

Mgr Adam Wojtas
Zakład Farmakologii,
Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt. “The effects of novel psychoactive substance, 25B-NBOMe on the central nervous system in comparison to psilocybin”

Po trwającej ponad pół wieku ciszy, badania nad substancjami z grupy psychodelików przeżywają swoisty renesans. Przełom zapoczątkowany przez badania nad ketaminą sprawił, że kolejne substancje są badane pod kątem użycia ich w farmakoterapii zaburzeń afektywnych, lękowych, czy uzależnień, tam gdzie “klasyczne” leki wykazują się niewielką skutecznością

Celem niniejszej pracy doktorskiej było scharakteryzowanie wpływu, jaki na ośrodkowy układ nerwowy posiada nowa substancja psychoaktywna „25B-NBOMe”, wysoce selektywny agonista receptora 5-HT_{2A}, zarówno po pojedynczej, jak i wielokrotnej ekspozycji.. Następnie, w celu porównania jej do związku o dużo szerszym profilu receptorowym, scharakteryzowano wpływ psylocybiny na OUN, a ponadto jako związku referencyjnego użyto prototypowego szybko działającego leku przeciwdepresyjnego, tj. ketaminy. W przeprowadzonych badaniach wykorzystano mikrodializę u swobodnie poruszających się zwierząt, w celu określenia poziomu neuroprzekaźników, testy behawioralne określające wpływ na aktywność lokomotoryczną, lęk oraz nastrój a także metody histologiczne oraz molekularne do oceny potencjalnych uszkodzeń mózgu oraz ekspresji wybranych genów.

Uzyskane wyniki wskazują na znaczący wpływ 25B-NBOMe na neuroprzekaźnictwo glutaminianergiczne, dopaminergiczne, serotoninergetyczne oraz cholinergiczne w korze, prążkowie oraz jądrze półleżącym przegrody. Wzrosty w zewnątrzkomórkowych poziomach badanych neuroprzekaźników nie wykazały dawkozależności, a krzywa odpowiedzi na dawkę posiadała kształt odwróconej litery „U”. Wynika to najprawdopodobniej z aktywacji receptora 5-HT_{2A}, a następnie receptora 5-HT_{2C}, wraz ze wzrostem stężenia substancji w osoczu. Efekt ten był również zaobserwowany w teście otrząpywania się (WDS), mierzącym halucynogeny potencjał badanej

substancji, a także w pomiarze aktywności lokomotorycznej w teście wolnego pola.

Kolejnym etapem pracy była ocena wpływu chronicznego (1x dziennie/7 dni) podania 25B-NBOMe na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazano gwałtowny wzrost tolerancji na działanie substancji począwszy od drugiego dnia podań chronicznych, mierzony w WDS, a także znaczące osłabienie wpływu 25B-NBOMe na zewnątrzkomórkowe poziomy badanych neuroprzekaźników w korze czołowej oraz prążkowi szczura, po siedmiokrotnym podaniu. Co interesujące, 25B-NBOMe wciąż silnie wpływało na poziomy monoamin w jądrze półleżącym przegrody, co może sugerować potencjał uzależniający. Ponadto, siedmiokrotna ekspozycja na 25B-NBOMe powodowała genotoksyczne uszkodzenie kory czołowej oraz hipokampa, oraz aktywację mikrogleju.

W następnej części badań oceniono wpływ jednokrotnego podania psylocybiny na neuroprzekaźnictwo dopaminergiczne, serotonergiczne, glutaminianergiczne oraz GABAergiczne w korze czołowej szczura, porównując ten efekt do związku referencyjnego-ketaminy. Psylocybina w największym stopniu oddziaływała na zewnątrzkomórkowe poziomy badanych aminokwasów, natomiast efekt ketaminy był największy w przypadku monoamin. Ponadto potwierdzono postulowany efekt psylocybiny na filtrowanie wzgórkowo-korowe, gdyż psylocybina dawkozależnie zwiększała uwalnianie GABA w jądrze siateczkowatym wzgórza. Nie odnotowano wpływu badanych substancji na zachowanie szczura w teście wymuszonego pływania w 24h od podania, jednak test ten może nie być adekwatny do oceny przeciwdepresyjnego działania szybko działających leków przeciwdepresyjnych.

W ostatniej części badań oceniono wpływ psylocybiny oraz ketaminy na neuroprzekaźnictwo w strukturach układu limbicznego. Wykazano znaczący wpływ badanych substancji na zewnątrzkomórkowe poziomy badanych neuroprzekaźników we w jądrze półleżącym przegrody oraz hipokampie, lecz brak efektu w jądrze migdałowatym. Zaobserwowano także przeciwlękowy efekt psylocybiny, zarówno w godzinę oraz po 24 godzinach od podania leku, co sugeruje trwałą potencjał przeciwlękowy. Efekt ten może być wynikiem zaobserwowanego nasilenia transmisji GABAergicznej.

Podsumowując, uzyskane wyniki sugerują, że selektywny agonista receptora 5-HT_{2A}, 25B-NBOMe, wywiera istotny wpływ na neuroprzekaźnictwo oraz zachowanie zwierząt, powodując także oksydacyjne uszkodzenie DNA. Efekty wywołane przez psylocybinę są słabsze, sugerując szersze okno terapeutyczne tej substancji. Wynika to najprawdopodobniej z Polireceptorowego profilu tego związku i prawdopodobnej modulującej roli receptora 5-HT_{1A}.