



## INSTYTUT PSYCHIATRII i NEUROLOGII

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
tel. centr. (22) 45 82 800, fax (22) 651 93 01  
www.ipin.edu.pl



Dr hab. Ewa Taracha  
taracha@ipin.edu.pl  
Warszawa, 08.03.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Adama Wojtasa**  
**pt.: The effects of novel psychoactive substance, 25-NBOMe on the central nervous system In comparison to psilocibin”**  
**wykonanej w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN**  
**pod kierunkiem prof. Dr hab. Krystyny Gołębiowskiej.**

Obecnie dostępne leki o działaniu przeciwdepresyjnym wymagają długotrwałego stosowania przez kilka tygodni zanim uzyskana zostanie poprawa stanu pacjenta i wykazują się niewystarczającą skutecznością lub jej brakiem. Dlatego też trwają poszukiwania leku, którego działanie przeciwdepresyjne byłoby widoczne już od pierwszego zażycia i który działałby również u pacjentów opornych na terapię klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi. Pewne nadzieje wiąże się z psychodelikami takimi jak np.: ketamina (antagonista receptora N-metylo-D-asparaginowego - NMDA), która wykazuje działanie przeciwdepresyjne już w kilka godzin po podaniu. Wywiera ona jednak szereg efektów niepożądanych, które sprawiają, że nie może być stosowana uniwersalnie w terapii depresji. To skłania do badania innych psychodelików o korzystniejszym profilu farmakologicznym. Dlatego podjęcie podstawowych badań dotyczących mechanizmów działania 25-NBOMe jest w pełni uzasadnione.

Rozprawa ma formę przewodnika po 4 publikacjach z prac własnych. W trakcie pisania pracy, 3 z nich były już opublikowane w bardzo dobrych czasopismach a czwartą zamieszczono jako preprint, który też już się ukazał. Łączny IF wynosi 21,1. We wszystkich

wspomnianych publikacjach doktorant jest pierwszym autorem. Zwięzłe omówienie tych publikacji poprzedzono 15 stronicowym wprowadzeniem. Zawarte tam tło naukowe i aktualny stan wiedzy wykazały ogólną wiedzę teoretyczną doktoranta i znajomość tematyki związanej z prezentowanymi badaniami. Doktorant omawia w nim historię stosowania psychodelików, ich klasyfikację, profil receptorowy, wywoływane przez nie efekty behawioralne i neurobiologiczne ze szczególnym uwzględnieniem będącej przedmiotem oceny, podanej procesowi N-benzylacji, pochodnej fenyloetyloaminy 25-NBOMe oraz psylocybiny i użytego jako związku referencyjnego szybko działającego leku przeciwdepresyjnego, ketaminy.

Celem ogólnym tej pracy jest porównanie na poziomie neurochemicznym i behawioralnym wysoko selektywnego agonisty receptora 5-HT<sub>2A</sub> z grupy fenyloetyloaminy, 25B-NBOMe i psylocybiny, agonisty o znacznie szerszym spektrum działania,

W artykule (Wojtas i inni 2021; A1) wykazano, że jednorazowe podanie 25B-NBOMe w porównaniu z kontrolą zwiększało uwalnianie DA, 5-HT i glutaminianu w korze przedczołowej, prążkowi i jądrze półleżącym szczura, co doktorant wiąże z powinowactwem do receptora 5-HT<sub>2A</sub>. Testy behawioralne wskazują na działanie halucynogenne 25B-NBOMe, wpływ na pamięć krótkotrwałą, lokomocję i działanie anksjogenne. Wykazano również, że efekt genotoksyczny jest znacznie mniejszy niż dla MDMA.

W kolejnym badaniu (Wojtas i inni 2023; A2) oceniano podobnie jak w badaniu 1. parametry po 7-mio dniowym podawaniu 25B-NBOMe. Stwierdzono, że wielokrotne podania, w porównaniu do dawki jednorazowej, mają znacznie mniejszy wpływ na uwalnianie neurotransmiterów, również efekt halucynogeny oceniany przy użyciu testu WDS zmniejszył się drastycznie już w drugim dniu podawania natomiast wzrosła genotoksyczność ale raczej nie neurotoksyczność w korze przedczołowej i hipokampie.

W trzecim artykule A3 (Wojtas i inni 2023) opisano wpływ jednorazowego podania dwóch innych psychodelików, dla których wykazano działanie przeciwdepresyjne a mianowicie psylocybiny i ketaminy. Również one wpływały na poziomy neurotransmiterów zwiększając poziomy pozakomórkowe dopaminy, serotoniny, glutaminianu i GABA w korze przedczołowej, podczas gdy psylocybina zwiększyła również pozakomórkowy poziom GABA w jądrze siatkowatym wzgórza. Te substancje powodowały genotoksyczność w korze czołowej (psylocybina) i w hipokampie (oba). Jednorazowe dawki nie wykazywały działania przeciwłękowego ani przeciwdepresyjnego, ale jak doktorant słusznie zauważa ocena takich zachowań powinna być robiona na zwierzętach u których modelowano takie zaburzenia.

W ostatnim z wchodzących w skład niniejszej rozprawy artykułów (Wojtas i inni, 2023) opisano badania dotyczące wpływu jednorazowego podania psylocybiny i ketaminy na układ limbiczny. Wykazano, że psylocybina i ketamina zwiększały uwalnianie dopaminy (DA) i serotoniny (5-HT) w jądrze półleżącym szczurów. Poza tym, oba leki wpływały na uwalnianie glutaminianu i GABA w jądrze półleżącym, hipokampie i jądrach migdałowatych oraz zwiększały poziomy ACh w hipokampie. Po 7 dniach po podaniu leków obserwowano zmiany w gęstości receptorów D2, 5-HT1A i 5-HT2A w jądrze półleżącym i hipokampie. Tu inaczej niż w badaniach opisanych w artykule 3 obserwowano wyraźny efekt anksjolityczny psylocybiny w fazie ostrej i 24 godziny po leczeniu.

Wyniki prac omówiono obszernie porównując je z wynikami licznych opublikowanych na ten temat prac. Przedstawiona rozprawa wnosi istotny wkład w zrozumienie mechanizmów działania 25-NBOMe. Biorąc pod uwagę potencjalną możliwość działania przeciwdepresyjnego tej klasy substancji należy uznać podjęty problem za ważny. Doktorant wykazał się znajomością wielu zaawansowanych technik stosowanych w badaniach neurochemicznych i behawioralnych. Przedstawiona rozprawa wskazuje na umiejętność samodzielnego prowadzenia badań przez doktoranta.

Chciałam zwrócić uwagę, że praca Jeon et al., 2019 jest niewłaściwie zacytowana, (przy opisie dotyczącym szczurów Sprague Dawley a dotyczy myszy), poza tym nie stwierdzono tam wzrostu intensywności wokalizacji a zmianę jednego z parametrów USV a mianowicie częstotliwości. Podczas czytania tej rozprawy doktorskiej nasunęły mi się pytania:


- Czy zdaniem doktoranta wyniki cytowanych prac dotyczących SA i CPP dla 25-NBOMe rzeczywiście przemawiają za jego działaniem uzależniającym? Takie wyniki (SA i CPP), łącznie ze wzrostem DA w Acb można również uzyskać dla cukru (np. Bassareo i inni 2015)
- W prezentowanych badaniach opisano wyjątkowo szybko rozwijającą się tolerancję. Czy coś wiadomo na temat charakterystycznej dla wielu psychoaktywnych substancji sensytyzacji, która bywa też określana jako odwrotna tolerancja?
- Doktorant pisze, że obserwowano antydepresyjny efekt psylocybiny po 5 tygodniach u szczurów i po nawet kilku miesiącach u ludzi. W prezentowanych tu badaniach okres obserwacji dla 25B-NBOMe jest krótki. Interesująca wydaje się odpowiedź na pytanie, które z obserwowanych zmian są długotrwałe. Czy znane są skutki behawioralne i neurochemiczne występujące po kilku tygodniach od zaprzestania podawania 25-NBOMe?

-Z czego wynikają różnice w efekcie anksjolitycznym psylocybiny obserwowane w badaniach opisanych w artykule A3 i A4?

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona rozprawa mgr Adama Wojtasa pt.: "The effects of novel psychoactive substance, 25-NBOMe on the central nervous system in comparison to psilocibin" spełnia wszelkie wymagania określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. 2023, poz. 742) i zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN o dopuszczenie mgr Adama Wojtasa do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

Biorąc pod uwagę opublikowanie wyników prac wykonanych w ramach rozprawy doktorskiej w 4 publikacjach, wszechstronność i wielokierunkowość podejścia doktoranta do analizy neurobiologicznej, jak również krytyczne spojrzenie na możliwości terapeutyczne badanych substancji wnioskuję o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

dr hab. n. med. Ewa Taracha

Profesor IPiN  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
Zakład Neuronauki Doświadczalnej i Klinicznej  
  
dr hab. n. med. Ewa Taracha