

# Unikalne właściwości biologiczne i fizjologiczne endogennej N, N-dimetylotryptaminy z perspektywy funkcjonowania układu nerwowego

## Unique biological and physiological properties of endogenous N, N-dimethyltryptamine from the perspective of functioning of the nervous system

Jakub Schimmelpfennig, Kamila Jankowiak-Siuda

Centrum Neuronauki Behawioralnej, Instytut Psychologii, Uniwersytet SWPS w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2023; 18, 1–2: 1–10

### Adres do korespondencji:

Jakub Schimmelpfennig  
Centrum Neuronauki Behawioralnej  
Instytut Psychologii, Uniwersytet SWPS  
Warszawa, Poland  
e-mail: jschimmelpfennig@st.swps.edu.pl

### Streszczenie

N, N-dimetylotryptamina (DMT) jest alkaloidem indolowym, znanym powszechnie jako dwumetylowa pochodna tryptaminy. Należy do klasycznych psychodelików i występuje endogennie w wielu gatunkach roślin, u zwierząt i ludzi. Psychodeliczne efekty DMT prowadzą do zniekształceń wizualnych, np. postrzegania przestrzeni i czasu, oraz odczuć somatycznych. Jednak to nie wpływ DMT na zmiany świadomości, ale jego potencjał zdrowotny stanowi dziś przedmiot intensywnych dyskusji. Celem artykułu jest podsumowanie stanu badań wskazujących na unikalne właściwości biologiczne i fizjologiczne DMT z perspektywy funkcjonowania układu nerwowego. Omówiono jego występowanie, syntezę, a także rozważano funkcję DMT jako neoprzekaznika i jego powinowactwo do receptorów, w tym serotonergicznym, oraz receptora sigma-1, dla którego DMT jest naturalnym ligandem. W artykule wymieniono główne receptory wiązania DMT wraz z ich efektami funkcjonalnymi. Wskazując na rolę DMT jako psychoplastogenu, wpływającego na neurogenezę, gliogenezę i plastyczność strukturalną i funkcjonalną, podkreśla się szczególnie możliwość wykorzystania potencjału terapeutycznego DMT. Wydaje się obiecujący, jeśli chodzi o zastosowanie w leczeniu zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lękowych czy chorób neurodegeneracyjnych. Jednocześnie wykazuje właściwości neuroprotektoryjne i immunomodulatoryjne oraz wzmacnia efekty przeciwzapalne. N, N-dimetylotryptamina może też odgrywać zasadniczą rolę w ochronie komórek nerwowych w trakcie stresu oksydacyjnego, a wydzielanie DMT przy stanach bliskich śmierci jest traktowane jako naturalny mechanizm obronny ciała.

**Słowa kluczowe:** DMT, N, N-dimetylotryptamina, psychodeliki, psychoplastogen, sigma-1, 5-HT<sub>2A</sub>.

### Abstract

N, N-dimethyltryptamine (DMT) is an indole alkaloid commonly known as a dimethyl derivative of tryptamine belonging to the classic psychedelics and is endogenous in many plant species, animals, and humans. Its psychedelic effects include distortions of visual, spatial, and temporal perception and somatic sensations. However, the potential health benefits of DMT rather than its effects on consciousness are currently the subject of intense debate. In particular, the role of DMT as a psychoplastogen, a substance influencing neurogenesis, gliogenesis, and structural and functional plasticity, highlights the prospect of exploiting DMT's therapeutic potential. Furthermore, DMT shows promise for treating depressive disorders, anxiety disorders, and neurodegenerative diseases. Indeed, DMT simultaneously exhibits neuroprotective and immunomodulatory properties and enhances anti-inflammatory effects, and may also play a pivotal role in the protection of nerve cells during oxidative stress, with the secretion of DMT during near-death states considered a natural defense mechanism of the body. As such, this article aims to summarize the state of research on DMTs' unique biological and physiological properties within the context of nervous system function. Moreover, DMT occurrence, synthesis and function, and its role as a neurotransmitter with an affinity for serotonergic and sigma-1 receptors, for which it is a natural ligand, are considered, and the main DMT-binding receptors and their functional effects are highlighted.

**Key words:** DMT, N, N-dimethyltryptamine, psychedelics, psychoplastogen, sigma-1, 5-HT<sub>2A</sub>.

## Wstęp – charakterystyka DMT

N, N-dimetylotryptamina (DMT) jest alkaloidem indolowym, zawierającym grupę tryptaminy, powszechnie znanym jako dwumetylowa pochodna tryptaminy. Należy do klasycznych psychodelików i w swojej budowie jest zbliżona do serotoniny (5-HT), melatoniny czy tryptofanu (Carbonaro i Gatch 2016). Jej potencjał zdrowotny stanowi przedmiot intensywnych badań, ale jej fizjologiczna rola, szczególnie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), pozostaje tematem debaty naukowej od lat sześćdziesiątych XX w. (Barker 2022). DMT wywołuje silne doświadczenia psychodeliczne, wyróżnia się immersyjnością (daje odczucie odłączenia od ciała i przeniesienia do „alternatywnej” rzeczywistości, podobnie do śnienia) (Timmermann i wsp. 2019). Psychodeliczne efekty DMT pojawiają się szybko i charakteryzują się różnorodnymi wyobrażeniami wizualnymi, zniekształceniami postrzegania przestrzeni i czasu oraz odczuciami somatycznymi (Shanon 2002). Zmianom świadomości towarzyszą odmienne wzorce synchronizacji elektrycznej kory prowadzące do zmiany entropii w aktywności mózgu (Carhart-Harris i Friston 2019). Dzięki tym unikalnym właściwościom DMT jest wykorzystywane w badaniach nad neurobiologicznym aspektem ludzkiej świadomości (Timmermann i wsp. 2019). W ostatnim czasie DMT jest wskazywane jako potencjalny neuroprzekaznik (Barker 2018; Dean i wsp. 2019), który może prowadzić do dynamicznych zmian w układzie nerwowym (neurogenezy, gliogenezy czy neuroplastyczności). Dzięki temu DMT może być wykorzystane w terapii chorób psychicznych (np. depresji), ale też chorób neurodegeneracyjnych i urazów mózgu (Frecska i wsp. 2016; Insera 2018). Celem pracy jest podsumowanie badań wskazujących na unikatowość właściwości i roli DMT z perspektywy funkcjonowania układu nerwowego.

## Występowanie i synteza DMT

DMT ( $C_{12}H_{16}N_2$ ) występuje endogennie w wielu gatunkach roślin, u zwierząt i ludzi (Barker 2018; Kaasik i wsp. 2021). Jego stężenie jest szczególnie duże w roślinach rosnących w Ameryce Południowej, skąd wywodzi się stosowany rytualnie od wieków wywar *ayahuasca/hoasca/iyagé* (z języka keczua: „wino umarłych/dusz”) (np. Domínguez-Clavé i wsp. 2016), który stał się przedmiotem intensywnych badań pod kątem terapeutycznym (Sarris i wsp. 2021).

Metaanaliza 69 prac nad obecnością DMT *in vivo* wskazuje na jego występowanie w płynach:

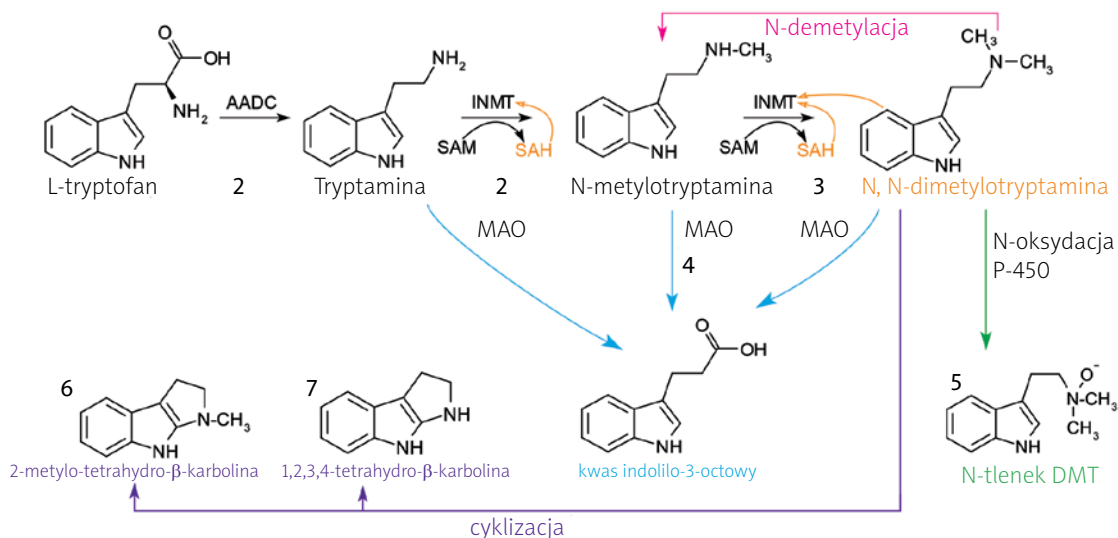
krwi, osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u zwierząt i ludzi (Barker i wsp. 2012). Jego stężenie waha się znacząco w zależności od cyklu dnia (Oon i wsp. 1977), wieku (Beaton i Morris 1984), pod wpływem stresu, a przede wszystkim jest uzależnione od stosowanych metod badawczych (Carbonaro i Gatch 2016). DMT może być produkowane efektywnie w splocie naczyniowym, skąd rozchodzi się w płynie mózgowo-rdzeniowym (Barker 2018).

DMT endogennie jest syntetyzowane z tryptofanu w wyniku reakcji dekarboksylacji przez enzym dekarboksylazę aromatycznych L-aminokwasów (AADC) do tryptaminy. Następnie na skutek dwóch kolejnych reakcji metylacji do cząsteczki tryptaminy dodawane są dwie grupy metylowe, co prowadzi do powstania kolejno N-metylotryptaminy i końcowego produktu N, N-dimetylotryptaminy. Reakcje katalizuje enzym N-metylotransferaza tryptaminowa (INMT), wykorzystując S-adenozylometioninę (SAM) jako substrat (ryc. 1). INMT ulega ekspresji w takich narządach, jak płuca, tarczyca, nadnercza, łożysko, serce. W obrębie ludzkiego mózgu INMT jest obecne w rdzeniu kręgowym, ciele migdałowatym, korze czołowej (Mandell i Morgan 1971), ale też w płatach czołowo-ciemieniowych i skroniowych (Saavedra i wsp. 1973) oraz szyszynce (Cozzi i wsp. 2011; Dean i wsp. 2019). Szeroka dystrybucja INMT może wskazywać analogicznie na duże rozprzestrzenianie DMT (Carbonaro i Gatch 2016). Choć zarówno DMT, jak i INMT są szybko metabolizowane, w układzie pokarmowym DMT jest dezaktywowane w wyniku reakcji deaminacji przez enzymy monoaminooksydazy (MAO) obecne w mitochondrium, co prowadzi do powstania kwasu indolilo-3-octowego (IAA) (ryc. 1).

Po podaniu napoju *ayahuaski*, zawierającego m.in. alkaloidy  $\beta$ -karboliny: harminę i harmalinę (naturalne inhibitory MAO przedłużające działanie aktywnego składnika DMT), obserwuje się opóźnienie deaminacji (Barker 2018).

## DMT – powinowactwo do receptorów

DMT uruchamia złożoną kaskadę aktywacji receptorów, w tym serotonergicznych (1A, 1B, 1D, 1E, 2A, 2B, 2C, 5A, 6 i 7) (Keiser i wsp. 2009), adrenergicznych ( $\alpha$ 1B, 2B i 2C oraz imidazolinowy 1) (Ray 2010) oraz receptora sigma-1 (Fontanilla i wsp. 2009), ale może się też wiązać z receptorami TAAR-1 i TAAR-6 (*trace amine-associated receptor 1*), należącymi do systemu amin śladowych (Simmler i wsp. 2016; James i wsp. 2022), i prowadzić do różnych efektów w układzie nerwowym (tab. 1).



Ryc. 1. Synteza i szlaki metaboliczne DMT. Synteza N, N-dimetylotryptaminy z L-tryptofanu (1-3). Szlak deaminacji tlenowej (kolor niebieski, 4). Szlak N-oksydacji (kolor zielony, 5). Szlak demetylacji N-tlenku DMT (kolor różowy, 3). Szlak cyklizacji DMT (kolor fioletowy, 6, 7). AADC – dekarboksylaza aromatycznych L-aminokwasów, SAM – S-adenozylometionina, SAH – S-adenozylhomocysteina, MAO – oksydaza monoaminowa, INMT – N-metylotransferaza tryptaminowa

Ponadto DMT oddziałuje z receptorami związanymi ze stresem (serotoninowymi adrenergicznymi, dopaminergicznymi i imidazolinowymi) (Ray 2010), wywołując efekty sympatykomimetyczne w układzie krążenia (Strassman i wsp. 1996). Fundamentalny dla doświadczeń psychodelicznych neurobiologiczny mechanizm DMT wynika z agonistycznego działania na receptor 5-HT<sub>2A</sub>, co skutkuje korowym uwalnianiem glutaminianu (Wojtas i wsp. 2022). W przeciwieństwie do pozostałych znanych psychodeli-

ków DMT nie powoduje tachyfilaksji i tolerancji receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, niezależnie od czasu trwania ekspozycji i dawki (Buchborn i wsp. 2016). Wyniki badań wykazały silny pozytywny związek między odczuwalnymi efektami psychodelicznymi a stopniem związania się (*occupancy*) receptora 5-HT<sub>2A</sub>, a jego blokowanie za pomocą antagonisty (np. ketanseriny) znosi skutki psychoaktywne (Preller i wsp. 2019), nie blokując jednak wszystkich molekularnych efektów DMT (Deliganis i wsp. 1991). Psychodeliczne efekty

Tabela 1. Główne receptory wiązania DMT wraz z efektami funkcjonalnymi

Receptory	Efekty funkcjonalne	Piśmiennictwo
5-HT <sub>1A</sub>	anksjolityczne, neuroplastyczne, przeciwdepresyjne, wpływające na zachowanie (obniżające impulsywność, ułatwiające interakcje społeczne)	Carbonaro i Gatch 2016; Bajjig i wsp. 2022
5-HT <sub>1D</sub>	przeciwmigrenowe, przeciwbólowe	Jenkins 2020
5-HT <sub>2A</sub>	anksjolityczne, przeciwdepresyjne, neuroplastyczne, psychodeliczne	Bauer 2021
5-HT <sub>2B</sub>	przeciwmigrenowe, regulujące uwalnianie 5-HT za pomocą serotoniny, przeciwzapalne	Eshleman i wsp. 2014; Szabó i wsp. 2018
5-HT <sub>2C</sub>	zmiany wydzielania kortyzolu osi podwzgórze–prysadka–nadnercza, stabilizacja nastroju	Halberstadt i wsp. 2011; Rickli i wsp. 2016
5-HT <sub>7</sub>	neuroplastyczne, antyoksydacyjne	Speranza i wsp. 2017; Dos Santos i Hallak 2020
5-HT <sub>1B</sub> 5-HT <sub>1E</sub> 5-HT <sub>5A</sub> 5-HT <sub>6</sub>	brak danych o efektach funkcjonalnych	Keiser i wsp. 2009; Ray 2010
sigma-1	anksjolityczne, przeciwdepresyjne, neuroprotektcyjne, immunomodulacyjne i przeciwzapalne, psychoplastogenowe, prowadzące do gliogenezy	Frecska i Kovacs 2021; Nardai i wsp. 2020
adrenergiczne α <sub>1B</sub> , 2B i 2C	neurogeneza, działanie psychoplastogenne	Ray 2010; Bortolotto i Grilli 2020
imidazolinowy 1	pośredniczące w efektach hipotensyjnych, regulujące układ współczulny	Keiser i wsp. 2009
TAAR1 i 6	przeciwdepresyjne, immunomodulacyjne	Babusyte i wsp. 2013

DMT mogą wynikać również z jego wiązania do heteromerycznego kompleksu, utworzonego z receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i metabotropowych receptorów mGlu<sub>2</sub>, tzw. 5-HT<sub>2A</sub>-mGlu<sub>2</sub>, w korze czołowej (Moreno i wsp. 2016; Delille i wsp. 2012). Z uwagi na negatywną interakcję receptorów w kompleksie aktywacja receptora 5-HT<sub>2A</sub> przez DMT skutkuje zahamowaniem aktywności receptora mGlu<sub>2</sub> i obniżeniem uwalniania glutaminianu. W tym kontekście wart uwagi jest zaobserwowany wzrost obecności ww. heteromeru w obszarach kory czołowej u osób cierpiących na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną (Moreno i wsp. 2016). Z wcześniejszych danych wynika, że podanie DMT chorym na schizofrenię wywołuje przy tych samych dawkach słabsze efekty psychodeliczne niż u osób zdrowych (Böszörményi i Szára 1958). Może to częściowo wspierać hipotezę, że zmiany w poziomie endogennego DMT mogą leżeć u podstaw rozwoju schizofrenii (Axelrod 1961; Gillin i wsp. 1976) bądź endogenne DMT może wywoływać pozytywne objawy u pacjentów ze schizofrenią, szczególnie gdy są zestresowani, a nie leżeć u podstaw samego zaburzenia (Grammenos i Barker 2015).

### Biologiczne funkcje – DMT jako potencjalny neuroprzebieżnik

Od momentu odkrycia DMT hipotezy o jego biologicznych funkcjach formułowano głównie przez pryzmat odmiennych stanów świadomości i tzw. doświadczeń bliskich śmierci (Barker 2012; Martial i wsp. 2021). Wskazywano na jego przypuszczalnie patofizjologiczną rolę jako psychomimetyku, substancji wywołującej psychozę i halucynacje (Daumann i wsp. 2010) czy enteogenu odpowiedzialnego za doświadczenia mistyczne (Strassman 2000).

Na potencjalną rolę DMT jako neuroprzebieżnika wskazywano już w latach siedemdziesiątych XX w., gdy odkryto obszary wiązania DMT na oczyszczonych błonach synaptosomalnych, jak również zwiększone stężenie DMT w zakończeniach nerwowych (Christian 1976; Beaton i Christian 1977). Kolejne odkrycia wspierały to założenie, np. opisanie receptora sigma-1, dla którego DMT jest naturalnym ligandem (Fontanilla i wsp. 2009; Yu i Baskin 2021).

DMT jest aktywnie transportowane przez barierę krew–mózg (Yanai i wsp. 1986), dociera do neuronów, jest substratem ludzkich transporterów serotoniny (SERT) w błonie plazmatycznej oraz (z mniejszym powinowactwem) transportera norepinefryny NET (Blough i wsp. 2014). Może

wnikać do pęcherzyków synaptycznych, gdzie jest magazynowane dzięki pęcherzykowemu transporterowi monoamin typu 2 (VMAT2) (Cozzi i wsp. 2009). Jako zdolne do syntezy DMT wytypowano D-neurony, czyli neurony zawierające niemonoaminergiczną aromatyczną dekarboksylazę L-aminokwasów (AADC) (Jaeger i wsp. 1983). W ich obrębie wykazano stężenie DMT porównywalne z koncentracją kanonicznych neuroprzebieżników, takich jak serotonina<sup>1</sup> (Dean i wsp. 2019), i potwierdzono obecność AADC, enzymu kluczowego dla syntezy tyraminy (ryc. 1). AADC odpowiada m.in. za syntezę serotoniny, ale w tym wypadku brak innych enzymów czy kofaktorów potrzebnych do jej syntezy wyklucza możliwą syntezę 5-HT w D-neuronach (Jiménez i Bouso 2022). Obecność D-neuronów potwierdzono m.in. w korze mózgowej naczelnych i rdzeniu kręgowym szczurów oraz obszarach styku z płynem mózgowo-rdzeniowym (Ikemoto 2016). Ponadto zaobserwowano synergizm wzrostu stężenia INMT i liczby D-neuronów, zwłaszcza we wczesnych dniach życia u szczurów i królików (Jiménez i Bouso 2022). Odkrycia te podtrzymują zasadność hipotezy o roli DMT jako neuromodulatora bądź neuroprzebieżnika, choć nie wykluczają hipotezy o hormonalnej roli DMT. Współwystępowanie transkryptów INMT i AADC w rdzeniach nadnerczy oraz fakt, że MAO nie jest aktywne we krwi, skłoniły niektórych badaczy do wysunięcia hipotezy o hormonalnej roli DMT (Carbonaro i Gatch 2016). Jego stężenie w szczególności wzrasta w nadnerczach pod wpływem silnego stresu, a jego właściwości pomagają chronić tkanki przed skutkami niedotlenienia (Beaton i Christian 1977). Godna uwagi jest również ekspresja INMT w łożysku, gdzie może ono wspomagać naturalny rozwój płodu, a także proces porodu grożący hipoksją (niedotlenieniem organizmu powstałym z niedoboru tlenu w tkankach) (Szabó i Frecska 2016).

Do domknięcia obrazu DMT jako neuroprzebieżnika konieczne są dalsze badania nad neurofarmakologicznymi mechanizmami DMT, jego potencjalną biologiczną rolą i specyfiką interakcji z neuronami oraz komórkami glejowymi.

### DMT jako psychoplastogen

Psychoplastogeny to nowy termin wprowadzony w rezultacie badań Olsona (2018), który wskazuje na właściwości substancji prowadzące

<sup>1</sup>Podstawowe poziomy DMT wynosiły od 0,05 do 1,8 nM, co było porównywalne z poziomami DA (0,07–4,9 nM), NE (0,19–4,4 nM) i 5-HT (0,12–3,4 nM).



do zmian neuroplastycznych, strukturalnych i funkcjonalnych w układzie nerwowym. Zaliczono do nich DMT (Vargas i wsp. 2021). DMT za pośrednictwem receptora 5-HT<sub>2A</sub> prowadzi do zwiększenia poziomu BDNF, tym samym wpływając na plastyczność strukturalną: zwiększa neurytogenezę – tworzenie się wypustek nerwowych (aksonów i dendrytów) oraz spinogenezę – tworzenie kolców dendrytycznych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (Olson 2018). Pomimo szybkiego procesu deaminacji DMT wzmacnia neuroplastyczność przy bardzo małej koncentracji (czyli znacznie poniżej dawki psychoaktywnej) (Saeger i Olson 2022). Aplikowana dawka 30 nM po 1 godzinie zapewnia wzrost neuronów o 40% w porównaniu z grupą kontrolną (Frecska i Kovacs 2021). Zainicjowane mechanizmy neuroplastyczności utrzymują się długo (powyżej 4 tygodni), w czasie gdy DMT jest nieobecne w tkankach (Olson 2018). Jest to szczególnie istotne w kontekście faktu, że DMT nie powoduje uzależnienia w przeciwieństwie do ketaminy (Nutt i wsp. 2007; Nutt i wsp. 2010; Bonnet 2015).

Agonistyczne działanie DMT na receptor 5-HT<sub>2A</sub> skutkuje wzrostem czynników transkrypcyjnych, takich jak c-fos, egr-1, egr-2, istotnych dla plastyczności funkcjonalnej – synaptogenezy, czyli tworzenia się nowych połączeń synaptycznych leżących u podstawy uczenia się i pamięci (Dominguez-Clave i wsp. 2016). Atrofia neuronów w korze przedczołowej odgrywa kluczową rolę w patofizjologii depresji i wielu zaburzeń, takich jak traumatyczne uszkodzenie mózgu (TBI), a także w chorobach neurodegeneracyjnych (demencji czy chorobie Alzheimera) i innych (Scott i Carhart-Harris 2019; Vann Jones i O’Kelly 2020), oraz jest znacząco nasilana przez stres. Uzależnienia i wiele chorób neuropsychiatrycznych (w tym zaburzenia lękowe) wynikają m.in. z niezdolności do osłabienia i/lub wzmocnienia obwodów neuronalnych, co prowadzi do niepożądanych reakcji behawioralnych. Właściwości psychoplastogenne DMT uznaje się za przyczynę jego szybkiego działania przeciwdepresyjnego (Olson 2022). Badania Ly i wsp. (2018) wykazały, że to nie serotonina, ale DMT powodowało synaptogenezę komórek piramidowych w korze przedczołowej *in vivo* u myszy. Podobne obserwacje poczynili González-Maeso i wsp. (2003), którzy wskazali, że geny związane z plastycznością neuronalną i regulacją zegara dobowego są aktywowane przez agonistyczne działanie psychodeliku na receptory 5-HT<sub>2A</sub>, ale nie przez serotoninę. Flanagan i Nichols (2018) zasugerowali, że w przeciwieństwie do seroto-

niny promującej neuronalne ścieżki prozapalne psychodeliki, w tym DMT, indukują przeciwzapalne ścieżki sygnalizacyjne dzięki selektywności funkcjonalnej. Plastyczność jednak może działać peyoratywnie, np. w uzależnieniach czy chorobach psychicznych, gdzie proces reorganizacji synaptycznej może prowadzić do utrzymywania się objawów psychiatrycznych oraz działań nieadaptacyjnych (Bussière i wsp. 2003).

### Właściwości neuroregeneracyjne, neuroimmunologiczne i przeciwzapalne DMT

Receptory z rodziny 5-HT, sigma-1 czy TAAR, z którymi wiąże się DMT, są obecne w OUN oraz tkankach obwodowych, jak również w monocytach, makrofagach, komórkach T czy komórkach dendrytycznych (Barker 2018).

W wyniku działania DMT oprócz neurogenezy, zwiększonej plastyczności, dochodzi do osłabienia stanu zapalnego i regulacji aktywności mikrogleju, co odgrywa kluczową rolę w regulacji neuroplastyczności i środowiska zapalnego mózgu (VanderZwaag i wsp. 2023). Wszystkie te czynniki pozwalają na transformowanie patologicznych obwodów stojących za nieadaptacyjnym zachowaniem, np. w depresji czy zaburzeniach lękowych. Efekty ochronne DMT są pośredniczone przez receptor sigma-1, transbłonowe białko opiekuńcze uczestniczące w fałdowaniu białek związane z wieloma funkcjami komórkowymi (Su i wsp. 2009). Receptor sigma-1 wpływa na neurogenezę, gliogenezę i plastyczność, moduluje pobudliwość komórkową, wiąże białka antystresowe i minimalizuje procesy zapalne oraz oksydacyjne, przeciwdziałając apoptozie (Szabó i wsp. 2016). Wiele receptorów specjalizuje się w przekazywaniu sygnałów na błonie komórkowej, wewnątrz komórki lub w jądrze, receptor sigma-1 jest pod tym względem unikatowy, ponieważ może pełnić wszystkie te trzy funkcje (Cameron i wsp. 2019; Morales-Garcia i wsp. 2020). Coraz więcej badań (np. Frecska i wsp. 2013; Szabó i wsp. 2016; Borbély i wsp. 2022) sugeruje, że DMT może być jednym z niewielu endogennych ligandów receptora sigma-1. Receptor ten znajduje się blisko miejsc współwystępowania enzymatycznego, biorącego udział w syntezie DMT w mózgu (np. hipokamp), rdzeniu kręgowym (np. w motoneuronach) czy nadnerczach, co gwarantuje wysoką biodostępność ligandu (Dean i wsp. 2019; Mavlyutov i wsp. 2012).

DMT wykazuje jednocześnie właściwości neuroprotektcyjne i immunomodulacyjne oraz wzmacnia efekty przeciwzapalne (Szabó i wsp. 2014).

W badaniach eksperymentalnych prowadzonych na szczurach z niedokrwiennym uszkodzeniem mózgu zaobserwowano w obecności DMT podwyższenie poziomu BDNF i przeciwzapalnej interleukiny 10 oraz obniżenie poziomu cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) i czynnika 1 apoptozy (APAF-1) w surowicy krwi (Nardai i wsp. 2020). Odnotowano również *in vitro* zwiększoną przeżywalność ludzkich neuronów korowych i komórek mikrogleju w silnym niedotlenieniu (Szabó i wsp. 2016). W trakcie podania DMT dochodzi do aktywacji receptora sigma-1, co chroni nerki przed uszkodzeniem niedokrwiennym i reperfuzyjnym (Peto i wsp. 2018; Nemes i wsp. 2019). Na poziomie behawioralnym Fontanilla i wsp. (2009) wykazali, że dopiero zablokowanie receptora sigma-1 bądź jego usunięcie metodami inżynierii genetycznej powodowało, że myszy przestawały reagować na DMT.

Ponadto podanie DMT prowadzi do zwiększonej proliferacji neuronalnych komórek macierzystych i powoduje migrację neuroblastów oraz przyspiesza generowanie nowych neuronów w hipokampie, co potwierdzono w serii badań z użyciem antagonistów receptorów 5-HT<sub>1A/2A</sub> i sigma-1 *in vivo* (Morales-Garcia i wsp. 2020). Z kolei u myszy DMT wpływało na poprawę wyników w zakresie uczenia się przestrzennego (np. dłuższy czas eksploracji nowego obiektu) i zadań pamięciowych. Odkryto również, że DMT promuje różnicowanie komórek na: neurony, astrocyty i oligodendrocyty. Astrocyty wspierają przewodzenie nerwowe, biorą udział w procesach neuroregeneracji oraz fagocytozy, a także tworzą barierę krew–mózg z innymi komórkami mikrogleju (Kozłowska i wsp. 2022). Oligodendrocyty są odpowiedzialne m.in. za mielinizację, DMT zaś znacząco zwiększa ich obecność, chroniąc je przed stresem oksydacyjnym (Luscombe i Patani 2022). Przeciwzapalne i antyoksydacyjne właściwości DMT opisane wyżej są kluczowe we wspieraniu szczelności bariery krew–mózg, której nieprawidłowości obserwuje się w wielu poważnych schorzeniach (np. w schizofrenii czy stwardnieniu zanikowym bocznym) (Kozłowska i wsp. 2022). Równie fundamentalna jest zdolność DMT pobudzania komórek glejowych do migracji, a obniżenie wydzielania cytokin może sprzyjać ochronie komórek mieliny i oligodendrocytów (Peferoen i wsp. 2014). DMT może wspierać proces leczenia zespołu stresu pourazowego (*post-traumatic stress disorder* – PTSD), lęku i innych traum, co wykazano w teście wymuszonego pływania, wspomaga także oduczanie lęku u zwierząt i działa anty-

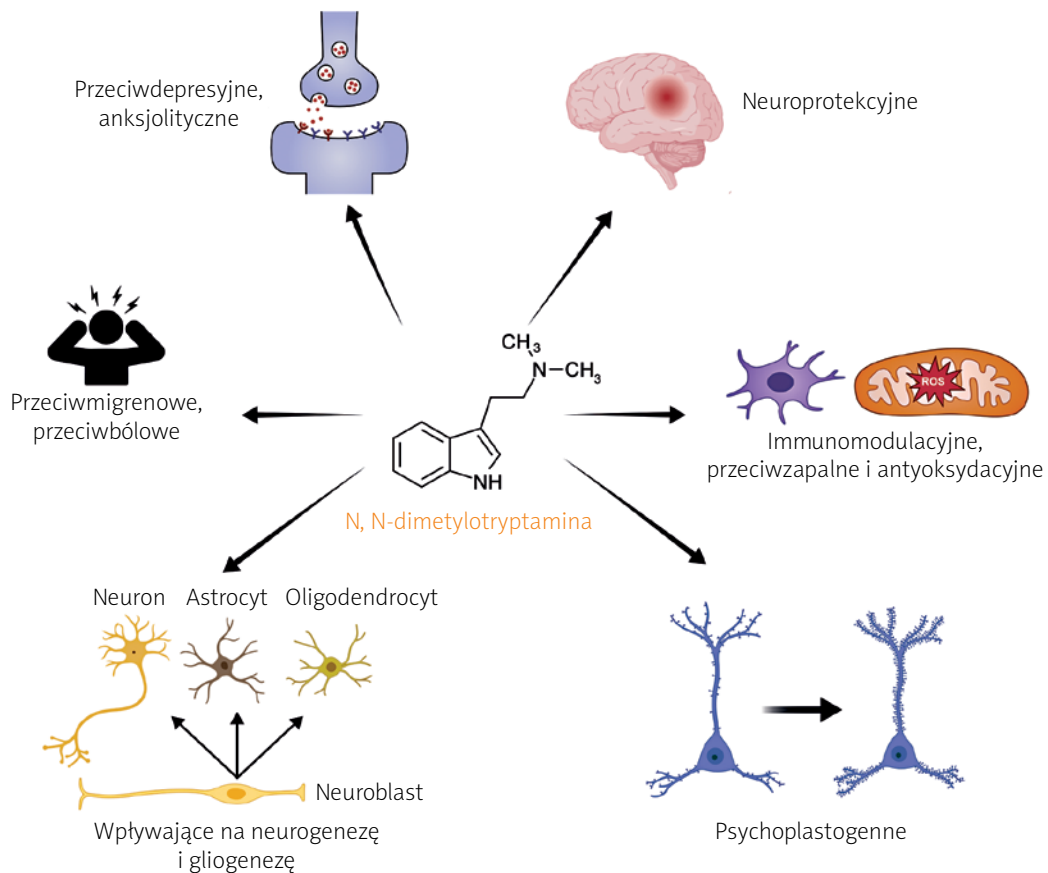
depresyjnie (Cameron i wsp. 2018). Ponadto w próbach na modelach zwierzęcych badających biologiczne podstawy traumy stresu traumatycznego pokazano, że DMT obniża produkcję reaktywnych form tlenu w korze przedczołowej i hipokampie oraz sygnalizację czynników wzrostu, neuroprzekazywanie, neurotransmisję i neuroplastyczność (Kelley i wsp. 2022). Jednocześnie obserwowano zwiększenie obecności receptorów opioidowych delta uczestniczących w transmisji bólu oraz czynników kluczowych dla wytworzenia tkankowej odporności na utratę dopływu krwi i stres oksydacyjny (Zhang i wsp. 2006). Inserra (2018) zasugerował, że skuteczność leczenia PTSD i traum w wyniku stosowania *ayahuaski* może być wynikiem działania DMT na receptor sigma-1, co powoduje zwiększanie neurogenezy, przewodnictwa i plastyczności synaptycznej w hipokampie. Opisane działanie wraz z efektami aktywacji receptora 5-HT<sub>2A</sub> pomaga w odzyskaniu i przetworzeniu traumatycznych wspomnień, emocji czy nawet żaloby (González i wsp. 2020). Założenia te potwierdzono w badaniach Ruffell i wsp. (2021) nad użytkownikami *ayahuaski*, u których zaobserwowano zwiększoną ekspresję receptora sigma-1, towarzyszącą zmniejszeniu bądź nawet ustąpieniu objawów traumy, zmniejszeniu neurotyzmu i wyższemu poziomowi zdolności do przetwarzania trudnych emocjonalnie i poznawczo treści. Dopelnieniem obrazu dużego znaczenia fizjologicznego DMT są badania sugerujące, że może ono być skutecznym narzędziem do regulacji sygnalizacji neuronalnej oraz mózgowych i obwodowych procesów immunologicznych (Frecka i wsp. 2013). Szabó i wsp. (2016) poddali hipoksji trzy rodzaje ludzkich komórek: neurony z pluripotencjalnych komórek macierzystych, makrofagi oraz komórki dendrytyczne. Autorzy zaobserwowali, że w obecności DMT (w stosunkowo małym stężeniu 10–50  $\mu\text{M}$ ) dochodziło do zmniejszenia stresu oksydacyjnego, a komórki miały znacznie wyższy wskaźnik przeżywalności oraz niższy poziom różnych białek wrażliwych na tlen. Eksperymentalne wyłączenie receptorów sigma-1 prowadziło zaś do całkowitego zaniku efektów przeżywalności komórek związanych z DMT. W kolejnej serii badań *in vivo* otrzymano zbieżne wyniki, wykazując istotnie mniejsze lezje w mózgu szczurów poddanych hipoksji i zahamowanie depolaryzacji, czemu towarzyszył szybszy powrót do zdrowia i odzyskanie sprawności uczenia się w grupach poddanych działaniu DMT (Szabó i wsp. 2021). Przedstawione wyniki badań sugerują ważną rolę DMT w fizjologii komórkowej i wskazują

na istotność modulacji receptora sigma-1 przez DMT. Wysokie prawdopodobieństwo uzyskania zbliżonych wyników u ludzi skłania firmy farmaceutyczne do uwzględnienia DMT jako potencjalnego leku stosowanego w celu ratowania zagrożonych stresem neuronów, np. przy niedotlenieniu/reperfuzji na skutek urazów, zawału serca lub udaru mózgu, uszkodzenia nerek, a także w transplantologii (Frecska i Kovacs 2021). Nie bez znaczenia pozostaje potencjał naprawczy DMT w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne, i wspieranie prawidłowego działania komórek gębowych (Kozłowska i wsp. 2021).

### Podsumowanie

Od opisanie DMT w roli neuroprzekaźnika przez Christiana i wsp. (1976) minęło już niemal pół wieku. Przełomowe badania Deana i wsp. (2019) dostarczyły przekonujących argumentów za zasadnością tej hipotezy. Potwierdzone porównywalne z osiąganym przez klasyczne neuroprzekaźniki stężenie DMT w organizmie oraz mechanizm jego transportu, magazynowania i syntezy świadczą na korzyść jego biologicznej istotności.

Jednak aby DMT zostało zaklasyfikowane jako neuroprzekaźnik lub neuromodulator w OUN, wymagane jest przeprowadzenie dalszych badań określających drogi syntezy enzymatycznej i mechanizm uwalniania DMT do synapsy (Barker 2022). Fenomen odmiennych stanów świadomości i towarzyszącej im poprawy zdrowia wyznacza kierunek badań nad zastosowaniem terapeutycznym DMT. Rola endogennej DMT zdaje się wielopoziomowa i połączona w swoim działaniu z wieloma złożonymi mechanizmami biologicznymi. DMT przez wpływ na neurogenezę i gliogenezę zostało zaliczone do psychoplastogenów, które odpowiadają za plastyczność strukturalną i funkcjonalną. Daje to nadzieję na zastosowanie go w leczeniu zaburzeń depresyjnych, lękowych czy chorób neurodegeneracyjnych. DMT może odgrywać kluczową rolę w ochronie komórek nerwowych w warunkach stresu oksydacyjnego, a jego wydzielanie w stanach bliskich śmierci stanowi naturalny mechanizm obronny ciała (Frecska i wsp. 2013) (ryc. 2). Pytania o udział DMT w psychozach, kreatywności, śnie czy procesach widzenia oraz tak interesujących zagadnieniach, jak przeżycia mistyczne/duchowe, pozostają wciąż otwarte, podobnie jak to o nieistotność/istotność doświadczenia psycho-



Ryc. 2. Efekty działania DMT

delicznego w wywoływaniu trwałych efektów terapeutycznych (Olson 2021; Yaden i Griffiths 2021). Wykorzystanie do badań ludzkich organoidów mózgowych, czyli zespołów komórek zdolnych do różnicowania się w wiele neuronalnych typów komórek i/lub białek, na które działa DMT, może pozwolić na lepsze poznanie szlaków sygnalizacyjnych aktywowanych przez DMT (Dean 2018). Podsumowanie głównych efektów DMT przedstawiono na ryc. 2.

## Oświadczenie

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Axelrod J. Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds. *Science* 1961; 134: 343.
2. Babusyte A, Kotthoff M, Fiedler J i wsp. Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 387-394.
3. Bajjig A, Cayetanot F, Taylor JA i wsp. Serotonin 1A receptor pharmacotherapy and neuroplasticity in spinal cord injury. *Pharmaceuticals* 2022; 15: 460.
4. Barker SA. Administration of N, N-dimethyltryptamine (DMT) in psychedelic therapeutics and research and the study of endogenous DMT. *Psychopharmacology (Berl)* 2022; 239: 1749-1763.
5. Barker SA. N, N-dimethyltryptamine (DMT), an endogenous hallucinogen: past, present, and future research to determine its role and function. *Front Neurosci* 2018; 12: 536.
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: 617-635.
7. Bauer BE. The structure and function of the serotonin 5-HT2A receptor. 2021; <https://psychedelicreview.com/the-structure-and-function-of-the-serotonin-5-ht2a-receptor/>
8. Beaton JM, Christian ST. Stress induced changes in whole brain indolealkylamine levels in the rat: using gas liquid chromatography-mass spectrometry. Presented at the Abstr Soc Neurosci 1977; 1322.
9. Beaton JM, Morris PE. Ontogeny of N, N-dimethyltryptamine and related indolealkylamine levels in neonatal rats. *Mech Ageing Dev* 1984; 25: 343-347.
10. Blough BE, Landavazo A, Decker AM i wsp. Interaction of psychoactive tryptamines with biogenic amine transporters and serotonin receptor subtypes. *Psychopharmacology* 2014; 231: 4135-4144.
11. Bonnet U. Long-term ketamine self-injections in major depressive disorder: focus on tolerance in ketamine's antidepressant response and the development of ketamine addiction. *J Psychoactive Drugs* 2015; 47: 276-285.
12. Borbély E, Varga V, Szögi T i wsp. Impact of two neuronal sigma-1 receptor modulators, PRE084 and DMT, on neurogenesis and neuroinflammation in an Aβ1–42-injected, wild-type mouse model of AD. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2514.
13. Bortolotto V, Grilli M. Activation of β<sub>2</sub> adrenergic receptors promotes adult hippocampal neurogenesis. *Neural Regen Res* 2020; 15: 2258.
14. Böszörményi Z, Szára S. Dimethyltryptamine experiments with psychotics. *J Ment Sci* 1958; 104: 445-453.
15. Buchborn T, Schröder H, Koch T i wsp. Differential tolerance to lysergic acid diethylamide (LSD) and dimethyltryptamine (DMT) – A matter of serotonin (5-HT) 2A receptor downregulation? *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 2016; 389: S63.
16. Bussièrè T, Giannakopoulos P, Bouras C i wsp. Progressive degeneration of nonphosphorylated neurofilament protein-enriched pyramidal neurons predicts cognitive impairment in Alzheimer's disease: stereologic analysis of prefrontal cortex area 9. *J Comp Neurol* 2003; 463: 281-302.
17. Cameron LP, Benson CJ, DeFelice BC i wsp. Chronic, intermittent microdoses of the psychedelic N, N-dimethyltryptamine (DMT) produce positive effects on mood and anxiety in rodents. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10: 3261-3270.
18. Cameron LP, Benson CJ, Dunlap LE i wsp. Effects of N, N-dimethyltryptamine on rat behaviors relevant to anxiety and depression. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9: 1582-1590.
19. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N, N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull* 2016; 126: 74-88.
20. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the anarchic brain: toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacol Rev* 2019; 71: 316-344.
21. Christian ST, Harrison R, Pagel J. Evidence for dimethyltryptamine (DMT) as a naturally occurring transmitter in mammalian brain. *Ala J Med Sci* 1976; 13: 162-165.
22. Cozzi NV, Gopalakrishnan A, Anderson LL i wsp. Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter. *J Neural Transm* 2009; 116: 1591-1599.
23. Cozzi NV, Mavlyutov TA, Thompson MA i wsp. Indolethylamine N-methyltransferase expression in primate nervous tissue. Presented at the Society for Neuroscience Abstracts 2011.
24. Daumann J, Wagner D, Heekeren K i wsp. Neuronal correlates of visual and auditory alertness in the DMT and ketamine model of psychosis. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1515-1524.
25. Dean JG. 2018. Indolethylamine-N-methyltransferase polymorphisms: Genetic and biochemical approaches for study of endogenous N, N-dimethyltryptamine. *Front Neurosci* 2018; 12: 232.
26. Dean JG, Liu T, Huff S i wsp. Biosynthesis and extracellular concentrations of N, N-dimethyltryptamine (DMT) in mammalian brain. *Sci Rep* 2019; 9: 9333.
27. Deliganis AV, Pierce PA, Peroutka SJ. Differential interactions of dimethyltryptamine (DMT) with 5-HT1A and 5-HT2 receptors. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 1739-1744.
28. Delille HK, Becker JM, Burkhardt S i wsp. Heterocomplex formation of 5-HT2A-mGlu2 and its relevance for cellular signaling cascades. *Neuropharmacology* 2012; 62: 2184-2191.
29. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M i wsp. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Res Bull* 2016; 126: 89-101.
30. Dos Santos RG, Hallak JEC. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 108: 423-434.



31. Eshleman AJ, Forster MJ, Wolfrum KM i wsp. Behavioral and neurochemical pharmacology of six psychoactive substituted phenethylamines: mouse locomotion, rat drug discrimination and in vitro receptor and transporter binding and function. *Psychopharmacology* 2014; 231: 875-888.
32. Flanagan TW, Nichols CD. Psychedelics as anti-inflammatory agents. *Int Rev Psychiatry* 2018; 30: 363-375.
33. Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR i wsp. The hallucinogen N, N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science* 2009; 323: 934-937.
34. Frecska E, Bokor P, Winkelman M. The therapeutic potentials of ayahuasca: possible effects against various diseases of civilization. *Front Pharmacol* 2016; 7: 35.
35. Frecska E, Kovacs A. The protective role of dimethyltryptamine and its analogues against ischemia-reperfusion injury: Commentary. *Neuroscience* 2021; 2: 39-42.
36. Frecska E, Szabó A, Winkelman MJ i wsp. A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. *J Neural Transm* 2013; 120: 1295-1303.
37. Gillin J, Kaplan J, Wyatt R. Clinical effects of tryptophan in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 635-639.
38. González D, Cantillo J, Pérez I i wsp. Therapeutic potential of ayahuasca in grief: a prospective, observational study. *Psychopharmacology* 2020; 237: 1171-1182.
39. González-Maeso J, Yuen T, Ebersole BJ i wsp. Transcriptome fingerprints distinguish hallucinogenic and non-hallucinogenic 5-hydroxytryptamine 2A receptor agonist effects in mouse somatosensory cortex. *J Neurosci* 2003; 23: 8836-8843.
40. Grammenos D, Barker SA. On the transmethylation hypothesis: stress, N, N-dimethyltryptamine, and positive symptoms of psychosis. *J Neural Transm* 2015; 122: 733-739.
41. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology* 2011; 61: 364-381.
42. Ikemoto K. Involvement of so-called D-Neuron (trace amine neuron) in the pathogenesis of schizophrenia. W: *Trace Amines and Neurological Disorders*. Elsevier, 2016; 295-307.
43. Inserra A. Hypothesis: the psychedelic ayahuasca heals traumatic memories via a sigma 1 receptor-mediated epigenetic-mnemonic process. *Front Pharmacol* 2018; 9: 330.
44. Jaeger CB, Teitelman G, Joh TH i wsp. Some neurons of the rat central nervous system contain aromatic-L-amino-acid decarboxylase but not monoamines. *Science* 1983; 219: 1233-1235.
45. James E, Keppler J, Robertshaw TL i wsp. N, N-dimethyltryptamine and Amazonian ayahuasca plant medicine. *Hum Psychopharmacol* 2022; 37: e2835.
46. Jenkins B. Migraine management. *Aust Prescr* 2020; 43: 148-151.
47. Jiménez JH, Bouso JC. 2022. Significance of mammalian N, N-dimethyltryptamine (DMT): A 60-year-old debate. *J Psychopharmacol* 2022; 36: 905-919.
48. Kaasik H, Souza RC, Zandonadi FS i wsp. Chemical composition of traditional and analog ayahuasca. *J Psychoactive Drugs* 2021; 53: 65-75.
49. Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ i wsp. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* 2009; 462: 175-181.
50. Kelley DP, Venable K, Destouni A i wsp. Pharmahuasca and DMT rescue ROS production and differentially expressed genes observed after predator and psychosocial stress: relevance to human PTSD. *ACS Chem Neurosci* 2022; 13: 257-274.
51. Kozłowska U, Klimczak A, Wiatr K i wsp. The DMT and psilocin treatment changes CD11b+ activated microglia immunological phenotype (preprint). *Cell Biology* 2021.
52. Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K i wsp. From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2022; 162: 89-108.
53. Luscombe NM, Patani R. Meta-analysis of human and mouse ALS astrocytes reveals multi-omic signatures of inflammatory reactive states. *Genome Res* 2022; 32: 71-84.
54. Ly C, Greb AC, Cameron LP i wsp. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports* 2018; 23: 3170-3182.
55. Mandell AJ, Morgan M. Indole(ethyl)amine N-methyltransferase in human brain. *Nat New Biol* 1971; 230: 85-87.
56. Martial C, Fontaine G, Gosseries O i wsp. Losing the self in near-death experiences: The experience of ego-dissolution. *Brain Sci* 2021; 11: 929.
57. Mavlyutov TA, Epstein ML, Liu P i wsp. 2012. Development of the sigma-1 receptor in C-terminals of motoneurons and colocalization with the N, N-dimethyltryptamine forming enzyme, indole-N-methyl transferase. *Neuroscience* 2012; 206: 60-68.
58. Morales-Garcia JA, Calleja-Conde J, Lopez-Moreno JA i wsp. N, N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 331.
59. Moreno JL, Miranda-Azpiazu P, García-Bea A i wsp. Allosteric signaling through an mGlu2 and 5-HT2A heteromeric receptor complex and its potential contribution to schizophrenia. *Sci Signal* 2016; 9: ra5.
60. Nardai S, László M, Szabó A i wsp. N, N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Exp Neurol* 2020; 327: 113245.
61. Nemes B, Pető K, Németh N i wsp. N, N-dimethyltryptamine prevents renal ischemia-reperfusion injury in a rat model. Presented at the Transplantation Proceedings. Elsevier, 2019; 1268-1275.
62. Nutt D, King LA, Saulsbury W i wsp. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007; 369: 1047-1053.
63. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010; 376: 1558-1565.
64. Olson DE. Biochemical mechanisms underlying psychedelic-induced neuroplasticity. *Biochemistry* 2022; 61: 127-136.
65. Olson DE. The subjective effects of psychedelics may not be necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2021; 4: 563-567.
66. Olson DE. Psychoplastogens: a promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci* 2018; 12: 117906951880050.
67. Oon MC, Murray RM, Rodnight R i wsp. Factors affecting the urinary excretion of endogenously formed dimethyltryptamine in normal human subjects. *Psychopharmacology* 1977; 54: 171-175.
68. Peferoen L, Kipp M, van der Valk P i wsp. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system. *Immunology* 2014; 141: 302-313.
69. Peto K, Németh N, Mester A i wsp. Hemorheological and metabolic consequences of renal ischemia-reperfusion

- and their modulation by N, N-dimethyltryptamine on a rat model. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 70: 107-117.
70. Preller KH, Razi A, Zeidman P i wsp. Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 2743-2748.
  71. Ray TS. Psychedelics and the human receptorome. *PLoS One* 2010; 5: e9019.
  72. Rickli A, Moning OD, Hoener MC i wsp. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 1327-1337.
  73. Ruffell SG, Netzband N, Tsang W i wsp. Ceremonial ayahuasca in Amazonian retreats – mental health and epigenetic outcomes from a six-month naturalistic study. *Front Psychiatry* 2021; 12: 687615.
  74. Saavedra JM, Coyle JT, Axelrod J. The distribution and properties of the nonspecific n-methyltransferase in brain. *J Neurochem* 1973; 20: 743-752.
  75. Saeger HN, Olson DE. Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2022; 162: 109-127.
  76. Sarris J, Perkins D, Cribb L i wsp. 2021. Ayahuasca use and reported effects on depression and anxiety symptoms: an international cross-sectional study of 11,912 consumers. *J Affect Disord Rep* 2021; 4: 100098.
  77. Scott G, Carhart-Harris RL. Psychedelics as a treatment for disorders of consciousness. *Neurosci Conscious* 2019; 2019: niz003.
  78. Shanon B. *The antipodes of the mind: Charting the phenomenology of the ayahuasca experience*. Oxford University Press on Demand 2022.
  79. Simmler LD, Buchy D, Chaboz S i wsp. In vitro characterization of psychoactive substances at rat, mouse, and human trace amine-associated receptor 1. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 357: 134-144.
  80. Speranza L, Labus J, Volpicelli F i wsp. Serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor increases the density of dendritic spines and facilitates synaptogenesis in forebrain neurons. *J Neurochem* 2017; 141: 647-661.
  81. Strassman R. *DMT: The spirit molecule: A doctor's revolutionary research into the biology of near-death and mystical experiences*. 2000; <https://books.google.pl/books?id=rQeeTNHjdtgC>
  82. 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 Psychiatry* 1996; 39: 784-795.
  83. 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.
  84. Szabó A, Kovacs A, Frecska E i wsp. 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.
  85. Szabó A, Frecska E. Dimethyltryptamine (DMT): a biochemical Swiss Army knife in neuroinflammation and neuroprotection? *Neural Regen Res* 2016; 11: 396-397.
  86. Szabó A, Gogolak P, Koncz G i wsp. Immunomodulatory capacity of the serotonin receptor 5-HT<sub>2B</sub> in a subset of human dendritic cells. *Sci Rep* 2018; 8: 1765.
  87. Szabó A, Kovacs A, Riba J i wsp. The endogenous hallucinogen and trace amine N, N-dimethyltryptamine (DMT) displays potent protective effects against hypoxia via sigma-1 receptor activation in human primary iPSC-derived cortical neurons and microglia-like immune cells. *Front Neurosci* 2016; 10: 423.
  88. Szabó Á, Varga VÉ, Dvorácskó S i wsp. N, N-dimethyltryptamine attenuates spreading depolarization and restrains neurodegeneration by sigma-1 receptor activation in the ischemic rat brain. *Neuropharmacology* 2021; 192: 108612.
  89. Timmermann C, Roseman L, Schartner M i wsp. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* 2019; 9: 16324.
  90. VanderZwaag J, Halvorson T, Dolhan K i wsp. The missing piece? A case for microglia's prominent role in the therapeutic action of anesthetics, ketamine, and psychedelics. *Neurochem Res* 2023; 48: 1129-1166.
  91. Vann Jones SA, O'Kelly A. Psychedelics as a treatment for Alzheimer's disease dementia. *Front Synaptic Neurosci* 2020; 12: 34.
  92. Vargas MV, Meyer R, Avanes AA i wsp. Psychedelics and other psychoplastogens for treating mental illness. *Front Psychiatry* 2021; 12: 727117.
  93. Wojtas A, Bysiek A, Wawrzczak-Bargiela A i wsp. Effect of psilocybin and ketamine on brain neurotransmitters, glutamate receptors, DNA and rat behavior. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 6713.
  94. Yaden DB, Griffiths RR. The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2021; 4: 568-572.
  95. Yanai K, Ido T, Ishiwata K i wsp. In vivo kinetics and displacement study of a carbon-11-labeled hallucinogen, N, N-[11C] dimethyltryptamine. *Eur J Nucl Med* 1986; 12: 141-146.
  96. Yu W, Baskin JM. There is a lock for every key. *Nat Chem Biol* 2021; 17: 1214-1216.
  97. Zhang J, Qian H, Zhao P i wsp. Rapid hypoxia preconditioning protects cortical neurons from glutamate toxicity through  $\delta$ -opioid receptor. *Stroke* 2006; 37: 1094-1099.