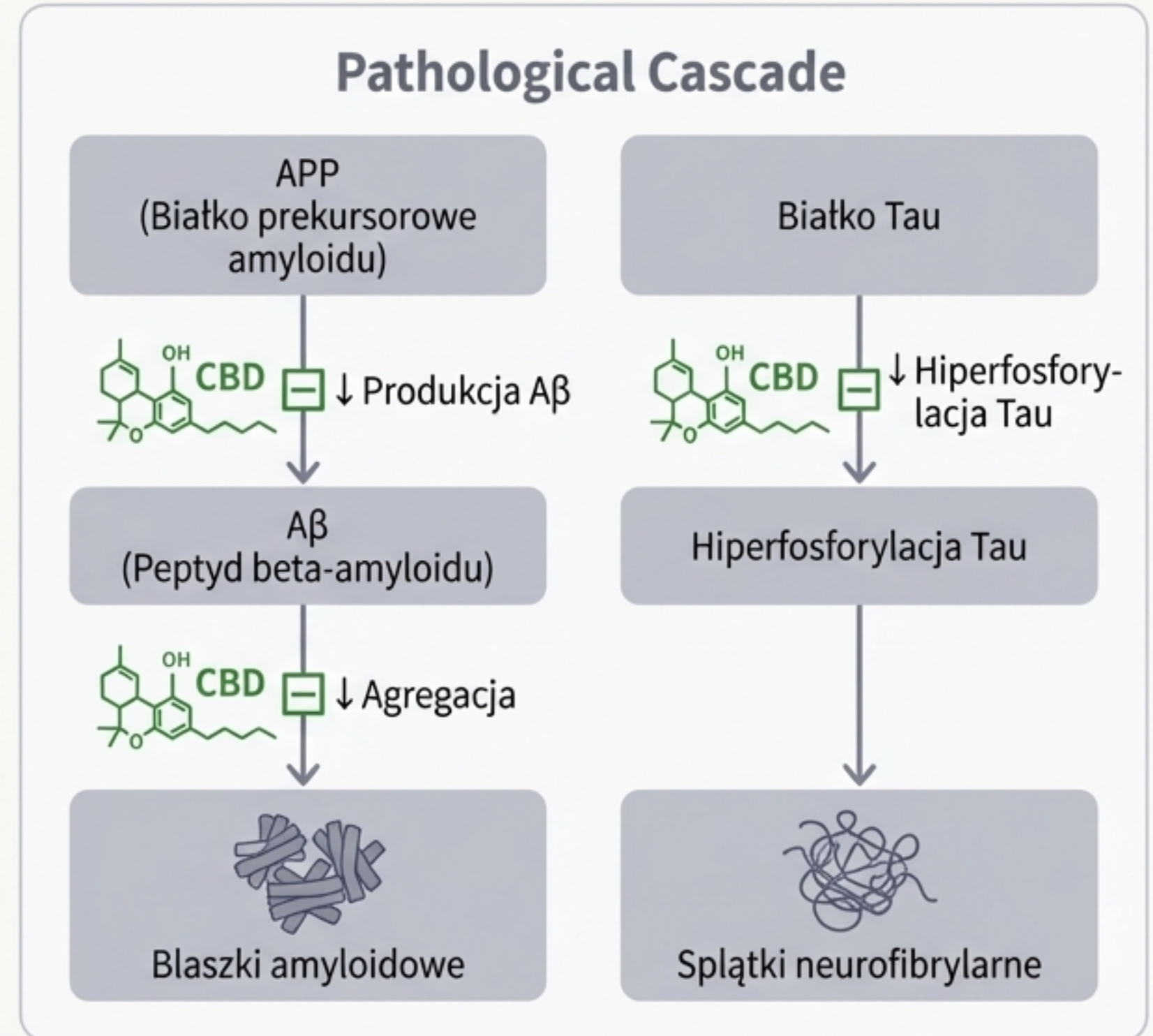
CBD wykazuje potencjał w ograniczaniu patologii białek A β i tau.

Wpływ na Amyloid- β (A β)



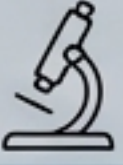




- W badaniach *in vitro* [...] CBD **zmniejsza produkcję A β** poprzez obniżenie poziomu białka prekursorowego amyloidu (APP).
- CBD **hamuje agregację A β** , co zapobiega tworzeniu się toksycznych blaszek.
- Pobudza fagocytozę A β przez mikroglej [...].

Wpływ na białko Tau

- CBD **zapobiega hiperfosforylacji białka tau** poprzez hamowanie aktywności kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK-3 β).
- [...] CBD chroni przed hiperfosforylacją tau indukowaną przez A β .
- Mechanizm ten jest częściowo związany z ratowaniem szlaku sygnałowego **Wnt/ β -katenina**.


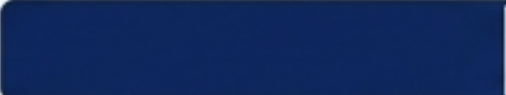




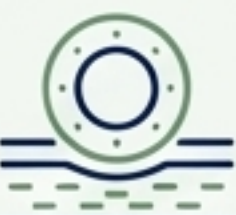



Przegląd dowodów przedklinicznych potwierdza wielokierunkowe działanie CBD.

Rodzaj badania	Model	Kluczowe odkrycie
 <i>In silico</i>	Dokowanie molekularne	Wykazano wysokie powinowactwo i stabilność konformacyjną kompleksów CBD z APP i PSEN1, białkami kluczowymi dla wczesnego AD.
 <i>In vitro</i>	Komórki neuronopodobne PC12	CBD chroni komórki przed neurotoksycznością i stresem oksydacyjnym indukowanym przez A β , zmniejsza produkcję ROS i hiperfosforylację tau.
 <i>In vitro</i>	Komórki neuroblastomy SH-SY5YAPP+	CBD zmniejsza poziom białka prekursorowego amyloidu (APP) i produkcję A β .
 <i>In vivo</i>	Nicień <i>C. elegans</i> CL4176	CBD opóźnia paraliż wywołany agregacją A β w sposób zależny od stężenia i łagodzi agregację A β <i>in vivo</i> .
 <i>In vivo</i>	Mysz A β PP ^{swe} /PS1 Δ E9	CBD poprawia funkcje poznawcze i umiarkowanie redukuje poziom nierozpuszczalnego A β 40 w hipokampie.
 <i>In vivo</i>	Mysz 5xFAD	CBD zwiększa ekspresję IL-33 i TREM2, co może wspomagać usuwanie amyloidu przez mikroglej.
 <i>In vivo</i>	Myszy C57/BL6	CBD wykazuje działanie ochronne przed toksycznością A β , łagodzi zaburzenia poznawcze poprzez odnowę synaptyczną i ochronę neuronów.

Skuteczność terapeutyczna CBD zależy od wyzwań związanych z jego dostarczaniem i biodostępnością.

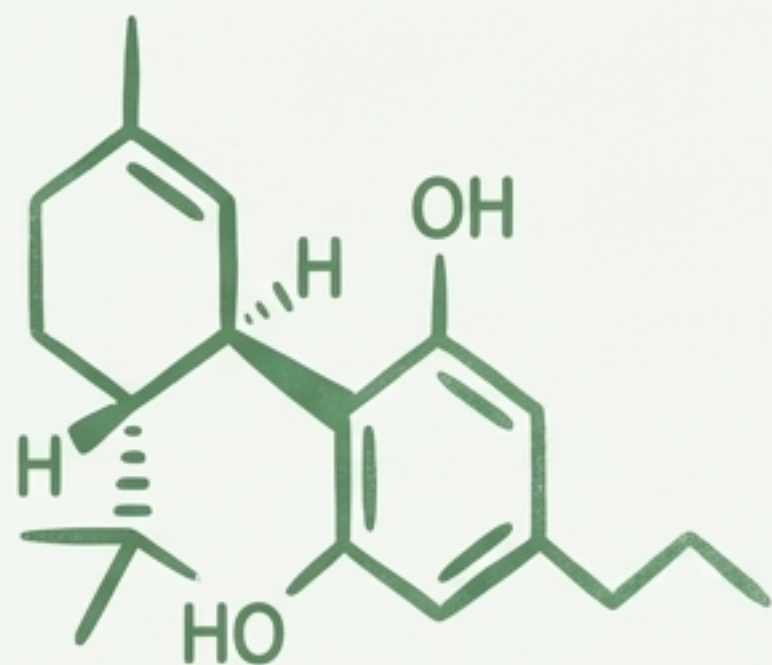
CBD jest cząsteczką lipofilową, co wpływa na jego farmakokinetykę. Przekroczenie bariery krew-mózg jest kluczowe dla jego działania w OUN. Poniżej porównanie głównych dróg podania:

	Inhalacja (palenie/waporyzacja)	 ~31% (zakres 2-56%)
	Podanie doustne (kapsułki, edibles)	 4-20%
	Absorpcja w jamie ustnej (podjęzykowa)	 20-50%
	Podanie przezskórne/miejskowe	 5-10%

Rozwój nanotechnologii (nanosystemy dostarczania) jest obiecującym kierunkiem w celu poprawy biodostępności i celowanego dostarczania CBD.

Należy odróżnić neuroprotekcynny potencjał CBD od skutków poznawczych marihuany z dominacją THC.

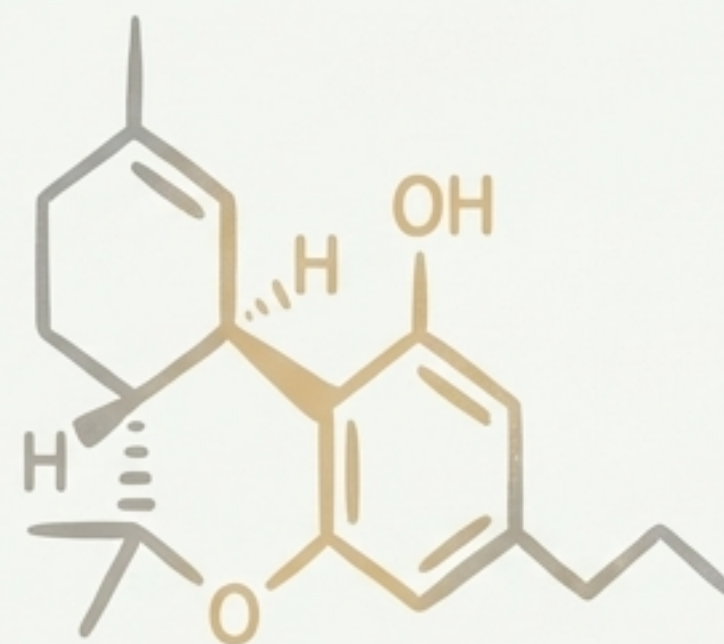
Potencjał CBD



- + Neuroprotekcja
- + Działanie przeciwzapalne
- + Brak psychoaktywności
- + Przeciwdziała niektórym negatywnym skutkom THC

W przeciwieństwie do THC, CBD wykazuje właściwości przeciwlękowe i antypsychotyczne, bez upośledzania funkcji poznawczych.

THC (wysokie stężenia)



- Upośledzenie kodowania pamięci
- Deficyty uwagi
- Wolniejszy czas reakcji
- Upośledzenie funkcji wykonawczych
- Działanie psychoaktywne

Badania koncentrują się na rekreacyjnym używaniu i wykazują upośledzenie kodowania informacji, uwagi i kontroli impulsów.

Obecne leki na bazie kannabinoidów nie są zatwierdzone do leczenia AD, co podkreśla istniejącą lukę kliniczną.

Dronabinol (Marinol®)

Skład: Syntetyczny THC

Wskazania:

Nudności/wymioty (chemioterapia), anoreksja (AIDS).

Nabilone (Cesamet®)

Skład: Syntetyczny analog THC

Wskazania: Ciężkie nudności/wymioty (chemioterapia).

Nabiximols (Sativex®)

Skład: Ekstrakt roślinny (THC:CBD \approx 1:1)

Wskazania:

Spastyczność (SM), ból neuropatyczny (SM), ból nowotworowy.

Epidiolex®

Skład: **Czyste CBD**

Wskazania: Rzadkie postacie padaczki (zespół Dravet, zespół Lennox-Gastaut).

Key Insight: Dowód na skuteczność kliniczną czystego CBD w neurologii.



**Choroba
Alzheimera?**

Potencjalne korzyści kliniczne CBD w AD obejmują zarówno modyfikację choroby, jak i leczenie objawowe.

Potencjalna modyfikacja przebiegu choroby (Disease-Modifying Potential)



Neuroprotekcja: Ochrona neuronów przed śmiercią.



Działanie przeciwzapalne: Ograniczenie przewlekłego stanu zapalnego w mózgu.



Wpływ na patologię A β /tau: Potencjalne spowolnienie progresji kluczowych zmian patologicznych.

Zarządzanie objawami behawioralnymi i psychicznymi demencji (BPSD)



Agitacja, agresja i lęk: Mechanizmy przeciwłękowe CBD (np. działanie na receptory 5-HT_{1A}).



Zaburzenia snu: CBD może poprawiać jakość snu.



Utrata apetytu: Właściwości przeciwzapalne i przeciwłękowe mogą pośrednio poprawić odżywianie.

Dowody na leczenie objawowe pochodzą głównie z badań nad innymi schorzeniami i wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z AD.

Droga do zastosowania klinicznego CBD w AD wymaga odpowiedzi na kluczowe pytania badawcze.

Dawkowanie i standaryzacja:

Jaka jest optymalna, skuteczna i bezpieczna dawka CBD?
Jak standaryzować preparaty?



Farmakokinetyka w populacji geriatrycznej:

Jak wiek, choroby współistniejące i polipragmazja wpływają na metabolizm i bezpieczeństwo CBD?



Interakcje lekowe:

Ryzyko interakcji z powszechnie stosowanymi lekami z powodu inhibicji enzymów CYP (np. CYP3A4, CYP2C19).



Projektowanie badań klinicznych:

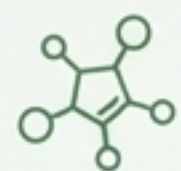
Jakie są najlepsze punkty końcowe do oceny skuteczności? Jak długo powinny trwać badania?



Określenie okna terapeutycznego:

Czy CBD jest skuteczniejsze we wczesnych stadiach (profilaktyka) czy późniejszych (leczenie objawowe)?

Podsumowanie: CBD jako plejotropowy kandydat terapeutyczny w chorobie Alzheimera.



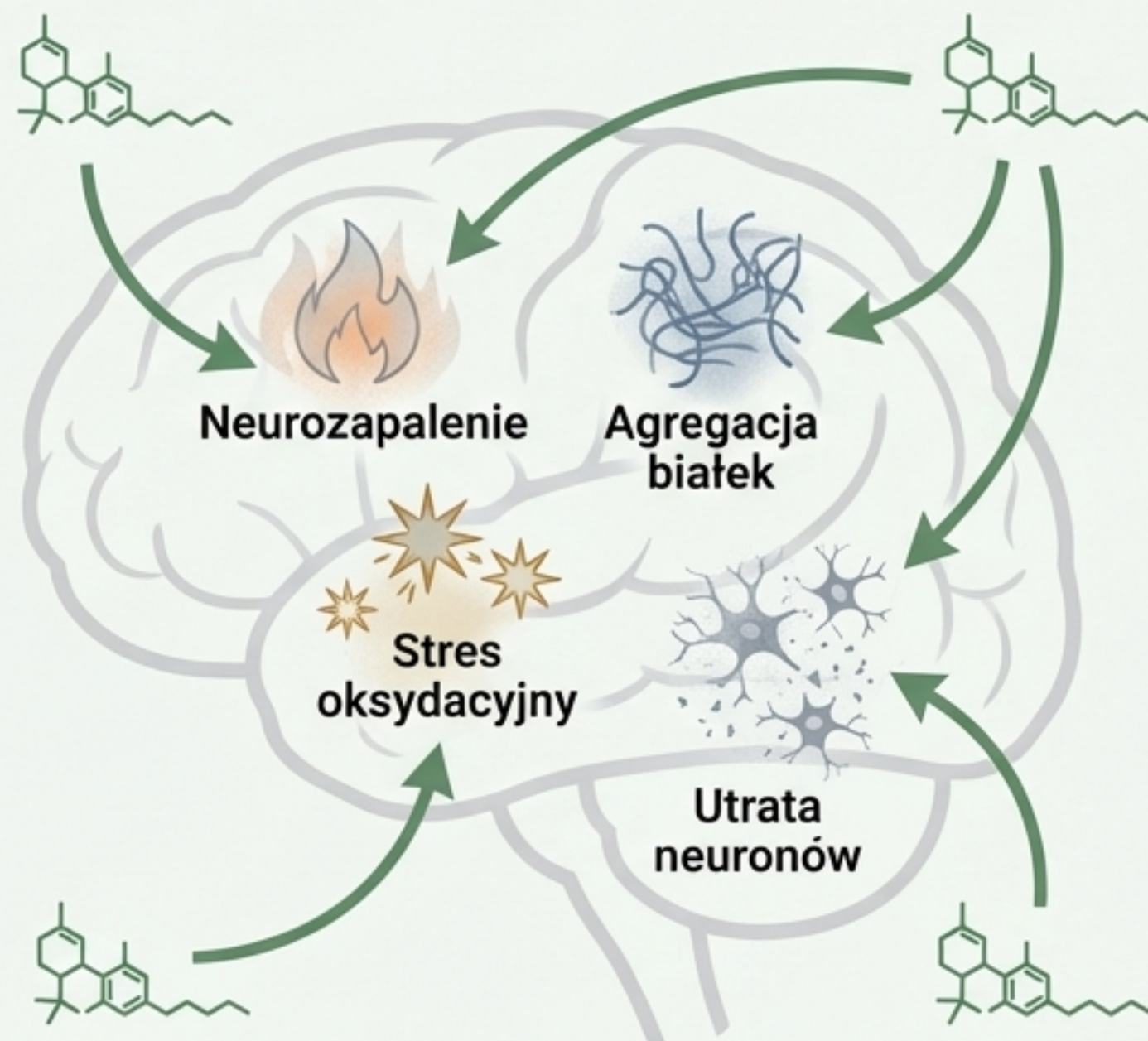
- CBD nie jest pojedynczym "lekiem na Alzheimera", ale środkiem o wielokierunkowym mechanizmie działania.



- Jego unikalny profil farmakologiczny (brak psychoaktywności, neuroprotekcja) czyni go obiecującym kandydatem.



- Niezbędne są dalsze, rygorystyczne badania kliniczne w celu określenia jego rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa.



“Potencjał CBD leży w modulacji złożonej sieci patologicznej AD, a nie w pojedynczym celu.”