



Grzyby halucynogenne pomogą w leczeniu depresji? "Jeśli chodzi o psylocybinę, jest o co walczyć"

[GRZYBY HALUCYNOGENNE](#) 14.01.2022, 06:02

[Michał Olszewski](#)

Trwa międzynarodowy wyścig naukowców, którego stawką jest zdrowie chorych na depresję. Krakowscy naukowcy też prowadzą badania nad skutecznością psylocybiny w walce z tą chorobą.

Rozmowa z prof. Krystyną Gołębiewską, neurofarmakolożką i biologką w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk.

Michał Olszewski: Była pani doktorantką profesora Jerzego Vetulaniego, jednego z tych naukowców, którzy nie bali się eksperymentów. Zapytam zatem: próbowała pani grzybów halucynogennych?

Prof. Krystyna Gołębiewska: Owszem, byłam. Profesor Vetulani lubił zaskakiwać. Był skłonny wypróbować na sobie różne, hmm, nowinki naukowe, między innymi był wielkim zwolennikiem marihuany i zrobił dużo, żeby odkłamać pewne mity jej dotyczące.

Ale grzyby to przecież nie marihuana. Psylocybina jest znacznie silniejszą substancją.

- Oczywiście. Grzyby są znane i stosowane od tysięcy lat w kulturach pozaeuropejskich pod postacią mieszanek i naparów. Nie tylko w celach rytualnych, ale i bardzo interesujących właściwości leczniczych.

I stąd pani zainteresowanie?

- To daleka i długa droga. Przez kilka lat prowadziłam badania dopalaczy. Zanim zajęłam się psylocybiną, sprawdzałam toksyczność grupy syntetyków, stosowanych jako komercyjny zamiennik LSD. Przez cztery lata badaliśmy w Instytucie Farmakologii tę grupę związków. Ich nazwa w skrócie to NBOMy: poza tym, że naśladują działanie LSD, to budową chemiczną przypominają słynną meskalinę...

Występującą w niektórych kaktusach w Ameryce Środkowej.

- NBOMy, zanim wprowadzono restrykcyjną barierę dla dopalaczy, były powszechnie dostępne, nawet w sklepach.

I wciąż są, tyle że w internecie. Wystarczy telefon i przywozi je taksówkarz. W tych sklepach sprzedawane były, swoją drogą, również grzyby.

- Zajmowałam się też grupą substancji podobnych chemicznie do psylocybiny. To pochodne tryptaminy, która ma szkielet naszego endogennego neuroprzekaźnika serotoniny, produkowanej przez organizm człowieka. Serotonina jest jednym z głównych neuroprzekaźników. Właściwościami przypomina odpowiadającą za regulację rytmu dobowego melatoninę, którą syntetyzujemy w szyszynce. Psylocybina wygląda na bardzo blisko związaną z serotoniną i melatoniną. Kiedy więc w środowisku farmakologów zaczęło mówić się coraz głośniejszo o możliwości leczenia depresji właśnie psylocybiną, pomyślałam, że powinniśmy tutaj, w Krakowie, kontynuować badania. Mamy doświadczenie, wiedzę, a stawka jest bardzo wysoka.



Ketaminą depresji nie wyleczymy

Za pomocą psylocybiny zawartej w grzybach halucynogennych chce pani leczyć depresję? W tych grzybach, za którymi uganiał się po gorczańskich i bieszczadzkich łąkach amatorzy halucynogennych lotów?

- Tak jest. Przeprowadzamy tzw. badania podstawowe, które mają pokazać możliwości leczenia psylocybiną depresji, szczególnie lekoopornej. Nie ma ich na świecie dużo, a sprawa wygląda na bardzo poważną i nie da się jej sprowadzić do poszukiwania halucynogennych wrażeń. Duży procent pacjentów z depresją nie reaguje na leki syntetyczne. Poza tym mają one szereg działań ubocznych, więc trwa poszukiwanie lepszych substancji. Typowe leki przeciwdepresyjne swój efekt terapeutyczny wywierają po trzech tygodniach stosowania, czyli późno. A w czasie, gdy pacjenci zaczynają terapię, zanim organizm dostosuje swój układ neuroprzebieżniczy do nowej zmiennej i zacznie funkcjonować inaczej, to, niestety, nadal bardzo cierpią z powodu zaburzeń psychicznych i ogólnoustrojowych. Wiele osób nie reaguje na nie w ogóle. Nawet leki nowej generacji zawodzą.

A psychodeliki pomogą?

- To nie jest nowa sprawa. Zanim zaczęliśmy badać psylocybinę, naukowcy wzięli pod lupę inną substancję psychodeliczną – ketaminę - jako szybko działający lek przeciwdepresyjny. Badamy ją również w naszym instytucie. Wiąże się z nią jednak problem – powoduje niekorzystne działania i uzależnia. Efekt terapeutyczny następuje szybko, bo do 24 godzin pozbywamy się depresji. Ale też czas działania jest krótki, trzeba zażywać kolejne dawki, np. co tydzień. Ketamina uzależnia, nie jest więc bezpieczna. Dlatego nauka sięgnęła po psylocybinę bądź zbliżoną do niej dimetylotryptaminę, również występującą naturalnie. A jeszcze wcześniej badano LSD jako potencjalny lek na lęk.

To ciekawe, jeśli zważyć, że część eksperymentujących z LSD skarży się na koszmarne doznania.

- Do tych doznań jeszcze wrócimy. Początkowe badania LSD jako leku na leczenie lęku, zwłaszcza u pacjentów z zagrożeniem życia, np. w chorobach onkologicznych, przyniosły dobre i obiecujące efekty. Wszystko zostało ucięte nożem ze względu na kontekst społeczny. Masowe używanie LSD przez hippisów doprowadziło do ustawy w 1971 r., w której prezydent Richard Nixon wpisał substancje psychodeliczne do tej samej przegródki, w której znalazły się najmocniejsze narkotyki, np. heroina.

Popełnił błąd?

Nie powinny się tam były znaleźć - to była decyzja polityczna, która nie miała nic wspólnego z naukowym podejściem. W każdym razie naukowcy stracili dostęp do substancji i badania się skończyły. Dopiero na początku lat 90. rozpoczęły się na nowo. Naukowcy zaczęli znowu przyglądać się psychodelikom pod kątem możliwości ich zastosowania w terapii różnych schorzeń, głównie uzależnień od alkoholu, depresji, lęku i leczenia zaburzeń neurodegeneracyjnych. Niektórzy z psychiatrów otrzymali zgodę na stosowanie wspomaganą psychodelikami psychoterapii w warunkach klinicznych. W Polsce nie ma takiej możliwości. Nie można uzyskać zgody na użycie psychodelików. Panuje też kompletna niewiedza, czym one są i obawa przed stosowaniem czegokolwiek, co leży na granicy prawa. Lekarze bez specjalnych zgód, wydanych przez komisje bioetyczne, nie mogą tego robić. A niedaleko od nas, w Londynie, psychiatra Carhart-Harris prowadzi już kolejną grupę badawczą. Podobnie w Szwajcarii i w USA. Badania są tak obiecujące, że mam nadzieję, że w końcu i u nas pojawi się taka możliwość. Powiem więcej: wyniki są tak spektakularne, że władze USA prawdopodobnie wydadzą zgodę na prowadzenie tego rodzaju terapii depresji. To tym bardziej ważne, że po covidzie mamy wysyp młodych osób cierpiących na depresję.

Co to w praktyce oznacza, że wyniki badań są spektakularne?

- My prowadzimy badania podstawowe, czyli badamy mechanizmy działania substancji, określamy ich efektywność i toksyczność, ale są już publikacje, które udowadniają że psylocybina i dimetyletryptamina prawdopodobnie będą przynosiły bardzo dobre rezultaty terapeutyczne. Są stosunkowo mało toksyczne, co widać po pacjentach, którzy już je przyjmują. Efekt terapeutyczny, przeciwdepresyjny i przeciwłękowy uzyskuje się praktycznie natychmiast. Nie trzeba stosować ich codziennie jak typowych leków przeciwdepresyjnych. Efekt jednej dawki pojawia się po 24 godzinach i trwa nawet pół roku. To jest coś niebywałego. Oczywiście reakcje osobnicze bywają różne. Wiemy, że te substancje prawdopodobnie działają podobnie do ketaminy, czyli pozwalają na odbudowanie deficytów w sieci neuronalnej, ale nie mają takich skutków ubocznych jak ona.

Jedną ze spójnych hipotez dotyczących pojawiania się depresji jest to, że skutek stresu dochodzi do niekorzystnego działania na sieci nerwowe, co skutkuje ich zubożeniem i zanikaniem połączeń między neuronami. W związku z tym różne obszary mózgu nie funkcjonują tak, jak powinny w normalnym fizjologicznym stanie. Dochodzi do zaburzeń w przekazie informacji na poszczególnych szlakach neuronalnych i prawdopodobnie dlatego nasze neuroprzekaznictwo funkcjonuje nieprawidłowo. W mózgu znajduje się mniej serotoniny, dopaminy i glutaminianu, a te

neuroprzekazniki są bardzo potrzebne do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Psychodeliki oddziałują na czynniki neurotroficzne, czyli substancje białkowe, które stymulują neurony do tego, żeby tworzyły się nowe połączenia, nowe synapsy. Wiem, że to co mówię, może brzmieć rewolucyjnie, ale psychodeliki odtwarzają zubożałą sieć neuronalną. Podobnie działa na przykład ketamina.

Różnica polega na tym, że ketamina wpływa na inne układy neuroprzekaznikowe i inne białka receptorowe niż psylocybina i dimetylotryptamina. Ale wydaje się, że wspólnym efektem jest odtwarzanie sieci neuronalnych. Psylocybina i dimetylotryptamina działają bardzo szybko, a ich efekt utrzymuje się bardzo długo. To jest fenomen, którego na razie nie rozumiemy. Skąd ta korzystna długotrwała reakcja? Być może lepiej wpływają na czynniki neurotroficzne, które stymulują wzrost połączeń nerwowych, być może aktywują jakieś geny, które są dla psychodelików bardziej dostępne niż dla ketaminy. W każdym razie przestrajają nasz mózg na inne tory.

Terapia bez odlotu

Co to jest dimetylotryptamina?

- Występuje w roślinach. Obserwacje ludów, które stosowały ją w Meksyku, Brazylii czy Afryce wskazują, że użytkownicy tworzą wyciąg z krzewu marzanowatych wzbogacony przez wyciąg z liści innej rośliny zawierający harminę i harmalinę – alkaloidy roślinne. Dzięki tej kombinacji efekt psychodeliczny nie działa 15 minut, tylko godzinę. Mieszanka ta zresztą jest znana w Polsce pod nazwą ayahuasca.

Teraz rozumiem. Przedstawiana jest jako cudowny lek na wszystko i brama do innych światów.

- Przyznaję, że nie czytam tych wszystkich mistycznych świadectw w internecie, nie mają one aż tak dużej wartości. Coś wiemy jednak na pewno. Ayahuasca działa dłużej niż sama dimetylotryptamina. Pytanie, czy jest taka potrzeba? Może 15 minut wystarczy do osiągnięcia efektu leczniczego?

Zmierza pani do pytania, czy narkotyczny lot musi być częścią terapii?

- Tak. Są hipotezy, że do osiągnięcia skutków terapeutycznych nie jest w ogóle potrzebny.

Jak go odseparować? Inaczej mówiąc: co zrobić, żeby człowiek, który przyjmie psylocybinę, nie rozmawiał z drzewami, tylko szybko wychodził z ciężkiej depresji? Może jedno z drugim jest w nierozzerwalny sposób związane?

- Efekt psychodeliczny polega na tym, że substancje w rodzaju psylocybiny aktywują pewien podtyp receptora serotoninowego w korze czołowej. Jest on zlokalizowany na komórkach piramidowych, które uwalniają glutaminian. Pojawia się zwiększone wydzielanie glutaminianu, który również jest bardzo istotnym neuroprzekaznikiem, niezbędnym do procesu uczenia się, sprawnego funkcjonowania i ogólnego pobudzenia neuronów.

Efekt psychodeliczny związany ze zmianami świadomości i ze stanami psychotycznymi jest typowy dla halucynogenów, czyli dla NBOMów i LSD, które badaliśmy. Człowiek przeżywa różne stany odmiennej świadomości, których normalnie nie doświadcza. W eksperymentalnych terapiach zażywanie psychodelików zawsze odbywa się w towarzystwie psychoterapeuty, który zapewnia komfort na wypadek wystąpienia stanu psychotycznego, lękowego. One mijają, a efekt terapeutyczny pozostaje. Pojawiła się możliwość, że niekoniecznie jest potrzebny efekt psychodeliczny, czyli wyzwolenie glutaminianu.

Który zawsze jest niewiadomą i ryzykiem. Ponieważ ktoś pozna język drzew, a kto inny spotka się z demonami.

- Ja przypuszczam, że substancje pozbawione własności psychodelicznych mogą działać terapeutycznie i nadal odtwarzać sieci neuronalne. Chcemy zrobić takie badania na szczurach i zobaczyć, czy efekt terapeutyczny utrzymuje się w warunkach blokady receptora odpowiedzialnego za działanie halucynogenne i czy te oba tory działania są splecione w jedną całość. Sprawdźmy to.

To pytanie można sformułować inaczej: czy można takich substancji używać całkowicie bezpiecznie?

- Cóż, każda z substancji, która zwiększa poziom serotoniny, glutaminianu i dopaminy może mieć działania niekorzystne.

Zawsze jest jakaś cena?

- Może być, ale nie musi. Trzeba określić, jaka jest dawka działająca, przy której nie występują jeszcze niekorzystne efekty. Jesteśmy w trakcie tych pomiarów. Wiemy już, że ketamina wykazuje działania niekorzystne, w psylocybinie na razie ich nie widzimy.

Jaki niekorzystny wpływ ma ketamina?

Podobnie jak w przypadku innych substancji, które zaburzają neuroprzebieżność, zwłaszcza dopaminowe, serotoninowe i glutaminianergiczne, ketamina powoduje wystąpienie stresu oksydacyjnego. To proces naturalny, ale gdy przekracza dopuszczalny poziom, pojawia się za dużo wolnych rodników, które z kolei działają niszcząco na różne elementy komórkowe. Jedną z metod określenia poziomu stresu oksydacyjnego jest uszkodzenie DNA. Przy uszkodzeniu DNA i wykonaniu elektroforezy, kiedy pod wpływem prądu rozwijamy łańcuch DNA, w obrazie mikroskopowym pojawia się kometa, z głową i ogonem, zresztą bardzo pięknie to wygląda. Ogon to uszkodzone fragmenty DNA. Takie uszkodzenia obserwujemy w trakcie procesów neurodegeneracyjnych np. w chorobie Parkinsona, gdzie mamy wysoki poziom stresu oksydacyjnego. Również w chorobie Alzheimera, w schorzeniach onkologicznych. Po podaniu terapeutycznej dawki ketaminy obserwujemy u zwierząt stres oksydacyjny i uszkodzenie DNA. Czy jest to trwałe? Prawdopodobnie tak. Jak radzi sobie z tym mózg? Jeszcze nie wiemy. We wszystkich możliwych badaniach, gdy jest to uzasadnione, staramy się określać poziom stresu oksydacyjnego. Ale z drugiej strony – staramy się udowodnić na poziomie struktury mózgu, że dochodzi do odtworzenia pewnych elementów neuronalnych w mózgu.



Fot. Jakub Włodek / Agencja Wyborcza.pl

Psylocybina to nie heroina

Zapytam jeszcze o ryzyko. W potocznej świadomości utrzymuje się przekonanie, że substancje naturalne są bezpieczniejsze niż syntetyczne, bo... są naturalne. Co jest przecież nieprawdą, bo dzięki laboratoriom można otrzymywać substancje bez trujących składników. Podobnie z grzybami: one zawierają toksyczne elementy, które bardzo obciążają nerki, wątrobę. Da się je wyeliminować?

- Stąd nasze badania. Trzeba zbadać działanie na układ krwionośny, nerki, wątrobę, wielu rzeczy nie wiemy. Badania są w powijakach, bo zostały dziesiątki lat temu wstrzymane. Na razie panuje entuzjazm, ale poczekajmy. Same badania na zwierzętach, jakie prowadzimy, zajmą około 4 lat.

Czy my jesteśmy gotowi na taką rewolucję? Ziola nigdy nie były dla wszystkich. Bieleń jest rośliną leczniczą, ale znalazłem przypadki, kiedy jego amatorzy lądowali na długo w szpitalach psychiatrycznych. Również użycie grzybów w różnych kulturach zawsze było silnie zrytualizowane. Prawo ich używania mieli wyłącznie szamani. Tymczasem teraz można kupić je w kilka minut.

- Nie można bezkarnie stosować ziołolecznictwa. Każda z roślin jest fabryką różnych substancji naturalnych. Nawet w rumianku znajdują się szkodliwe składniki. Dziurawiec działa przeciwdepresyjnie, a jednocześnie uczula na światło. To tak, jak z każdym lekiem. Lekiem leczymy się, a nie raczymy, żeby uzyskać wizję. Ja się zastanawiam nad każdą tabletką aspiryny. To substancja obca dla mojego organizmu. Może szkodzić, ma działania niepożądane.

To dotyczy również marihuany? Kiedy myślę o profesorze Vetulanim, wydaje mi się, że w swojej pochwalce konopi nie brał pod uwagę istotnej zmiany: pod koniec lat 80. zawierały około 8-10 proc. THC, w tej chwili nawet dwa razy więcej i bywają bardzo silnym narkotykiem. Nie mówię o syntetykach.

- Roślina hodowana w sposób naturalny nie zawiera dużo THC. A niewielka ilość THC ma się nijak do tego, co obecnie jest normą na rynku i zostało sztucznie tam wprowadzone czy to za pomocą modyfikacji genetycznych, czy po prostu dodatków chemicznych. To jest kolejny związek, który może działać psychotycznie. Sama marihuana nie zawiera dużo THC i nie wywołuje tak dramatycznych efektów jak syntetyki. Ale producenci wprowadzili na rynek tony bardzo mocnych pochodnych THC. One dają bardzo niekorzystne efekty. Niezależnie od rozmowy o ryzyku, powinniśmy natomiast dyskutować kwestię penalizacji psychodelików. Według mnie psylocybina nie powinna znajdować się w tej samej grupie co heroina. Psylocybina wywołuje efekt psychodeliczny, który jest stosunkowo krótkotrwały i prawdopodobnie nie wywołuje tzw. flash backów jak LSD.

Dopowiedzmy. To efekty uboczne, które czasami pojawiają się po wielu miesiącach od spożycia np. LSD. Często przypominają atak psychozy.

- Dlatego dobierając pacjentów do psychoterapii tego rodzaju, eliminuje się ludzi, którzy w rodzinie mają chorych, np. na schizofrenię albo zaburzenia ze stanami psychotycznymi. Historia rodzinna ma znaczenie. Psychodelikami możemy sobie zrobić wielką krzywdę. Dlatego nie przestaje mnie dziwić łatwość, z jaką sięga się po takie substancje i stąd nasze badania. Ryzyko psychozy po spożyciu psychodelików istnieje, nawet jeśli eliminujemy chorobę taką jak schizofrenia. A może mamy skłonności do zaburzeń tego rodzaju? Może mamy słabą konstrukcję psychiczną?

Wyścig o wielką stawkę

Grzyby niosą ryzyko flash backów?

- To odpowiedź na pytanie o eliminację danych substancji z ustroju. Psylocybina, występująca naturalnie w grzybach, jest przetwarzana w organizmie w psylocynę. Psylocyna ma właściwości lecznicze i jest metabolizowana przez wątrobę do różnych związków. Kiedy analizuję próbkę pobraną z mózgu zwierzęcia, to w momencie, kiedy podam psylocybinę, widzę co najmniej dwie dodatkowe substancje. A pojawiają się przy zastosowaniu naszej techniki badawczej. Przy innej metodzie detekcji prawdopodobnie znaleźlibyśmy jeszcze coś innego. To nie jest tak, że co zjemy, wydalimy w wersji oryginalnej. Nasz organizm wszystko przetwarza. Być może substancje, które powstają w wyniku działania metabolizmu wątrobowego, też mogą mieć aktywność biologiczną. Np. substancje, które zawierają badane przez nas NBOMy, są metabolizowane przez wątrobę i bardzo długo utrzymują się w mózgu. Nie dość tego: taka substancja rozpada się, ale jeden z metabolitów NBOMów jest aktywny biologicznie, czyli może działać podobnie jak substancja macierzysta. W ten sposób działanie substancji przyjętej pierwotnie jest przedłużone. Takie metabolity miewają niesłychaną aktywność.

To dlatego mocz szamana syberyjskiego, który najadł się muchomorów, działał również na osoby, które wypily ten mocz?

- Dokładnie. Dlatego chcemy się dowiedzieć, jak metabolizowana jest psylocybina i czy jej metabolity mają aktywność biologiczną. Dlatego LSD prawdopodobnie nie będzie dobrym kandydatem na lek przeciwko depresji. Z drugiej strony: jeśli ktoś ma przed sobą trzy miesiące życia, to przy zapewnieniu komfortu psychicznego, zastosowanie psychodelików ma sens. Podobnie ma sens w przypadku uzależnionych od alkoholu. Psychodeliki okazały się pomocne w leczeniu, ponieważ prawdopodobnie działają na sieć aktywności podstawowej mózgu. Robią reset jak w komputerze, albo działają jak elektroszok. Według brytyjskiego psychiatry dr. Carharta-Harrisa psychodeliki działając na sieć aktywności podstawowej mózgu, doprowadzają do wzrostu entropii, czyli stanu nieuporządkowania mózgu i na podobieństwo komputera powodują jego reset, po którym sieci neuronalne wracają do stanu wyjściowego – normalnego. To niesamowite. Ale straszmy i straszmy, a z dotychczasowych badań wynika, że efekty uboczne i ryzyka terapii psylocybiną są nieporównanie mniejsze niż np. ketaminą czy LSD. Widać to w doświadczeniach z użyciem zwierząt.

Na czym polega różnica?

- Szczur po psylocybinie ma moment uspokojenia, ale po 15-20 minutach zachowuje się normalnie, czyli tak jak zwierzę, które dostało sól

fizjologiczną. Po ketaminie zwierzę zachowuje się inaczej, jest ruchliwe, pobudzone. To mija, ale po znacznie dłuższym czasie. Obserwuję zwierzęta i uczulam młodych naukowców, żeby analizować zachowanie, bo na jego podstawie widać pojawiające się zmiany w działaniu mózgu. To widoczna różnica. Testy behawioralne, w których będziemy porównywać efekt psylocybiny i ketaminy, też pomogą nam wyjaśnić różnice między obiema substancjami. Będziemy starali się określić, czy psylocybina wpływa negatywnie na funkcje kognitywne, czy zwierzęta mają deficyty pamięci, uczenia się, jak psychodelik wpływa na motorykę, ruchliwość. Wszystko to po kolei staramy się robić, równoległe do badań neurochemicznych. Jestem ostrożną, ale jednak optymistką, co do przyszłości psychodelików.

Umknęła nam odpowiedź na pierwsze pytanie. Próbowwała pani grzybów?

- Nigdy nie próbowałam i nie zamierzam. Wystarczy mi, że obserwuję zwierzęta. Wie pan, ja nie chcę ingerować w mój poziom świadomości. Jestem zresztą bardzo ostrożna, jeśli chodzi o wszelakie substancje zaliczane do substancji psychoaktywnych. Nie jest mi to potrzebne i nie potrzebuję stanów mistycznych. Wystarczy mi w zupełności to, czego dostarcza mi życie.

Ale moje prywatne doświadczenia nie mają znaczenia. Jeśli chodzi o psylocybinę, jest o co walczyć. Trwa międzynarodowy wyścig, którego stawką jest zdrowie chorych na depresję. Bierzemy w nim udział i chcemy być w czołówce, a nie w ogonie.

Ale grzyby to przecież nie marihuana. Psylocybina jest znacznie silniejszą substancją.

- Oczywiście. Grzyby są znane i stosowane od tysięcy lat w kulturach pozaeuropejskich pod postacią mieszanek i naparów. Nie tylko w celach rytualnych, ale i bardzo interesujących właściwości leczniczych.

I stąd pani zainteresowanie?

- To daleka i długa droga. Przez kilka lat prowadziłam badania dopalaczy. Zanim zajęłam się psylocybiną, sprawdzałam toksyczność grupy syntetyków, stosowanych jako komercyjny zamiennik LSD. Przez cztery lata badaliśmy w Instytucie Farmakologii tę grupę związków. Ich nazwa w skrócie to NBOMy: poza tym, że naśladują działanie LSD, to budową chemiczną przypominają słynną meskalinę...

Występującą w niektórych kaktusach w Ameryce Środkowej.

- NBOMy, zanim wprowadzono restrykcyjną barierę dla dopalaczy, były powszechnie dostępne, nawet w sklepach.

I wciąż są, tyle że w internecie. Wystarczy telefon i przywozi je taksówkarz. W tych sklepach sprzedawane były, swoją drogą, również grzyby.

- Zajmowałam się też grupą substancji podobnych chemicznie do psylocybiny. To pochodne tryptaminy, która ma szkielet naszego endogennego neuroprzekaźnika serotoniny, produkowanej przez organizm człowieka. Serotonina jest jednym z głównych neuroprzekaźników. Właściwościami przypomina odpowiadającą za regulację rytmu dobowego melatoninę, którą syntetyzujemy w szyszynce. Psylocybina wygląda na bardzo blisko związaną z serotoniną i melatoniną. Kiedy więc w środowisku farmakologów zaczęło mówić się coraz głośniejsze o możliwości leczenia depresji właśnie psylocybiną, pomyślałam, że powinniśmy tutaj, w Krakowie, kontynuować badania. Mamy doświadczenie, wiedzę, a stawka jest bardzo wysoka.

Ketaminą depresji nie wyleczymy

Za pomocą psylocybiny zawartej w grzybach halucynogennych chce pani leczyć depresję? W tych grzybach, za którymi uganiał się po gorceńskich i bieszczadzskich łąkach amatorzy halucynogennych lotów?

- Tak jest. Przeprowadzamy tzw. badania podstawowe, które mają pokazać możliwości leczenia psylocybiną depresji, szczególnie lekoopornej. Nie ma ich na świecie dużo, a sprawa wygląda na bardzo poważną i nie da się jej sprowadzić do poszukiwania halucynogennych wrażeń. Duży procent pacjentów z depresją nie reaguje na leki syntetyczne. Poza tym mają one szereg działań ubocznych, więc trwa poszukiwanie lepszych substancji. Typowe leki przeciwdepresyjne swój efekt terapeutyczny wywierają po trzech tygodniach stosowania, czyli późno. A w czasie, gdy pacjenci zaczynają terapię, zanim organizm dostosuje swój układ neuroprzekaźniczy do nowej zmiennej i zacznie funkcjonować inaczej, to, niestety, nadal bardzo cierpią z powodu zaburzeń psychicznych i ogólnoustrojowych. Wiele osób nie reaguje na nie w ogóle. Nawet leki nowej generacji zawodzą.

A psychodeliki pomogą?

- To nie jest nowa sprawa. Zanim zaczęliśmy badać psylocybinę, naukowcy wzięli pod lupę inną substancję psychodeliczną – ketaminę - jako szybko działający lek przeciwdepresyjny. Badamy ją również w naszym instytucie. Wiąże się z nią jednak problem – powoduje niekorzystne działania i uzależnienia. Efekt terapeutyczny następuje szybko, bo do 24 godzin pozbywamy się depresji. Ale też czas działania jest krótki, trzeba zażywać kolejne dawki, np. co tydzień. Ketamina uzależnia, nie jest więc bezpieczna. Dlatego nauka sięgnęła po psylocybinę bądź zbliżoną do niej

dimetylotryptaminę, również występującą naturalnie. A jeszcze wcześniej badano LSD jako potencjalny lek na lęk.

To ciekawe, jeśli zważyć, że część eksperymentujących z LSD skarży się na koszmarne doznania.

- Do tych doznań jeszcze wrócimy. Początkowe badania LSD jako leku na leczenie lęku, zwłaszcza u pacjentów z zagrożeniem życia, np. w chorobach onkologicznych, przyniosły dobre i obiecujące efekty. Wszystko zostało ucięte nożem ze względu na kontekst społeczny. Masowe używanie LSD przez hippisów doprowadziło do ustawy w 1971 r., w której prezydent Richard Nixon wpisał substancje psychodeliczne do tej samej przegródki, w której znalazły się najmocniejsze narkotyki, np. heroina.

Popełnił błąd?

- Nie powinny się tam były znaleźć - to była decyzja polityczna, która nie miała nic wspólnego z naukowym podejściem. W każdym razie naukowcy stracili dostęp do substancji i badania się skończyły. Dopiero na początku lat 90. rozpoczęły się na nowo. Naukowcy zaczęli znowu przyglądać się psychodelikom pod kątem możliwości ich zastosowania w terapii różnych schorzeń, głównie uzależnień od alkoholu, depresji, lęku i leczenia zaburzeń neurodegeneracyjnych. Niektórzy z psychiatrów otrzymali zgodę na stosowanie wspomaganą psychodelikami psychoterapii w warunkach klinicznych. W Polsce nie ma takiej możliwości. Nie można uzyskać zgody na użycie psychodelików. Panuje też kompletna niewiedza, czym one są i obawa przed stosowaniem czegokolwiek, co leży na granicy prawa. Lekarze bez specjalnych zgód, wydanych przez komisje bioetyczne, nie mogą tego robić. A niedaleko od nas, w Londynie, psychiatra Carhart-Harris prowadzi już kolejną grupę badawczą. Podobnie w Szwajcarii i w USA. Badania są tak obiecujące, że mam nadzieję, że w końcu i u nas pojawi się taka możliwość. Powiem więcej: wyniki są tak spektakularne, że władze USA prawdopodobnie wydadzą zgodę na prowadzenie tego rodzaju terapii depresji. To tym bardziej ważne, że po covidzie mamy wysyp młodych osób cierpiących na depresję.

Co to w praktyce oznacza, że wyniki badań są spektakularne?

- My prowadzimy badania podstawowe, czyli badamy mechanizmy działania substancji, określamy ich efektywność i toksyczność, ale są już publikacje, które udowadniają, że psylocybina i dimetylotryptamina prawdopodobnie będą przynosiły bardzo dobre rezultaty terapeutyczne. Są stosunkowo mało toksyczne, co widać po pacjentach, którzy już je przyjmują. Efekt terapeutyczny, przeciwdepresyjny i przeciwlękowy uzyskuje się praktycznie natychmiast. Nie trzeba stosować ich codziennie jak typowych leków

przeciwdepresyjnych. Efekt jednej dawki pojawia się po 24 godzinach i trwa nawet pół roku. To jest coś niebywałego. Oczywiście reakcje osobnicze bywają różne. Wiemy, że te substancje prawdopodobnie działają podobnie do ketaminy, czyli pozwalają na odbudowanie deficytów w sieci neuronalnej, ale nie mają takich skutków ubocznych jak ona.

Jedną ze spójnych hipotez dotyczących pojawiania się depresji jest to, że wskutek stresu dochodzi do niekorzystnego działania na sieci nerwowe, co skutkuje ich zubożeniem i zanikaniem połączeń między neuronami. W związku z tym różne obszary mózgu nie funkcjonują tak, jak powinny w normalnym fizjologicznym stanie. Dochodzi do zaburzeń w przekazie informacji na poszczególnych szlakach neuronalnych i prawdopodobnie dlatego nasze neuroprzekątnictwo funkcjonuje nieprawidłowo. W mózgu znajduje się mniej serotoniny, dopaminy i glutaminianu, a te neuroprzekątniki są bardzo potrzebne do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Psychodeliki oddziałują na czynniki neurotroficzne, czyli substancje białkowe, które stymulują neurony do tego, żeby tworzyły się nowe połączenia, nowe synapsy. Wiem, że to co mówię, może brzmieć rewolucyjnie, ale psychodeliki odtwarzają zubożałą sieć neuronalną. Podobnie działa na przykład ketamina.

Różnica polega na tym, że ketamina wpływa na inne układy neuroprzekątnikowe i inne białka receptorowe niż psylocybina i dimetylotryptamina. Ale wydaje się, że wspólnym efektem jest odtwarzanie sieci neuronalnych. Psylocybina i dimetylotryptamina działają bardzo szybko, a ich efekt utrzymuje się bardzo długo. To jest fenomen, którego na razie nie rozumiemy. Skąd ta korzystna długotrwała reakcja? Być może lepiej wpływają na czynniki neurotroficzne, które stymulują wzrost połączeń nerwowych, być może aktywują jakieś geny, które są dla psychodelików bardziej dostępne niż dla ketaminy. W każdym razie przestrajają nasz mózg na inne tory.

Terapia bez odlotu

Co to jest dimetylotryptamina?

- Występuje w roślinach. Obserwacje ludów, które stosowały ją w Meksyku, Brazylii czy Afryce wskazują, że użytkownicy tworzą wyciąg z krzewu marzanowatych wzbogacony przez wyciąg z liści innej rośliny zawierający harminę i harmalinę – alkaloidy roślinne. Dzięki tej kombinacji efekt psychodeliczny nie działa 15 minut, tylko godzinę. Mieszanka ta zresztą jest znana w Polsce pod nazwą ayahuasca.

Teraz rozumiem. Przedstawiana jest jako cudowny lek na wszystko i brama do innych światów.

- Przyznaję, że nie czytam tych wszystkich mistycznych świadectw w internecie, nie mają one aż tak dużej wartości. Coś wiemy jednak na pewno. Ayahuasca działa dłużej niż sama dimetylotryptamina. Pytanie, czy jest taka potrzeba? Może 15 minut wystarczy do osiągnięcia efektu leczniczego?

Zmierz pani do pytania, czy narkotyczny lot musi być częścią terapii?

- Tak. Są hipotezy, że do osiągnięcia skutków terapeutycznych nie jest w ogóle potrzebny.

Jak go odseparować? Inaczej mówiąc: co zrobić, żeby człowiek, który przyjmie psylocybinę, nie rozmawiał z drzewami, tylko szybko wychodził z ciężkiej depresji? Może jedno z drugim jest w nierozdzielny sposób związane?

- Efekt psychodeliczny polega na tym, że substancje w rodzaju psylocyliny aktywują pewien podtyp receptora serotoninowego w korze czołowej. Jest on zlokalizowany na komórkach piramidowych, które uwalniają glutaminian. Pojawia się zwiększone wydzielanie glutaminianu, który również jest bardzo istotnym neuroprzekaźnikiem, niezbędnym do procesu uczenia się, sprawnego funkcjonowania i ogólnego pobudzenia neuronów.

Efekt psychodeliczny związany ze zmianami świadomości i ze stanami psychotycznymi jest typowy dla halucynogenów, czyli dla NBOMów i LSD, które badaliśmy. Człowiek przeżywa różne stany odmiennej świadomości, których normalnie nie doświadcza. W eksperymentalnych terapiach zażywanie psychodelików zawsze odbywa się w towarzystwie psychoterapeuty, który zapewnia komfort na wypadek wystąpienia stanu psychotycznego, lękowego. One mijają, a efekt terapeutyczny pozostaje. Pojawiła się możliwość, że niekoniecznie jest potrzebny efekt psychodeliczny, czyli wyzwolenie glutaminianu.

Który zawsze jest niewiadomą i ryzykiem. Ponieważ ktoś pozna język drzew, a kto inny spotka się z demonami.

- Ja przypuszczam, że substancje pozbawione własności psychodelicznych mogą działać terapeutycznie i nadal odtwarzać sieci neuronalne. Chcemy zrobić takie badania na szczurach i zobaczyć, czy efekt terapeutyczny utrzymuje się w warunkach blokady receptora odpowiedzialnego za działanie halucynogenne i czy te oba tory działania są splecione w jedną całość. Sprawdźmy to.

To pytanie można sformułować inaczej: czy można takich substancji używać całkowicie bezpiecznie?

- Cóż, każda z substancji, która zwiększa poziom serotoniny, glutamianu i dopaminy może mieć działania niekorzystne.

Zawsze jest jakaś cena?

- Może być, ale nie musi. Trzeba określić, jaka jest dawka działająca, przy której nie występują jeszcze niekorzystne efekty. Jesteśmy w trakcie tych pomiarów. Wiemy już, że ketamina wykazuje działania niekorzystne, w psylocybinie na razie ich nie widzimy.

Jaki niekorzystny wpływ ma ketamina?

- Podobnie jak w przypadku innych substancji, które zaburzają neuroprzekaznictwo, zwłaszcza dopaminowe, serotoninowe i glutaminianergiczne, ketamina powoduje wystąpienie stresu oksydacyjnego. To proces naturalny, ale gdy przekracza dopuszczalny poziom, pojawia się za dużo wolnych rodników, które z kolei działają niszcząco na różne elementy komórkowe. Jedną z metod określenia poziomu stresu oksydacyjnego jest uszkodzenie DNA. Przy uszkodzeniu DNA i wykonaniu elektroforezy, kiedy pod wpływem prądu rozwijamy łańcuch DNA, w obrazie mikroskopowym pojawia się kometa, z głową i ogonem, zresztą bardzo pięknie to wygląda. Ogon to uszkodzone fragmenty DNA. Takie uszkodzenia obserwujemy w trakcie procesów neurodegeneracyjnych np. w chorobie Parkinsona, gdzie mamy wysoki poziom stresu oksydacyjnego. Również w chorobie Alzheimera, w schorzeniach onkologicznych. Po podaniu terapeutycznej dawki ketaminy obserwujemy u zwierząt stres oksydacyjny i uszkodzenie DNA. Czy jest to trwałe? Prawdopodobnie tak. Jak radzi sobie z tym mózg? Jeszcze nie wiemy. We wszystkich możliwych badaniach, gdy jest to uzasadnione, staramy się określać poziom stresu oksydacyjnego. Ale z drugiej strony – staramy się udowodnić na poziomie struktury mózgu, że dochodzi do odtworzenia pewnych elementów neuronalnych w mózgu.



Fot. Jakub Włodek / Agencja Wyborcza.pl

Psylocybina to nie heroina

Zapytam jeszcze o ryzyko. W potocznej świadomości utrzymuje się przekonanie, że substancje naturalne są bezpieczniejsze niż syntetyczne, bo... są naturalne. Co jest przecież nieprawdą, bo dzięki laboratoriom można otrzymywać substancje bez trujących składników. Podobnie z grzybami: one zawierają toksyczne elementy, które bardzo obciążają nerki, wątrobę. Da się je wyeliminować?

- Stąd nasze badania. Trzeba zbadać działanie na układ krwionośny, nerki, wątrobę, wielu rzeczy nie wiemy. Badania są w powijakach, bo zostały dziesiątki lat temu wstrzymane. Na razie panuje entuzjazm, ale poczekajmy. Same badania na zwierzętach, jakie prowadzimy, zajmą około 4 lat.

Czy my jesteśmy gotowi na taką rewolucję? Zioła nigdy nie były dla wszystkich. Bieleń jest rośliną leczniczą, ale znałem przypadki, kiedy jego amatorzy ładowali na długo w szpitalach psychiatrycznych. Również użycie grzybów w różnych kulturach zawsze było silnie zrytualizowane. Prawo ich używania mieli wyłącznie szamani. Tymczasem teraz można kupić je w kilka minut.

- Nie można bezkarnie stosować ziołolecznictwa. Każda z roślin jest fabryką różnych substancji naturalnych. Nawet w rumianku znajdują się szkodliwe składniki. Dziurawiec działa przeciwdepresyjnie, a jednocześnie uczula na światło. To tak, jak z każdym lekiem. Lekiem leczymy się, a nie raczymy, żeby uzyskać wizję. Ja się zastanawiam nad każdą tabletką aspiryny. To substancja obca dla mojego organizmu. Może szkodzić, ma działania niepożądane.

To dotyczy również marihuany? Kiedy myślę o profesorze Vetulanim, wydaje mi się, że w swojej pochwalie konopi nie brał pod uwagę istotnej zmiany: pod koniec lat 80. zawierały około 8-10 proc. THC, w tej chwili nawet dwa razy więcej i bywają bardzo silnym narkotykiem. Nie mówię o syntetykach.

- Roślina hodowana w sposób naturalny nie zawiera dużo THC. A niewielka ilość THC ma się nijak do tego, co obecnie jest normą na rynku i zostało sztucznie tam wprowadzone czy to za pomocą modyfikacji genetycznych, czy po prostu dodatków chemicznych. To jest kolejny związek, który może działać psychotycznie. Sama marihuana nie zawiera dużo THC i nie wywołuje tak dramatycznych efektów jak syntetyki. Ale producenci wprowadzili na rynek tony bardzo mocnych pochodnych THC. One dają bardzo niekorzystne efekty. Niezależnie od rozmowy o ryzyku, powinniśmy natomiast dyskutować kwestię penalizacji psychodelików. Według mnie psylocybina nie powinna znajdować się w tej samej grupie co heroina.

Psylocybina wywołuje efekt psychodeliczny, który jest stosunkowo krótkotrwały i prawdopodobnie nie wywołuje tzw. flash backów jak LSD.

Dopowiedzmy. To efekty uboczne, które czasami pojawiają się po wielu miesiącach od spożycia np. LSD. Często przypominają atak psychozy.

- Dlatego dobierając pacjentów do psychoterapii tego rodzaju, eliminuje się ludzi, którzy w rodzinie mają chorych, np. na schizofrenię albo zaburzenia ze stanami psychotycznymi. Historia rodzinna ma znaczenie.

Psychodelikami możemy sobie zrobić wielką krzywdę. Dlatego nie przestaje mnie dziwić łatwość, z jaką sięga się po takie substancje i stąd nasze badania. Ryzyko psychozy po spożyciu psychodelików istnieje, nawet jeśli eliminujemy chorobę taką jak schizofrenia. A może mamy skłonności do zaburzeń tego rodzaju? Może mamy słabą konstrukcję psychiczną?

Wyścig o wielką stawkę

Grzyby niosą ryzyko flash backów?

- To odpowiedź na pytanie o eliminację danych substancji z ustroju. Psylocybina, występująca naturalnie w grzybach, jest przetwarzana w organizmie w psylocynę. Psylocyna ma właściwości lecznicze i jest metabolizowana przez wątrobę do różnych związków. Kiedy analizuję próbkę pobraną z mózgu zwierzęcia, to w momencie, kiedy podam psylocybinę, widzę co najmniej dwie dodatkowe substancje. A pojawiają się przy zastosowaniu naszej techniki badawczej. Przy innej metodzie detekcji prawdopodobnie znaleźlibyśmy jeszcze coś innego. To nie jest tak, że co zjemy, wydalimy w wersji oryginalnej. Nasz organizm wszystko przetwarza. Być może substancje, które powstają w wyniku działania metabolizmu wątrobowego, też mogą mieć aktywność biologiczną. Np. substancje, które zawierają badane przez nas NBOMy, są metabolizowane przez wątrobę i bardzo długo utrzymują się w mózgu. Nie dość tego: taka substancja rozpada się, ale jeden z metabolitów NBOMów jest aktywny biologicznie, czyli może działać podobnie jak substancja macierzysta. W ten sposób działanie substancji przyjętej pierwotnie jest przedłużone. Takie metabolity miewają niesłychaną aktywność.

To dlatego mocz szamana syberyjskiego, który najadł się muchomorów, działał również na osoby, które wypily ten mocz?

- Dokładnie. Dlatego chcemy się dowiedzieć, jak metabolizowana jest psylocybina i czy jej metabolity mają aktywność biologiczną. Dlatego LSD prawdopodobnie nie będzie dobrym kandydatem na lek przeciwko depresji. Z drugiej strony: jeśli ktoś ma przed sobą trzy miesiące życia, to przy zapewnieniu komfortu psychicznego, zastosowanie psychodelików ma sens. Podobnie ma sens w przypadku uzależnionych od alkoholu. Psychodeliki

okazały się pomocne w leczeniu, ponieważ prawdopodobnie działają na sieć aktywności podstawowej mózgu. Robią reset jak w komputerze, albo działają jak elektroszok. Według brytyjskiego psychiatry dr. Carharta-Harrisa psychodeliki działając na sieć aktywności podstawowej mózgu, doprowadzają do wzrostu entropii, czyli stanu nieuporządkowania mózgu i na podobieństwo komputera powodują jego reset, po którym sieci neuronalne wracają do stanu wyjściowego – normalnego. To niesamowite. Ale straszmy i straszmy, a z dotychczasowych badań wynika, że efekty uboczne i ryzyka terapii psylocybiną są nieporównanie mniejsze niż np. ketaminą czy LSD. Widać to w doświadczeniach z użyciem zwierząt.

Na czym polega różnica?

- Szczur po psylocybinie ma moment uspokojenia, ale po 15-20 minutach zachowuje się normalnie, czyli tak jak zwierzę, które dostało sól fizjologiczną. Po ketaminie zwierzę zachowuje się inaczej, jest ruchliwe, pobudzone. To mija, ale po znacznie dłuższym czasie. Obserwuję zwierzęta i uczulam młodych naukowców, żeby analizować zachowanie, bo na jego podstawie widać pojawiające się zmiany w działaniu mózgu. To widoczna różnica. Testy behawioralne, w których będziemy porównywać efekt psylocybiny i ketaminy, też pomogą nam wyjaśnić różnice między obiema substancjami. Będziemy starali się określić, czy psylocybina wpływa negatywnie na funkcje kognitywne, czy zwierzęta mają deficyty pamięci, uczenia się, jak psychodelik wpływa na motorykę, ruchliwość. Wszystko to po kolei staramy się robić, równoległe do badań neurochemicznych. Jestem ostrożną, ale jednak optymistką, co do przyszłości psychodelików.

Umknęła nam odpowiedź na pierwsze pytanie. Próbowwała pani grzybów?

- Nigdy nie próbowałam i nie zamierzam. Wystarczy mi, że obserwuję zwierzęta. Wie pan, ja nie chcę ingerować w mój poziom świadomości. Jestem zresztą bardzo ostrożna, jeśli chodzi o wszelakie substancje zaliczane do substancji psychoaktywnych. Nie jest mi to potrzebne i nie potrzebuję stanów mistycznych. Wystarczy mi w zupełności to, czego dostarcza mi życie.

Ale moje prywatne doświadczenia nie mają znaczenia. Jeśli chodzi o psylocybinę, jest o co walczyć. Trwa międzynarodowy wyścig, którego stawką jest zdrowie chorych na depresję. Bierzemy w nim udział i chcemy być w czołówce, a nie w ogonie.

SŁOWNICZEK PODRĘCZNY

- **Czynnik neurotroficzny** – białko wydzielane przez neurony, odpowiadające m.in. za wzrost nerwów. Odpowiada na przykład za funkcjonowanie siatkówki czy zmysły czucia

- **Dimetylotryptamina** – pochodna tryptaminy, substancja o właściwościach psychodelicznych; występuje w krzewach i pnączach, rosnących w Ameryce Południowej i Środkowej, składnik psychodelicznego napoju o nazwie ayahuasca
 - **Dopamina** – neuroprzekaźnik odpowiedzialny m.in. za układ nagrody, procesy poznawcze, motywację, laktację i orgazm
 - **Flash back** – występujący z opóźnieniem (nieraz bardzo dużym) efekt przyjęcia niektórych substancji psychodelicznych, np. LSD; wrażenie stanu psychodelicznego
 - **Glutaminian** – neuroprzekaźnik odpowiedzialny m.in. za pamięć i procesy poznawcze
 - **Ketamina** – substancja psychoaktywna, stosowana w medycynie i weterynarii do znieczulenia przedoperacyjnego; używana w leczeniu depresji
 - **Komórka piramidowa** – typ neuronu, odpowiedzialny m.in. za postawę ciała, kontrolę ruchową i pamięć roboczą
 - **Meskalina** – organiczny związek halucynogeny, występujący m.in. w niektórych kaktusach.
 - **Neuroprzekaźnik** – związek chemiczny, który przenosi sygnały między neuronami.
 - **Psylocybina** – organiczny związek chemiczny z grupy tryptamin o właściwościach psychodelicznych
 - **Serotonina** – neuroprzekaźnik odpowiedzialny m.in. za zasypianie, apetyt, kontrolę nastroju, potrzeby seksualne
 - **Stres oksydacyjny** – zaburzona równowaga pomiędzy liczbą wolnych rodników a przeciwutleniaczy, odpowiedzialna za choroby i szybsze starzenie się organizmu
-
- **THC** – tetrahydrokannabinol, substancja psychoaktywna zawarta w konopiach



Fot. Jakub Włodek / Agencja Wyborcza.pl

Profesor dr hab. Krystyna Gołombiowska – neurofarmakolożka i biolożka w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk. Od wielu lat zajmuje się badaniem wpływu substancji

psychoaktywnych na mózg człowieka. Na prowadzenie badań nad skutecznością terapii psylocybiną osób chorujących na depresję otrzymała grant w wysokości 2.3 mln zł z Narodowego Centrum Nauki.