

Az ayahuasca orvosi alkalmazásának alapjai: a dimetiltriptamin szomatofiziológiája

FRECSKA Ede, KOVÁCS Attila, SZABÓ Attila, FERENCZ Csaba, MÓRÉ Csaba

BASICS OF THE MEDICAL USE OF AYAHUASCA: PHYSIOLOGY OF DIMETHYLTRYPTAMINE

Az ayahuasca egy kétkomponensű növényi főzet, amelynek fő hatóanyagai a dimetiltriptamin (DMT) és β -karbolin-származékok (harmin és tetrahydroharmin). Az Amazonas vidékén évszázadok óta ismert és használt etnomedicinális szer a testi, lelki, társadalmi és spirituális problémák megoldására. Az utóbbi két évtizedben világszerte egyre nagyobb laikus és tudományos érdeklődés mutatkozik a főzet terápiás célú alkalmazása iránt. Cikkünk tárgyalja az ayahuasca orvosi felhasználásának lehetőségeit és mindezek sejtbiológiai hátterét, fókuszban a DMT σ -1-receptoron mediált hatásaival. Az ayahuasca terápiás hatásának vizsgálata számos metodikai, finansziális, szabályozási és szociokulturális nehézséggel ütközik.

ayahuasca, dimetiltriptamin, endoplazmatikus reticulumstressz, ischaemiás-reperfúziós károsodás, neurodegeneratív betegségek, neuroprotektció, oxidatív stressz, szerotoninreceptor, σ -1-receptor

Ayahuasca is a brew made of two admixture plants containing dimethyltryptamine (DMT) and β -carbolines (harmin and tetrahydroharmin). The indigenous groups of the Amazonas basin have been using it for centuries as an ethnomedical substance in healing and spiritual-religious rituals. During the last two decades the brew has raised increased scientific and public interest worldwide about its healing effects. Present paper addresses the therapeutic potentials of ayahuasca use and outlines the cellular mechanisms behind – in focus of the σ -1 receptor mediated action of DMT. The scientific investigation of ayahuasca is complicated by methodical problems, legal issues, and sociocultural pre-conceptions.

ayahuasca, dimethyltryptamine, endoplasmic reticulum stress, ischemia-reperfusion injury, neurodegenerative diseases, neuroprotection, oxidative stress, serotonin receptor, σ -1 receptor

dr. FRECSKA Ede (levelező szerző/correspondent), dr. KOVÁCS Attila, dr. MÓRÉ Csaba: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika/University of Debrecen, Department of Psychiatry; H-4032 Debrecen, Nagyterdei körút 94. E-mail: efrecska@hotmail.com

dr. SZABÓ Attila: NORMENT, KG Jebsen Centre for Psychosis Research, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo; Osló, Norvégia

dr. FERENCZ Csaba: Szent Imre Kórház, Pszichiátriai Osztály/Szent Imre Hospital, Department of Psychiatry; Budapest, Magyarország

Érkezett: 2016. szeptember 5.

Elfogadva: 2016. október 13.

Az ayahuasca – egy pszichoaktív és gyógyhatású tulajdonságokkal rendelkező, eredetileg vallási és mágikus célból, törzsi szertartásokon használt főzet – az elmúlt két évtizedben egyre inkább a tudományos és a hétköznapi érdeklődés középpontjába került. Az ayahuasca hatóanyagai a *Banisteriopsis caapi* nevű inda kérgében található β -karbolin-származékok, úgymint harmin és tetrahydroharmin, és a *Psychotria viridis* vagy a *Diplopterys cabrerana*

cserje levelében található N,N-dimetil-triptamin (DMT) alkaloidák. Az ayahuasca elnevezés egy kecsua összetett szóból származik, ahol 'aya' = lélek vagy ősök, a 'wasca' (huasca) jelentése pedig inda (1), így leggyakrabban a „lélek indája” néven fordítják le. Az amerindián eredetű ayahuasca a Rio Negro, az Andok és a Madeira folyók által bezárt háromszögön belüli területről kiindulva terjedt szét először a mesztic népesség körében a gumiláz (*rubber boom*) idején. A tradi-

cionális, törzsi felhasználás mellett az ayahuasca leggyakrabban a braziliai szinkretikus felekezetek, a *Santo Daime*, az *União do Vegetal* (UDV) és a *Barquinha* vallási szertartásaiban jelenik meg, ahol szakramentumként tisztelik és használják. Az utóbbi két évtizedben a szertartásokról szóló ismeretek elterjedésének köszönhetően kétirányú folyamatot figyelhetünk meg. Egyrészt egyre növekvő számban „ayahuascaturisták” beáramlása történik Amazóniába, másrészt számos autentikus, de még több önjelölt ayahuascagyógyító (*ayahuascero*), világ- és Európa-szerte szertartásokat tartva, fozozza a szerkiáramlását Dél-Amerikából.

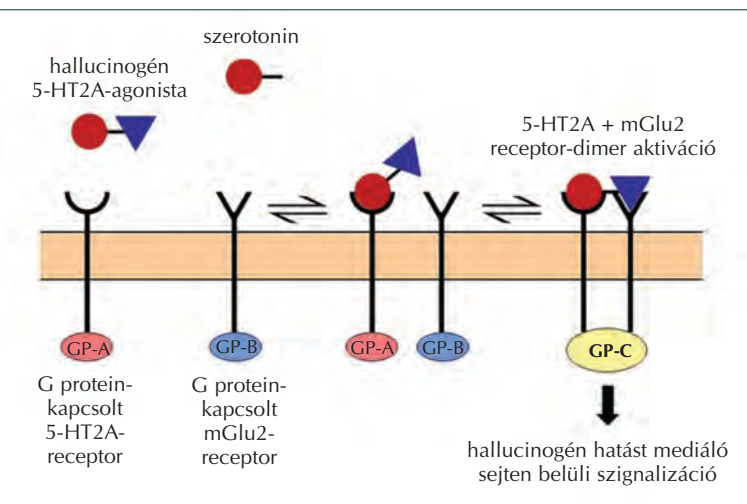
Az ayahuasca hatásának neurobiológiai háttere

Az ayahuasca legfontosabb összetevői a DMT és a β -karbolin-származék harmin, harmalin és tetrahydroharmin (2). A harmin és harmalin a monoamino-oxidáz (MAO) 'A' típusú enzimjének reverzibilis gátlószere, míg a tetrahydroharmin szelektív szerotonin-visszavétel gátló hatással ismert (3). A hallucinogén hatású összetevő a DMT, mely gyakran megtalálható különböző növényi fajokban (4), de még az emlősök szervezetében is. Vizsgálatok mutatták ki emberi vérben, az agyban, az agy-gerincvelői folyadékban (5) és patkányok tobozmirigyében is (6). Bár a DMT-t az endogén hallucinogének közé sorolják a bufoteninnel és az 5-metoxi-DMT-vel együtt (7, 8), ezek pontos élettani hatása még

nem tisztázott (9). Elsősorban pszichopatológiai hatásokat és szerepet feltételeztek esetükben (10). Több mint 50 év – ezen a téren meglehetősen alacsony intenzitású – kutatása után egyre világosabb, hogy az endogén hallucinogének fiziológiai jelentőségének megértéséhez nem elégséges csupán a neurobiológiai hatások ismerete, és ideje volna túllépni a patológiai szemléleten. Az endogén opiátok esetében a kutatás a kezdetektől fogva fókuszált az adaptív jellegű biológiai hatásokra. Az endogén hallucinogének esetében ez nem történt meg. Hogy miért, azt hosszú lenne itt tárgyalni, de szociálpolitikai, sőt ideológiai hatásoknak jelentős része volt ebben.

Talán ez vezetett ahhoz a szemléleti torzuláshoz, amiben ezeknek a számtalan biológiai hatással rendelkező természetes anyagoknak elsődlegesen mint hallucinogénként való tanulmányozása téves értékelést eredményezett. Csakugyan feltételezhető, hogy ezek az anyagok a tudat működésének változásaiban játszanak szerepet, mint az álomban, a pszichotikus állapotokban és a halál közeli élményeknél (11). Ezek a hatások valószínűleg a szerotonin (5-HT) -receptorokon (5-HT_{1A}, -2A és -2C) és a *trace amine associated* (nyomaminokhoz kapcsolt) receptorokon (valószínűleg TAAR6) keresztül alakulnak ki (5). Ám mindezen túlmenően a DMT σ -1-receptoron (Sig-1R) keresztül kifejtett hatása hozhat újabb felfedezéseket annak élettani működésével kapcsolatban (lásd lejjebb).

A DMT anxiolyticus hatást fejt ki az 5-HT_{1A}-receptoron keresztül (12), és a pszichedelikus hatása az 5-HT_{2A}-receptor-aktiváló képességéhez köthető (13). Azonban önmagában az 5-HT-receptor által közvetített hatások nem magyarázzák kielégítően a drog indukálta hallucinációkat, mivel az 5-HT önmagában és néhány 5-HT_{2A}-agonista (például lizurid) nem hallucinogének. Az elmúlt két évtizedben vált világossá, hogy a különböző agonisták, melyek hasonló kötődési képességekkel rendelkeznek azonos helyeken, eltérő jelátviteli (szignalizációs) útvonalon hatnak a sejten belül. Ezek a megfigyelések szolgálták alapjául azoknak a receptor-receptor és ligand-receptor kölcsönhatásoknak, mint a „receptordimerizáció” és a „receptor trafficking” vagy a „biased agonizmus” jelensége (14, 15), melyek különböző G-protein-aktiváláson keresztül eltérő intracelluláris kaskádokat eredményeznek. Az 1. ábra sematikus illusztrálja a receptordimerizáció működését, ahol a teljesen más receptorcsaládhoz tartozó metabotrop glutamát (mGlu2) -receptorok komplexet alkotnak az 5-HT-receptorral, triggerelve egy, a hallucinogén hatásért felelős intracelluláris útvonalat. Ez magyarázhatja a hasonló receptorkötődési pro-



1. ábra. A fenti modell szerint az 5-HT_{2A}-receptor által közvetített hallucinogénspecifikus intracelluláris szignál továbbításához dimerizáció szükséges egy mGlu2-receptorral. A G-protein-kapcsolt jelátvitel a dimerbe kötött és egyedül egyik receptor sem mediálja (15)

5-HT_{2A}: szerotonin, mGlu2: metabotrop glutamát, GP: G-protein

fillal rendelkező lizuridnál a pszichedelikus hatás hiányát a kémiai analóg lizergsav dietilamid (LSD) testvérvegyülettel szemben (16). A DMT esetében egy friss vizsgálatban arra következtettek, hogy bár a DMT hatása elsődlegesen az 5-HT_{2A}-receptoron keresztül fejeződik ki, de a mGluR₂-receptorok feltehetően befolyásolják ezt a folyamatot (17). Különös, hogy a DMT-nél nem alakul ki tolerancia ismételt használatkor sem, nem úgy, mint a szintén triptaminszármazék psilocibin esetében (18) – ami meglehetősen enigmatikus az egyszerű receptoralapú értelmezésben.

Az ayahuasca hatásának szomatofiziológiai háttere

A DMT hatásának legutoljára felismert célpontja a Sig-1R. A σ -receptorokat eredetileg tévesen az opioid receptorokhoz sorolták, de később kiderült, hogy ezek külön kategóriába tartozó nem opiátreceptorok. A Sig-1R alcsoport egy *chaperone* molekula az agy, a retina, a máj, a tüdő, a szív, az immunrendszer normálséjtjeiben és több daganatos sejtvonalban is (19). *Chaperone*, azaz „dajkafehérje” az a molekula, amely elősegíti más „kliens” fehérjék megfelelő csomagolását. A Sig-1R dajkafehérjének számos különleges funkciója van; érdekessége, hogy aminosav-szekvenciája az emlősproteinektől távol áll és hasonló a gombák szterol izomerázához (20). Sig-1R-helyek az emberi agyban koncentrálnak a legnagyobb sűrűségben, úgymint a kisagyban, a nucleus accumbensben és az agykéregben (21). A sejten belül a Sig-1R elsődlegesen az endoplazmatikus reticulumban (ER) található – a mitochondriumhoz közeli felszínén –, amire mint mitochondriumhoz kötődő membrán (MAM) hivatkoznak. Ez szabályozza a sejtek energiazorgalmát elsősorban stresszhelyzetekben (22–24). Egy másik mód a Sig-1R aktiválására a plazma membránján történik, ahová agonisták hatására transzlokálódik. Mint egy a MAM-on lokalizálódó intracelluláris receptor, a Sig-1R egyesít számos szignalizációs útvonalat és csatornáként szolgál a lipidtranszportnak és a Ca²⁺-jelátvitelnek az ER és a mitochondrium között (25). A Sig-1R-receptor szerepe az ioncsatornák aktiválásában, az intracelluláris jelátvitel facilitálásában és a neuronális differenciációban alapvető (26). A MAM fontos egységként szolgál a sejt túlélésének szabályozásában úgy, hogy a Sig-1R-en keresztül modulálja a stresszválaszokat (23). A Sig-1R védelmezi a sejtet a reaktív oxigéngyököktől (ROS) (27), így a Sig-1R-agonisták, mint a DMT, indirekt antioxidánsként működhetnek.

A Sig-1R-indukció képes elnyomni a sejthalál jelzéseit: csökkenti az ER-stressz okozta apoptózist (28). Triptaminerg *trace amine*-ok mint belső ligandok a neuroszteroidokhoz (dehidroepiandrosteron, pregnenolon) hasonlóan agonistái a Sig-1R-nek (29).

A Sig-1R „dajka” funkciója nélkülözhetetlen a metabotrop receptor-jelátvitelben és a sejt túlélésében ER-stressz esetén. Diszfunkcionális *chaperone* fehérjék okolhatók számos betegségért (30). Összességében nincs még egy olyan receptor, amihez olyan sok betegség lenne köthető, mint a Sig-1R. Ez idáig a következő betegségekkel hozták összefüggésbe: Alzheimer-dementia, Parkinson-kór, daganatos megbetegedések, cardiomyopathia, retinadiszfunkciók, perinatalis és traumás agysérülések, frontális motoros neuronális károsodás, amyotrophiás lateralsclerosis, HIV okozta dementia, major depresszió és pszichostimuláns-függőség (31). Az, hogy a Sig-1R kétféle működése (MAM-on lokalizált és a sejtmembránra transzlokált) hogyan köthető ilyen sok betegséghez, még tisztázásra szorul, de szabályozó hatása a sejtes működés számos területén, mint a Ca²⁺-jelzőrendszer, mitochondriális funkciók, ER-stressz, túlélési és apoptotikus utak (később részletesen tárgyaljuk), tumorsejtproliferáció (32) már bizonyított. A Sig-1R az immunrendszerre is hatással van, immunmodulációs hatásáról számoltak be az irodalomban (33, 34).

A DMT feltételezett szerepe a szöveti védelmi folyamatokban és a neuroregenerációban

A DMT a Sig-1R endogén agonistájának és így természetes ligandjának tekinthető (29). Eleinte feltételezték, hogy a Sig-1R szerepet játszik a DMT-indukált pszichedelikus hatásban (35); ám ennek ellentmond, hogy számos gyógyszer – köztük nem hallucinogén hatásúak (például a fluvoxamin) is – nagyobb affinitással kötődik a Sig-1R-hez, mint a DMT. A Sig-1R-kutatás újabb hullámainak eredményei – szemben a régóta fennálló pszichopatológiai megközelítéssel – egyéb értelmezési lehetőségeket vetnek fel és a DMT szomatofiziológiai szerepére utalnak. Amennyiben szintetikus Sig-1R-agonisták elősegítik a sejtek túlélését oxidatív stresszben (27) és modulálják az immunológiai folyamatokat (36), akkor hasonló effekteket lehet elvárni a receptor endogén ligandjaitól, így a DMT-től is (37). Mivel a Sig-1R-ről az is ismert, hogy szabályozza az idegsejtek morfogenezisét (például a dendrit- és axonarborizációt), a szinaptogenezist és a

myelinisatiót (38): a DMT-től logikusan várható egy neuroprotektív hatás. Egy korábbi dolgozatunkban (37) arra következtettünk, hogy a DMT jelentősége túlmutat a pszichés hatásokon, és sokkal átfogóbb funkcióra utal általános sejtvédő mechanizmusokban. Konvergáló irodalmi bizonyítékok alapján arra következtettünk, hogy bár a DMT egy olyan anyag, mely erőteljes pszichedelikus élményeket hoz létre, talán mégsem csak abuzív hallucinogénként érdemes tekintenünk rá, hanem olyan adaptív mechanizmusokat befolyásoló szerként, mint a neuroprotektív, neuroregeneráció és az immunitás. Továbbá a DMT lehet egy olyan „adaptogén” szer, mely növeli a neuronok és más sejtípusok túlélési arányát akut hypoxia és krónikus oxidatív stressz esetén (39).

A DMT által mediált immunreguláció többszörös folyamat. A Sig-1R-ek az 5-HT-receptorokkal együtt expresszálódnak az immunsejtekben, mind inflammatorikus, mind antiinflammatorikus hatásokat közvetítve (40). Ezek a receptorok nélkülözhetetlenek a veleszületett és az adaptív immunválaszok finomhangolásánál. Humán klinikai vizsgálatok mutatják, hogy a DMT-t tartalmazó ayahuasca képes megváltoztatni az immunsejtek számát és az eloszlását úgy, hogy fokozza a fogyasztó antivirális és antitumor immunitását (37). Az ayahuasca szintén befolyásol egyes lymphocytaszubpopulációkat: a CD4-lymphocyták számát csökkenti, és a *natural killer* sejtek mennyiségét szignifikánsan emeli (41). A főzet esetleges daganatellenes aktivitása biztató jelöltté teszi a további farmakoterápiás kutatások számára (42).

Alapmechanizmusok az ayahuasca szisztémás és degeneratív betegségekben elérhető terápiás hatásához

A „krónikus, alacsony szintű gyulladás” jelensége (*chronic low-grade inflammation*, krónikus LGI) egyre szélesebb körben válik elfogadottá, mint a civilizációs betegségek általános alapja (1. táblázat). Az urbanizációval járó pszichés stressz-

szek, elhízás, D-vitamin-hiány, a nagyfokú légszennyezés és a cigarettázási szokások összekapcsolódnak a krónikus LGI-vel, ami inzulinrezisztenciával jár, amely kóroki alapja a metabolikus betegségeknek (43). Továbbá a krónikus LGI szerepet játszik az atheroscleroticus folyamat minden stádiumában és egyre inkább általános mechanizmusként ismerik el különböző krónikus degeneratív folyamatokban, autoimmun zavarokban, számos daganatos megbetegedésben, neuropszichiátriai kórképekben (például Alzheimer-dementia, Parkinson-kór, major depresszió) és osteoporosisban. A bélflóra diszbiózisa fokozott intestinalis permeabilitással (*leaky gut*) egy másik forrása lehet az LGI-nek (44). A krónikus LGI közeli kapcsolatban van az oxidatív, a mitochondriális és az ER-stresszel és ezek közösen alkotnak egy molekuláris hálót, egy komplex visszacsatolási hurkokkal átszőtt hálózatot (45). A fehérjefeltekeredés homeosztázisának szabályozása (proteosztázis) nélkülözhetetlen az alapvető sejtfunkciók végrehajtásához. Az ER az a sejt szervecske, ami ellátja ezt a feladatot. Az ER funkcionális integritása pedig alapvetően a mitochondriumtól függ. Diszfunkcionális mitochondrium oxidatív stresszel, ROS-fel szabadulással jár. A fehérjefeltekeredés zavara (*unfolded protein response*, UPR) központi szerepet játszik számos betegségben és egyre inkább bizonyossá válik, hogy az ER-stressz kardinális komponens a patológias állapotok kialakulásában (46). A betegségek oka többféle lehet, de a krónikus LGI, vagy az oxidatív stressz eredményezte ER-stressz hozzájárulhat a betegségek súlyosabb manifesztációjához és/vagy kedvezőtlen kimeneteléhez. Az ER diszfunkcionális lehet hypoxia, hyperglykaemia, hyperlipidaemia, vírusfertőzések, a sejt kalciumszintjének zavara, redoxreguláció, vagy ROS termelődésének hatására (45). Ezek az úgynevezett stresszszignálok kimerítik az ER gépezetét és szabálytalanul feltekeredett, úgynevezett *misfolded* fehérjék felhalmozódásához vezetnek. Ez egy ponton túl beindít egy komplex – eleinte adaptív, később maladaptív – folyamatot, amit UPR-nak hívunk. Amennyiben a stresszszignál jelentős, és/vagy elhúzódó, az UPR apoptotikus és proinflammatorikus reakciók formájában sejthalálhoz vezet (47).

Az ER-stressz és az UPR központi szerepet játszanak neuropszichiátriai zavarokban, úgymint Alzheimer-dementia, Parkinson-kór, amyotropiás lateralsclerosis, bipoláris zavar; és más civilizációs betegségekben is, mint arteriosclerosis, diabetes, daganatok, autoimmun és cardiovascularis megbetegedések (45). Ezeknél a betegségeknek egy közös pont a proteín-homeosztázis hibás működése. Az ER eredetű proteo-

1. táblázat. Gyakori civilizációs betegségek

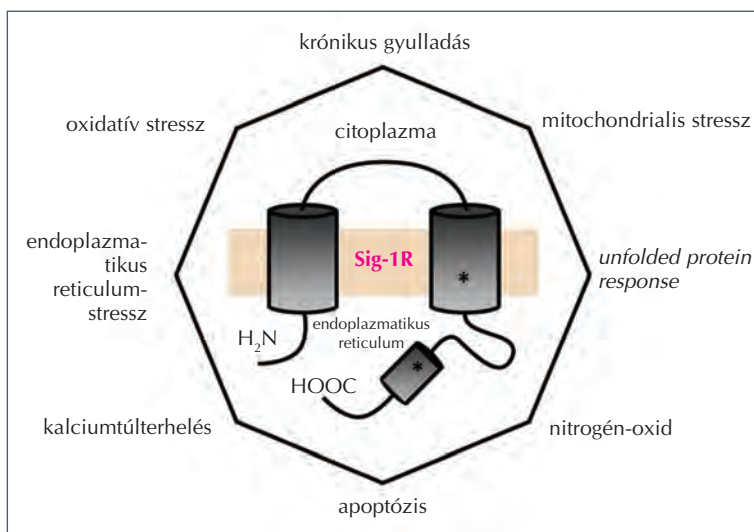
metabolikus szindróma	neurodegeneratív folyamatok
cardiovascularis zavarok	Alzheimer-dementia
daganatos betegségek	autizmus
osteoarthritis, osteoporosis	major depresszió
autoimmunkórképek	szkizofrénia
krónikus obstruktív tüdőbetegség	figyelemhiányos hiperaktivitás zavar
maculadegeneráció	krónikus fájdalom szindróma

sztaízisdeficit elősegíti a neurodegeneratív betegségekre jellemző *misfolded* fehérjék képződését (48, 49). Eredetileg az UPR-nak sejtvédő hatása van: megelőzi az ER-lumen túlterhelődését az újonnan szintetizálódó proteinektől és aktiválja a *misfolded* fehérjék lebomlását. Mindamellett a *misfolded* fehérjék közvetlenül az ER-ből lépnek a mitochondriumba és azután az UPR-aktivációt meghosszabbítják, az energiatermelésben diszfunkciót okozva (50, 51). Az agonisták által megcélzott Sig-1R mérsékelheti az ER-stresszt és az UPR-t, így kezelve az ER zavarait, csökkentve a toxikus *misfolded* fehérjék termelődését és megelőzve a sejt pusztulását okozó apoptotikus folyamatokat (52). Hasonló hatás várható az endogén Sig-1R ligand DMT-től.

Nyomon követve az Alzheimer-dementia, Parkinson-kór vagy a major depresszió háttérmechanizmusait – úgymint krónikus LGI, *leaky gut* (szivárgó bél), ER-stressz, proteinfeltekeredési deficit, glutamátexcitotoxicitás, mitochondrialis diszfunkció, kalciumtúlterhelés, *death*-receptor útvonalak és a Sig-1R érintettsége – ugyanazon interakciós háló különböző köreinek a bejárását jelenti, mivel az összes aspektus mögött egy közös magjelenség áll (2. ábra). A Sig-1R a MAM-ban helyezkedik el, kiváló jelöltként arra, hogy közbenjárjon a környezeti stressz, különösen az általános és pszichés stressz átalakításában sejtes stresszválasszá – az ER és a mitochondrium közötti jelátvitelt befolyásoló hatása révén (22). Előrebocsátjuk, hogy a Sig-1R központi helyzete nem jár feltétlen etiológiai kulcsszereppel (értsd, hogy Sig-1R zavar lenne a civilizációs betegségek közös oka), ám ettől még ennek a receptornak a farmakoterápiás manipulálása az elkövetkező évek medicinájában fontos elemmé válhat. Ez az a pont, ahol a DMT és az ayahuasca elfoglalják helyüket a Sig-1R-működést körülfogó önpusztító útvestzőben (2. ábra). Úgy tűnik számunkra, hogy a dél-amerikai emberek leleményessége révén felfedezésre került egy potenciálisan széles spektrumú gyógyír, amely a rosszul működő molekuláris háló előzőekben tárgyalt ördögi köreiből telibe találja a kulcspontot.

A DMT és a Sig-1R-agonisták szerepe az ischaemiás-reperfúziós károsodás mérséklésében

Akut ischaemiás megbetegedésekben, a stroke és myocardialis infarktusz kezelésében, szervátültetésben, cardiopulmonalis újraélesztésben, valamint szív- és érsebészeti beavatkozások során az



2. ábra. A nyolcszög sarkai olyan patofiziológiai folyamatokat reprezentálnak, amelyek kölcsönhatásban állnak egymással és jól ismert tényezők számos civilizációs betegség hátterében (1. táblázat). A Sig-1R központi helyzete nem közös etiológiai szerepre utal, hanem arra, hogy aktivációja mérséklőleg hathat az illusztrált folyamatokra. A sokszög sarkai bővíthetők (például inzulinrezisztenciával, glutamátfelszabadulással stb.)

Sig-1R: σ -1-receptor

ischaemia/reperfúzió jelenségének központi szerepe van. Az ischaemiás sérülés lényege, hogy az inadekvát perfúzió miatt csökken a sejt homeosztázisához szükséges energia, mert a mitochondrium funkciója – és következményesen az ER-é is – deficitessé válik. Az ischaemiás zavar lavinászerűen a sejtek anyagcsere-változásának komplex folyamatait indítja el, amelyek térben és időben átfedik egymást. Helyenként és korlátozott ideig a sejtek anaerob metabolizmussal kompenzálják, majd kiürülnek a nagy energiájú foszfátraktárok, elakad a bioszintézis, felborulnak a membránfunkciók és a sejtorganellumok/celluláris kompartmentek károsodása végül sejt-halálhoz vezet. Ráadásul a véráramlás kirekesztése/elégtelensége miatt a szövetek nem csak ischaemiás károsodást szenvednek. Ismert tény, hogy a hypoxiássá vált sejtekben a reperfúzió paradox módon újabb károsodást okoz. A hirtelen reoxigenizáció a reaktív oxigén- és nitrogén-gyökök képződésének növelésével oxidatív stressz formájában súlyosítja az ischaemia által érintett sejtek diszfunkcióját. Mindez az NF- κ B gyulladáshoz transzkripciós faktor aktiválódásával jár, így a reperfúziós károsodásban a szabad gyökök mellett a proinflammatorikus citokinek is jelentős szerepet játszanak.

A fenti kétszakaszos folyamat eredője az ischaemiás-reperfúziós károsodás (IRI). Az IRI egyik része az ischaemia ideje alatt bekövetkezett

visszafordíthatatlan jelenségek eredménye, egy másik része pedig a reperfüzió során fellépő – előbb említett – hatások következményeként jelenik meg. Eddigi vizsgálataink indirekt bizonyítékai alapján a DMT képes lehet mindkét oldalon Sig-1R-dependens módon pozitívan beavatkozni (34, 39) a hypoxiakárosodást és a gyulladásos citokinek aktivitását csökkentő hatásával. A Sig-1R-agonisták IRI-t mérséklő hatására pedig közvetlen adatok is rendelkezésre állnak (53). Szintetikus vagy természetes Sig-1R-agonisták jó eséllyel kerülhetnek klinikai alkalmazásra szervátültetésben, érsebészetben vagy a stroke kezelésében.

Túl az endohallucinogéneken...

Még nagyobb lehet az ayahuasca terápiás jelentősége, mint amit neurobiológiai megközelítésben, annak DMT-tartalma alapján elvárnánk. Az ayahuasca egyéb fontos aktív összetevői még a β -karbolin alkaloidok, amelyek szelektív reverzibilis MAO-A-inhibitorok (3, 54) és gyakorlatilag nincs hatásuk a MAO-B-re (55). A MAO-inhibíció alapvető, mert a β -karbolinok nélkül, a szájon át bevitt DMT lebomlana, mielőtt a vér-agy gáton átjutna. Továbbá annak köszönhetően, hogy a MAO a sejt belsejében helyezkedik el a mitochondrium membránjához kötődve, a Sig-1R közelében, nő a szinergizmus lehetősége az ayahuasca aktív összetevői között nem csak a periférián, hanem a neuronokban és a gliasejtekben is. Az intraneuronális MAO-gátlás nélkül kevesebb DMT jutna a Sig-1R-hoz a MAM-nál. Továbbá a β -karbolin alkaloidoknak önmagukban is gyógyító potenciájuk van mint féreghajtó (56), mikrobaellenes (57) és vazorelaxáns hatás (58), ami etnopszichiátriai (59), szocioterápiás (60) és rehabilitációs (61) alkalmazásra vezetett. A harmala alkaloidok bizonyítottan erős pszichoaktív tulajdonsággal bírnak (62), és mint stimuláns játszanak szerepet a központi idegrendszerben (63). Osório és munkatársai az ayahuasca antidepresszív hatását a *Banisteriopsis caapi* alkaloidjaival hozták összefüggésbe (64, 65). A legújabb eredmények a harmin neurotrofikus hatásáról számolnak be: a Beckley/Sant Pau Research Programme, és a spanyol Medical Research Council által végzett kutatás arra utal, hogy az ayahuasca β -karbolinjai új idegsejtek születését serkentik *in vitro* sejtenyésztésben (66).

Nem könnyű eldönteni, hogy a DMT és a harmin közül melyik játszik jelentősebb szerepet az ayahuasca hatásában, ráadásul a főzet számos bioaktív összetevőt tartalmaz az indol és β -karbolin alkaloidakon kívül is. Ezen összetevők kö-

zül az egyik fontos példaként szolgálnak az antioxidáns hatású polifenolok, amik szintén köthetők a már megfigyelt immunmodulátor hatáshoz (34). Ezen antioxidánsokról ismert a gyulladásos folyamatokat csökkentő, esetenként azokat leállító hatásuk. A polinukleotidok gátolják a pre-malignus sejtek transzformációját és védelmet nyújtanak az oxidatív stressz ellen (67). Az immunmodulációs hatásokon túlmenően az ayahuascának lehet még neuroprotektív és neuroregenerációs hatása a polifenolok révén. Emiatt Parkinson-kórban és más neurodegeneratív betegségekben is felmerült az ayahuasca potenciális használata (68). A főzetben található bioaktív anyagok nagy száma különböző hatások együttes működését valószínűsíti. Ahhoz, hogy az egyes alkotóelemek pontos farmakológiai tulajdonságai megmutatkozzanak, további kutatások szükségesek.

Megbeszélés

A növényi eredetű gyógyszerek orvosi hatásainak mérlegelése jóval körülményesebb, mint a szintetikus összetételűeké. Az ayahuasca esetében a klinikai vizsgálatokat nehezíti a főzet több komponensű jellege, erős pszichoaktív hatása, és nem utolsósorban a kutatás útjában jogi, valamint pénzügyi akadályok is felmerülnek. Részletezve, az ayahuasca összetevőit illetően a terápiás hatás nemcsak a DMT-t tartalmazó növény fajtájától függ (*Psychotria viridis* vagy *Diplopterys cabrerana*), hanem a közös összetevő (a *Banisteriopsis caapi*) különféle változataitól (úgy mint trueno, cielo, vörös vagy fekete) is. Amint azt vázoltuk, sokoldalú kölcsönhatások léphetnek fel a növény alkaloidjai között. Hogy a kérdés még bonyolultabb legyen: az ayahuasca nem könnyen álcázható egy kettős vak vizsálat számára. Ugyanakkor a növényi készítmények gyógyszerügyi érdekeltségre alig számíthatnak. Továbbá az ayahuasca szabadalmaztatása bioszerzői jogbitorlás formájában sértené a bennszülöttek szellemi jogainak örökségét. Mindezek a körülmények nem kedveznek a potenciális pénzügyi érdekeknek. Pedig érdekes volna látni, hogy egy sámáni ital, amelyet törzsi társadalmak használtak különböző betegségek kezelésére, hogyan és mennyire válhat be a civilizációs betegségek vonatkozásában.

Az ayahuascaterápia tudományos értékelése bevállaltan hiányos, és kihívást jelent a klinikai kettős vak kutatásoknak. Ám nem ignorálhatjuk teljesen az eddigi – főként etnomedicinális tapasztalatokon alapuló – orvosi gyakorlatot. Zárógondolatként Sackett és munkatársainak állí-

tására hivatkozni, akik a bizonyítékon alapuló gyógyítás komplex megközelítésére figyelmeztetnek: „Az *evidence based* medicina a gyógyítás, a gyógyszer lelkiismeretes, explicit és jogszerű használata a jelenlegi legjobb tudományos bizonyítékok alapján történő döntéshozatalban, a

beteg (mint egyén) érdekében. A bizonyítékon alapuló orvoslás gyakorlata a klinikai tapasztalatok integrációját jelenti az aktuálisan elérhető, kutatásokkal alátámasztott alapokba ... és nem korlátozódik kizárólag a vizsgálat alapú orvoslásra” (69).

Irodalom

- Luna LE. Indigenous and mestizo use of ayahuasca: An overview. In: dos Santos RG (editor). *The Ethnopharmacology of Ayahuasca. Kerala, India: Transworld Research Network; 2011. p. 1-21.*
- Callaway JC, Raymon LP, Hearn WL, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, et al. Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *J Anal Toxicol* 1996;20:492-7. doi: 10.1093/jat/20.6.492
- dos Santos RG. The pharmacology of ayahuasca: A review. *Brasília Médica* 2010;47:188-95.
- Khan JI, Kennedy TJ, Christian DRJ. *Basic Principles of Forensic Chemistry*. New York, NY: Springer/Humana Press; 2012.
- Wallach JV. Endogenous hallucinogens as ligands of the trace amine receptors: A possible role in sensory perception. *Med Hypotheses* 2009;72:91-4. doi: 10.1016/j.mehy.2008.07.052
- Barker SA, Borjigin J, Lomnicka I, Strassman R. LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate. *Biomed Chromatogr* 2013;27:1690-700. doi: 10.1002/bmc.2981
- Christian ST, Harrison R, Quayle E, Pagel J, Monti J. The in vitro identification of dimethyltryptamine (DMT) in mammalian brain and its characterization as a possible endogenous neuroregulatory agent. *Biochem Med* 1977;18:164-83. doi: 10.1016/0006-2944(77)90088-6
- Hollister LE. Some general thoughts about endogenous psychotogens. In: Usdin E, Hamburg DA, Barchas JD (editors). *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*. New York, NY: Oxford University Press; 1977. p. 550-6.
- Barker SA, McIlhenny EH, Strassman R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Test Anal* 2012;4: 617-35. doi: 10.1002/dta.422
- Grammenos D, Barker SA. On the transmethylation hypothesis: Stress, N,N-dimethyltryptamine, and positive symptoms of psychosis. *J Neural Transm* 2014;122:733-9. doi: 10.1007/s00702-014-1329-5
- Strassman RJ. *DMT: The Spirit Molecule*. Rochester, VT: Park Street Press; 2001.
- Jacob MS, Presti DE. Endogenous psychoactive tryptamines reconsidered: An anxiolytic role for dimethyltryptamine. *Med Hypotheses* 2005;64:930-7. doi: 10.1016/j.mehy.2004.11.005
- Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 2004;101: 131-81. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002
- Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, Narvaez M, Ollijan J, Agnati LF, Fuxe K. Hallucinogenic 5-HT_{2A} agonists LSD and DOI enhance dopamine D_{2R} protomer recognition and signaling of D₂-5-HT_{2A} heteroreceptor complexes. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;443: 278-84. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.104
- Moreno JL, Holloway T, Albizu L, Sealón SC, González-Maeso J. Metabotropic glutamate mGlu₂ receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} receptor agonists. *Neurosci Lett* 2011;493:76-9. doi: 10.1016/j.neulet.2011.01.046
- Rogawski MA, Aghajanian GK. Response of central monoaminergic neurons to lisuride: Comparison with LSD. *Life Sci* 1979;24:1289-97. doi: 10.1016/0024-3205(79)90148-6
- Carbonaro TM, Eshleman AJ, Forster MJ, Cheng K, Rice KC, Gatch MB. The role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and mGlu₂ receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N,N-dimethyltryptamine and N,N-diisopropyltryptamine in rats and mice. *Psychopharmacology* 2015;232: 275-84. doi: 10.1007/s00213-014-3658-3
- Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiat* 1996;39:784-95. doi: 10.1016/0006-3223(95)00200-6
- Maurice T, Su TP. The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacol Ther* 2009;124:195-206. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.07.001
- Moebius FF, Reiter RJ, Hanner M, Glossmann H. High affinity of sigma 1-binding sites for sterol isomerization inhibitors: Evidence for a pharmacological relationship with the yeast sterol C₈-C₇ isomerase. *Br J Pharmacol* 1997;121:1-6. doi: 10.1038/sj.bjp.0701079
- Weissman AD, Su TP, Hedreen JC, London ED. Sigma receptors in post-mortem human brains. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:29-33.
- Hayashi T. Conversion of psychological stress into cellular stress response: Roles of the sigma-1 receptor in the process. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:179-91. doi: 10.1111/pcn.12262
- Mori T, Hayashi T, Hayashi E, Su TP. Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival. *PLoS One* 2013;8:e76941. doi: 10.1371/journal.pone.0076941
- Su TP, Hayashi T, Maurice T, Buch S, Ruoho AE. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:557-66. doi: 10.1016/j.tips.2010.08.007
- Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival. *Cell* 2007;131:596-610. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.036
- Su TP, Hayashi T. Understanding the molecular mechanism of sigma-1 receptors: Towards a hypothesis that sigma-1 receptors are intracellular amplifiers for signal transduction. *Curr Med Chem* 2003;10:2073-80. doi: 10.2174/0929867033456783
- Pal A, Fontanilla D, Gopalakrishnan A, Chae YK, Markley JL, Ruoho AE. The sigma-1 receptor protects against cellular oxidative stress and activates antioxidant response elements. *Eur J Pharmacol* 2012;682:12-20. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.01.030
- Omi T, Tanimukai H, Kanayama D, Sakagami Y, Tagami S, Okochi M, et al. Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of sigma-1 receptor. *Cell Death Dis* 2014;5: e1332. doi: 10.1038/cddis.2014.301
- Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR, Cozzi NV, Jackson MB, Ruoho AE. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science* 2009;323:934-7. doi: 10.1126/science.1166127
- Tsai SY, Hayashi T, Mori T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones and diseases. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2009;9:184-9. doi: 10.2174/1871524910909030184
- Su TP. A perspective on sigma-1 receptor research: Past and future. *J Pharmacol Sci* 2015;127:1. doi: 10.1016/j.jphs.2014.11.001
- Tsai SY, Pokrass MJ, Klauer NR, de Credico NE, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18:1461-76. doi: 10.1517/14728222.2014.972939
- Dong H, Ma Y, Ren Z, Xu B, Zhang Y, Chen J, et al. Sigma-

- 1 receptor modulates neuroinflammation after traumatic brain injury. *Cell Mol Neurobiol* 2015; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s10571-015-0244-0
34. Szabo A, Kovacs A, Frecska E, Rajnavolgyi E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS One* 2014;9:e106533. doi: 10.1371/journal.pone.0106533
 35. Su TP, Hayashi T, Vaupel DB. When the endogenous hallucinogenic trace amine N,N-dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor. *Sci Signal* 2009;2:pe12. doi: 10.1126/scisignal.261pe12
 36. Jarrott B, Williams SJ. Chronic brain inflammation: The neurochemical basis for drugs to reduce inflammation. *Neurochem Res* 2016;41:523-33. doi: 10.1007/s11064-015-1661-7
 37. Frecska E, Szabo A, Winkelman MJ, Luna LE, McKenna DJ. A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. *J Neural Transm* 2013;120:1295-303. doi: 10.1007/s00702-013-1024-y
 38. Ruscher K, Wieloch T. The involvement of the sigma-1 receptor in neurodegeneration and neurorestoration. *J Pharmacol Sci* 2015;127:30-5. doi: 10.1016/j.jpsh.2014.11.011
 39. Szabo A, Kovacs A, Riba J, Djurovic S, Rajnavolgyi E, Frecska E. The endogenous hallucinogen and trace amine N,N-dimethyltryptamine (DMT) displays protective effects against hypoxia via sigma-1 receptor activation in human primary iPSC-derived cortical neurons and microglia-like immune cells. *Front Neurosci* 2016; (Accepted for publication).
 40. Szabo A. Psychedelics and immunomodulation: Novel approaches and therapeutic opportunities. *Front Immunol* 2015;6:358. doi: 10.3389/fimmu.2015.00358
 41. dos Santos RG, Grasa E, Valle M, Ballester MR, Bousso JC, Nomdedéu JF, et al. Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology* 2012; 219:1039-53. doi: 10.1007/s00213-011-2434-x
 42. Schenberg EE. Ayahuasca and cancer treatment. *SAGE Open Med* 2013;1:2050312113508389. doi: 10.1177/2050312113508389
 43. Aseervatham GS, Sivasudha T, Jeyadevi R, Ananth DA. Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans: An overview. *Environ Sci Pollut Res Int* 2013;20:4356-69. doi: 10.1007/s11356-013-1748-0
 44. Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, O'Keefe JH, Lindenberg S, Cordain L. The Western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Res Rep Clin Cardiol* 2011;2:15-35. doi: 10.2147/RRCC.S16919
 45. Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, d'Hellencourt CL, Ravanan P. A molecular web: Endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Front Cell Neurosci* 2014;8:213. doi: 10.3389/fncel.2014.00213
 46. Díaz-Villanueva JF, Díaz-Molina R, García-González V. Protein folding and mechanisms of proteostasis. *Int J Mol Sci* 2015;16:17193-230. doi: 10.3390/ijms160817193
 47. Hiramatsu N, Chiang WC, Kurt TD, Sigurdson CJ, Lin JH. Multiple mechanisms of unfolded protein response-induced cell death. *Am J Pathol* 2015;185:1800-8. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.03.009
 48. Hetz C, Mollereau B. Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:233-49. doi: 10.1038/nrn3689
 49. Plácido AI, Pereira CMF, Duarte AI, Candeias E, Correia SC, Santos RX, et al. The role of endoplasmic reticulum in amyloid precursor protein processing and trafficking: Implications for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:1444-53. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.05.003
 50. Schon EA, Area-Gomez E. Mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer disease. *Mol Cell Neurosci* 2013;55:26-36. doi: 10.1016/j.mcn.2012.07.011
 51. Volgyi K, Juhász G, Kovacs Z, Penke B. Dysfunction of endoplasmic reticulum (ER) and mitochondria (MT) in Alzheimer's disease: The role of the ER-MT cross-talk. *Curr Alzheimer Res* 2015;12:655-72. doi: 10.2174/1567205012666150710095035
 52. Rivas A, Vidal RL, Hetz C. Targeting the unfolded protein response for disease intervention. *Expert Opin Ther Targets* 2015;19:1203-18. doi: 10.1517/14728222.2015.1053869
 53. Hosszu A, Antal Z, Lenart L, Hodrea J, Koszegi S, Balogh DB, et al. σ 1-receptor agonism protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2016; [Epub ahead of print]. doi: 10.1681/ASN.2015070772
 54. McKenna DJ, Towers GH. Biochemistry and pharmacology of tryptamines and beta-carbolines: A minireview. *J Psychoactive Drugs* 1984;16:347-58. doi: 10.1080/02791072.1984.10472305
 55. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H. beta-Carboline alkaloids in Peganum harmala and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol* 2010;48:839-45. doi: 10.1016/j.fct.2009.12.019
 56. Hassan I. Some folk uses of Peganum harmala in India and Pakistan. *Econ Bot* 1967;21:284. doi: 10.1007/BF02860378
 57. Ahmad A, Khan KA, Sultana S, Siddiqui BS, Begum S, Faizi S, et al. Study of the in vitro antimicrobial activity of harmine, harmaline and their derivatives. *J Ethnopharmacol* 1992;35:289-94. doi: 10.1016/0378-8741(92)90027-0
 58. Shi CC, Liao JF, Chen CF. Comparative study on the vasorelaxant effects of three harmala alkaloids in vitro. *Jpn J Pharmacol* 2001;85:299-305. doi: 10.1254/jjp.85.299
 59. Shepard GH. Psychoactive plants and ethnopsychiatric medicines of the Matsigenka. *J Psychoactive Drugs* 1998; 30:321-32. doi: 10.1080/02791072.1998.10399708
 60. Andritzky W. Sociopsychotherapeutic functions of ayahuasca healing in Amazonia. *J Psychoactive Drugs* 1989; 21:77-89. doi: 10.1080/02791072.1989.10472145
 61. Mabit J, Giove R, Vega J. Takiwasi: The use of Amazonian shamanism to rehabilitate drug addicts. In: Winkelman M, Andritzky W (editors). *Yearbook of Cross-Cultural Medicine and Psychotherapy*. Berlin, Germany: Verlag und Vertrieb; 1995. p. 257-85.
 62. Naranjo C. Psychotropic properties of the harmala alkaloids. In: Efron DH, Holmstedt B, Kline NS (editors). *Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs*. Washington, DC: US Public Health Service; 1967. p. 385-91.
 63. Venault P, Chapouthier G. From the behavioral pharmacology of beta-carbolines to seizures, anxiety, and memory. *Sci World Journal* 2007;7:204-23. doi: 10.1100/tsw.2007.48
 64. Osório FDL, Sanches RF, Macedo LR, dos Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:13-20. doi: 10.1590/1516-4446-2014-196
 65. Osório FDL, Macedo LRH, de Sousa JPM, Pinto JP, Quevedo J, Crippa JA, et al. The therapeutic potential of harmine and ayahuasca in depression: Evidence from exploratory animal and human studies. In: dos Santos RG (editor). *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*. Kerala, India: Transworld Research Network; 2011. p. 75-85.
 66. Dakic V, de Moraes Maciel R, Drummond H, Nascimento JM, Trindade P, Rehen SK. Harmine stimulates neurogenesis of human neural cells in vitro. *PeerJ Preprints* 2016;4:e1957v1. doi: 10.7287/peerj.preprints.1957v1
 67. Marquardt H. Mechanism of chemically induced malignant transformation: Its inhibition by polynucleotides and its reversion by 5-bromodeoxyuridine. In: Greim H, Jung R, Kramer M, Marquardt H, Oesch F (editors). *Biochemical Basis of Carcinogenesis*. New York, NY: Raven Press; 1984. p. 189-92.
 68. Samoylenko V, Rahman MM, Tekwani BL, Tripathi LM, Wang YH, Khan SI, et al. Banisteriopsis caapi, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol* 2010;127:357-67. doi: 10.1016/j.jep.2009.10.030
 69. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71