

Therapeutic potential of N,N-dimethyltryptamine in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders

Potencjał terapeutyczny N,N-dimetylotryptaminy w leczeniu zaburzeń psychicznych i neurodegeneracyjnych

Jakub Schimmelpfennig , Kamila Jankowiak-Siuda 

Behavioral Neuroscience Lab, SWPS University Faculty of Psychology in Warsaw, Poland;
Centrum Neuronauki Behawioralnej, Instytut Psychologii, Uniwersytet SWPS w Warszawie, Polska

ABSTRACT

Objectives. Outlining the therapeutic potential of dimethyltryptamine (DMT) from the perspective of its unique properties, mainly neuroplasticity and neuroprotection.

Literature review. The first information on the therapeutic potential of DMT, commonly found in plants, humans and animals, appeared in the 1960s.

This led researchers to consider the potential role of DMT as a neurotransmitter crucial for the survival of the organism under hypoxic conditions. The discovery of its immunomodulatory, neuroplastic, and body-protective properties against the effects of oxidative stress or damage sparked the scientific community's interest in DMT's therapeutic potential. In the first part of this paper, we show how DMT, as a psychoplastogen, i.e. a substance significantly stimulating mechanisms of structural and functional neuroplasticity in cortical areas, can be used in the treatment of Alzheimer's disease, brain damage, or frontotemporal dementia. Next, we show how neuroplastic changes occur through activation of sigma-1 and 5-HT_{2A} receptors. We also focus on its anti-inflammatory effects, protecting nerve and glial cells from oxidative stress, which shows therapeutic potential, especially in the treatment of depression, anxiety, or addiction. Finally, we outline the important effects of DMT on the biogenesis and proper functioning of mitochondria, whose dysfunction underlies many psychiatric, metabolic, neurodegenerative, and immunological disorders.

Conclusions. The effects of DMT show therapeutic potential in the treatment of post-stroke, post-traumatic brain injury, transplantation or neurological and mitochondrial diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's, frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis, or multiple sclerosis. DMT shows therapeutic potential



Received: 15.08.2023

Accepted: 26.09.2023

KEYWORDS:

- neurodegenerative diseases
- therapeutic effects
- mitochondria
- DMT
- sigma-1
- N-dimethyltryptamine

SŁOWA KLUCZOWE:

- choroby neurodegeneracyjne
- efekty terapeutyczne
- mitochondria
- DMT
- sigma-1
- N-dimetylotryptamina

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jakub Schimmelpfennig
SWPS University
Faculty of Psychology in Warsaw
Chodakowska 19/31, 03-815 Warsaw, Poland
email: jschimmelpfennig@swps.edu.pl

also in the treatment of PTSD, and neurological and psychiatric disorders like depression, anxiety disorders, or addictions.

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie potencjału terapeutycznego dimetylotryptaminy (DMT) z perspektywy unikalnych właściwości, takich jak neuroplastyczność, neuroprotekcja. **Przegląd piśmiennictwa.** Pierwsze informacje dotyczące potencjału terapeutycznego dimetylotryptaminy (DMT), występującej powszechnie w roślinach, u ludzi i zwierząt, pojawiły się w latach 60. XX w., kiedy pokazano jej wpływ na fizjologię komórki. Już wtedy skłoniło to badaczy do rozważenia potencjalnej roli DMT jako neurotransmitera kluczowego dla przetrwania organizmu w warunkach niedotlenienia. Odkrycie jego właściwości immunomodulacyjnych, neuroplastycznych i chroniących organizm przed skutkami stresu oksydacyjnego czy uszkodzeń wywołało zainteresowanie środowiska naukowego popazpsychodelicznym potencjałem leczniczym DMT. W pierwszej części pracy pokazujemy, jak DMT, dzięki byciu psychoplastogennym, czyli substancją znaczącą i w krótkim czasie pobudzającą mechanizmy strukturalnej i funkcjonalnej neuroplastyczności w obszarach

korowych, może być wykorzystywane w leczeniu choroby Alzheimera, w uszkodzeniach mózgu czy w demencji czołowo-skroniowej, a także w leczeniu depresji. W kolejnej części wskazujemy, jak dochodzi do zmian neuroplastycznych dzięki aktywacji receptorów sigma-1 i 5-HT_{2A}. Skupiamy się też na działaniu przeciwzapalnym DMT w układzie nerwowym oraz ochronie komórek nerwowych i gwałtownych przed stresem oksydacyjnym, co może stanowić potencjał terapeutyczny szczególnie w leczeniu depresji, zaburzeń lękowych czy uzależnień. Na koniec zarysowujemy ważny wpływ DMT na biogenezę i prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów, których dysfunkcja leży u podstawy wielu zaburzeń psychicznych, metabolicznych, neurodegeneracyjnych i immunologicznych.

Wnioski. Działanie DMT wykazuje potencjał terapeutyczny: w leczeniu poudarowym, pourazowych uszkodzeniach mózgu, transplantologii czy chorobach neurologicznych i mitochondrialnych, m.in. w chorobach Alzheimera i Parkinsona, demencji czołowo-skroniowej czy stwardnieniu zanikowym bocznym i stwardnieniu rozsianym. Potencjał terapeutyczny DMT może również przejawiać się w terapii PTSD i w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychicznych takich jak depresja, zaburzenia lękowe czy uzależnienia.

Introduction

N,N-dimethyltryptamine (DMT) is a classic serotonergic psychedelic that has been used for centuries in ritual and medicinal contexts (Barker, 2018). DMT is commonly found in plants and in humans and animals, and its role in mammalian physiology has been the subject of scientific debate since the 1960s (Jiménez and Bouso, 2022). New measurement methods have established DMT concentrations in the mammalian brain at levels comparable to canonical monoamine neurotransmitters, leading researchers to consider the potential role of DMT as a neurotransmitter crucial for the survival of the organism under hypoxic conditions (Dean *et al.*, 2019).

The DMT molecule can cross the blood-brain barrier and, at nanomole concentrations, bind to multiple receptors (Kargbo, 2022). DMT initiates a cascade of receptor activation, including serotonergic receptors (1A, 1B, 1D, 1E, 2A, 2B, 2C, 5A, 6 and 7) (Keiser *et al.*, 2009), adrenergic receptors (α 1B, 2B, 2C and imidazoline-1) (Ray, 2010) and the sigma-1 receptor (Fontanilla *et al.*, 2009). The psychoactive effects of DMT are thought to be primarily due to its agonistic effect on 5-HT_{2A} receptors and are modulated by metabotropic glutamatergic receptors – mGlu2/3 (Carbonaro and Gatch, 2016). Additionally, DMT can interact with the trace amine-associated

receptor 1 (TAAR-1) and trace amine-associated receptor 6 (TAAR-6), which belong to the trace amine-associated system (James *et al.*, 2022).

The discovery of its immunomodulatory, neuroplastic, and protective properties against the effects of oxidative stress or damage sparked the scientific community's interest in DMT's non-psychedelic therapeutic potential (Szabo, 2015). Due to its unique properties, DMT has been extensively studied for its therapeutic use in the treatment of depression or anxiety disorders, particularly in the psychedelic-assisted therapy model (Gumpper and Roth, 2023), as well as in the treatment of migraines, in chronic pain, or transplantation (Andersson *et al.*, 2017; Nemes *et al.*, 2019). In addition, DMT's ability to enhance structural and functional neuroplasticity and seal the blood-brain barrier (Kozłowska *et al.*, 2022) creates opportunities for its use in the treatment of neurodegenerative diseases and brain damage.

DMT stands out among other serotonergic psychedelics for its potential to induce psychedelic experiences of high intensity and immersiveness (Timmermann *et al.*, 2019). Psychometric measurements of DMT's psychedelic effects using the 5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale have shown that the substance induces visions characterised by variable and complex images (Timmermann *et al.*, 2019). These effects are

accompanied by a sense of being moved to an alternative reality (Griffiths *et al.*, 2018), with the majority of participants in studies using DMTs reporting the experience of meeting intelligent entities communicating meaningful content to them (Kagan, 2023). It has been noted that ontological shock and mystical experiences induced by DMT can lead to increased cognitive acceptance and flexibility, as well as to changes in worldview, e.g. towards self-identification, understanding the meaning of life or transience, which is associated with better therapeutic outcomes (Griffiths *et al.*, 2018; Timmermann *et al.*, 2019).

Comparisons carried out on the phenomenology of DMT effects indicate its association with near-death experiences (NDEs) and dreaming states (Timmermann *et al.*, 2018), as well as experiences of altered states of consciousness accompanying hypoxia (Mohapatra *et al.*, 2021). Recently, DMT has also emerged as a useful tool in the study of consciousness, so its use has been proposed for therapies to increase consciousness in patients with disorders of consciousness (e.g. in a vegetative state or minimal consciousness), which would provide an alternative to current ineffective techniques (Scott and Carhart-Harris, 2019; Timmermann *et al.*, 2023). New methods of applying DMT (e.g. in a prolonged infusion model, similar to the methods of working with anaesthetics) or chemical modifications of the DMT molecule to improve the precision and safety of its use and its short duration of action position DMT as a promising substance for use in the field of psychedelic-assisted therapies.

DMT is currently being tested in randomised placebo-controlled clinical trial models, with preliminary results indicating that it may be an effective treatment for depression, addiction, and neurodegenerative diseases (Więckiewicz *et al.*, 2021; D'Souza *et al.*, 2022; Luan *et al.*, 2023). Studies on the pharmacokinetics of DMT show that it has a safe profile of action (Eckernäs *et al.*, 2023).

This paper aims to present the therapeutic potential of DMT. We will analyse the therapeutic properties of DMT, looking at its effects at a molecular and cellular level.

Pharmacokinetics and side effects of DMT

As with drugs, the mode of administration, form, and dose of DMT can have a significant impact on its pharmacodynamics and therapeutic potential. When injected intravenously or intramuscularly, DMT is rapidly metabolised and has a short duration of action due to oxidative deamination leading to the formation of indole-3-acetic acid (IAA), the main metabolite of DMT. Furthermore, when administered orally, DMT is rapidly metabolised and does not produce psychoactive effects due to the activity in the gastrointestinal tract of the monoamine oxidase (MAO) enzymes that break down DMT. In the case of ayahuasca brew, which contains DMT and is used by indigenous South Americans for medicinal and ritual

purposes (Riba *et al.*, 2006), this is different. The brew contains the plant-derived MAO inhibitors – β -carbolines (harmine, harmaline and tetrahydroharmine), which slow down the metabolism and bioavailability of DMT, inducing a psychedelic state lasting up to 8 hours (Yritia *et al.*, 2002). Other methods of application, such as the administration of DMT intravenously or intramuscularly, in inhaled form (smoked or nasally inhaled as snuff), allow the effects of deactivation in the gastrointestinal tract to be avoided. Data on the full pharmacokinetic profile of DMT in humans were provided by parallel phase I/IIa (randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation) studies (Good *et al.*, 2022). These were obtained after administration of freebase DMT by prolonged intravenous infusion over 10 minutes at a dosage range of 9–21.5 mg. The rapid peak of plasma DMT levels and its subsequent clearance by MAO-A was confirmed, as well as the correlation of plasma levels of the substance with changes in brain activity and intensity of psychedelic experiences observed in other studies (Kaplan *et al.*, 1974; Timmermann *et al.*, 2019). DMT reached peak concentration after 2 minutes and was rapidly cleared at all doses. The mean elimination half-life was between 9 and 12 minutes. All doses were safe and well tolerated, and there was no relationship between peak plasma DMT concentrations and body weight or body mass index (BMI). Specific human CYP isozymes (2D6 and 2C19) that may contribute to DMT metabolism have also been identified *in vitro*. Only minor fractions of the received dose are detectable in blood and urine (Kaplan *et al.*, 1974).

There are very few signs of tolerance or dependence on DMTs, and clinical trials classify the substance as having a safe profile (Good *et al.*, 2022). Cardiovascular and endocrine incidents can be seen as the main side effects. DMT raised blood pressure and heart rate in a dose- and method-dependent manner, particularly with direct administration, and also raised blood concentrations of β -endorphin, corticotropin, cortisol, and prolactin (Strassman *et al.*, 1996). However, the sympathomimetic effects are much weaker in the prolonged infusion method (Good *et al.*, 2022). A small percentage of subjects also experienced anxiety, abdominal discomfort, nausea, dizziness and headaches. Some concerns have been raised about the possible teratogenicity of DMT, noted in studies on the effects of ayahuasca administered to pregnant female rats. When animals were exposed to extremely high doses (50 times higher than those realistically used in rituals), an increased incidence of cleft palate and skeletal malformations was observed in their offspring (Gardner *et al.*, 2014). In addition, prolonged exposure of rats to low doses of DMT administered in an intermittent schedule resulted in a reduced density of dendritic spines in the prefrontal cortex, but only in females. In contrast, males showed significant weight gain (Cameron *et al.*, 2018). This may indicate different effects of DMT according to gender when micro-dosing

the substance. It should also be considered that DMT, by acting on multiple receptors, including 5-HT_{2A}, perhaps contributes to impairment in people with schizophrenia or manic disorders, although research in this area is scarce (Strassman *et al.*, 1996).

Therapeutic effects of DMT in relation to routes of administration

In a meta-analysis, Santos *et al.* (2023) indicated that the administration of ayahuasca to people suffering from depression produced anti-anxiety, antidepressant and anti-addiction effects. Furthermore, a change towards increased mindfulness, decentration, cognitive flexibility or acceptance was observed in subjects treated with ayahuasca (Gattuso *et al.*, 2023). The β -carbolines contained in the brew manifest synergistic effects with those of DMT. Harmine has been shown to have anti-inflammatory, and neuroprotective effects and to enhance neurogenesis (Dos Santos and Hallak, 2017). However, administering DMTs by other routes, i.e. intravenously, intramuscularly and inhaled, avoids the potentially dangerous health effects of MAO inhibitors (which can occur when they are taken with certain foods or drugs), such as the occurrence of the so-called serotonin syndrome, as well as negating the negative effects of nausea, torsion or diarrhoea (Callaway and Grob, 1998; Kargbo, 2022). Methods using prolonged infusion, which provides greater control over the induced psychedelic experience, are particularly promising for therapeutic effects. The administration of DMT by infusion makes it possible to reduce the duration of patient care from several hours, as is the case with psilocybin or LSD, for example, to a few dozen minutes, and the shorter duration of action translates into a number of benefits, including a lower risk of a so-called 'bad trip', which is a negative psychedelic experience, the experience of less bodily discomfort in patients, and the possibility of rapid suppression of psychedelic effects after stopping the infusion (up to about 15 minutes) (Carbonaro and Gatch, 2016; Vogt *et al.*, 2023). In addition, research findings suggest that DMT may exhibit beneficial therapeutic effects even with a short duration of action, providing an additional advantage for the use of this substance in psychedelic therapy (D'Souza *et al.*, 2022). The administration of DMT by prolonged infusion for 30 minutes was sufficient to produce immediate antidepressant effects in patients with drug-resistant major depressive disorder (MDD) without the emergence of any significant negative effects (D'Souza *et al.*, 2022).

DMT-induced neuroplasticity

Atrophy of cortical neurons with associated encephalitis is a common characteristic of many neuropsychiatric

diseases, e.g. depression, and neurodegenerative diseases, e.g. Alzheimer's disease, brain damage, or frontotemporal dementia (Olson, 2018). Neuronal atrophy in the prefrontal cortex, often observed in patients with dementia or depressive disorders, leads to difficulties in regulating and controlling emotions in these patients, resulting in increased levels of anxiety (Olson, 2018). It is therefore crucial to find effective therapies to counteract pathological changes in neuronal morphology, such as loss of dendritic spine density or reduction in the number of synapses. As studies have shown, activation of 5-HT_{2A} receptors by psychedelic substances not only leads to psychedelic effects but induces neuroplasticity – environment-dependent structural and functional reorganisation in the nervous system (Olson, 2022; Carhart-Harris and Nutt, 2017). One such important substance is DMT, which has joined the ranks of so-called psychoplastogens, i.e. substances that significantly and in a short time stimulate the mechanisms of structural and functional neuroplasticity in cortical areas, which is considered to be the basis for a rapid and sustained antidepressant effect. Neuronal development and survival are dependent on cellular growth factors which, by attaching to receptor kinases, activate signalling cascades, resulting in changes in gene expression, leading to the formation of numerous proteins, including those forming ion channels that affect neuronal excitability. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a key role among cellular growth factors in plasticity mechanisms (Calder and Hasler, 2023). The agonistic action of DMT on 2A serotonergic receptors in the cortex leads to an increase in glutamate levels, which, by acting on AMPA receptors, leads to the BDNF secretion, which further binds to the tyrosine protein kinase TrkB receptor. This process ultimately activates the serine/threonine-protein kinase mTOR (mTOR kinase, the so-called mammalian target of rapamycin), resulting in an increase in BDNF levels and the formation of a feedback loop (Olson, 2022). Enhancement of neuroplasticity through activation of the 5-HT_{2A} receptor by DMT, increased expression of genes and neurotrophic factors, and activation of neuronal growth and survival mechanisms result in enhanced neurogenesis and spinogenesis (confirmed in vitro and in vivo) (Olson, 2022). This effect is already observed at extremely low doses of DMT and persists for up to several weeks after application (Ly *et al.*, 2018). Importantly, neither one of the many 5-HT_{2A} receptor ligands nor serotonin leads to the effects described. Recent findings by Vargas *et al.* (2023) showed that an experimental increase in N-methylation for 5-HT_{2A} receptor ligands enhanced their ability to promote cortical neuronal growth in rats and was highest for N,N-dimethyl groups. The team found that the neuroplastic properties of ligands increase with their ability to penetrate the somatic membrane of neurons. Through a series of experiments, it was found that the key to the mechanisms of neuroplasticity is the binding of the

ligand not to membrane, but only to intracellular 5-HT_{2A} receptors, embedded in cellular organelles (which serotonin cannot access due to its lack of lipophilic properties and only the local occurrence of its uptake mechanism by serotonin transporters (SERTs)). Researchers have proposed that due to the high lipophilicity of the DMT molecule, allowing it to penetrate into neurons (Dean *et al.*, 2019), and the presence of enzymes necessary for its synthesis within the boundaries of specific neurons, DMT may be a natural ligand for the 5-HT_{2A} receptor. DMT does not induce tolerance or tachyphylaxis of the 5-HT_{2A} receptor (a useful feature for repeated therapeutic application), and enhances neuroplasticity at doses much lower than those producing psychoactive effects (Saeger and Olson, 2021). However, for DMT to be used in therapy, it is still necessary to determine the optimal dosage regimen, as well as to establish reliable biomarkers to measure psychoplastic and electrical brain effects (Eckernäs *et al.*, 2023), which requires more research that also takes into account the endogenous properties of the molecule. Significant progress has been made in this area (Siegel and Nicol, 2023), and modified forms of DMT, e.g. in isotopic form (in which the hydrogen atom has been replaced by deuterium to achieve better pharmacodynamics), are currently being tested under prolonged infusion conditions, where a constant and stable dose is achieved for even better therapeutic effects (Barker, 2022).

DMT-induced immunomodulation

DMT binds to a number of receptors, including sigma-1, which is widely concentrated in the central nervous system (CNS) as well as in tissues including the kidney, liver, lung, heart and brain (Su *et al.*, 2009). The sigma-1 receptor is a transmembrane protein, it plays an important role in the CNS in the regulation of cellular homeostasis, primarily by influencing ion transport, mitogenic signalling and lipid metabolism. The sigma-1 receptor is also involved in the regulation of oxidative stress, apoptosis and inflammatory processes, making it an important treatment target in many neurological and psychiatric diseases, e.g. Alzheimer's and Parkinson's diseases, depression, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or multiple sclerosis (MS) (Gogvadze *et al.*, 2019). DMT is indicated to be one of the natural ligands of the sigma-1 receptor (Szabó *et al.*, 2021). Both *in vitro* and animal studies have shown that DMT can affect multiple signalling pathways through sigma-1 receptor activation, including activation of neurotrophic factors and neuroplasticity (Su *et al.*, 2009). Studies in an animal model have shown that DMT, through activation of sigma-1 and 5-HT_{2A} receptors, increases the activity of neurotrophic growth factors, such as BDNF and nerve growth factor (NGF), which play a key role in neuroplasticity

(Kozłowska *et al.*, 2022). In addition, DMT can enhance gliogenesis and neurogenesis by its effect on the sigma-1 receptor (Morales-García *et al.*, 2017). Morales-García *et al.* (2020) observed that administering DMT increases neural progenitor cell proliferation and survival of new neurons in the mouse hippocampus, a region critical for learning and memory. The rodents performed higher on both spatial learning and performing tasks after DMT therapy. It increases the numbers of astrocytes, which are important for normal neural transmission and crucial for the processes of neuroregeneration, phagocytosis and the sealing of the blood-brain barrier, the pathology of which accompanies many diseases, e.g. amyotrophic lateral sclerosis or Alzheimer's disease (Kozłowska *et al.*, 2022). DMT also promotes an increase in the presence of oligodendrocytes, which form the myelin sheath that determines the rapid and correct transmission of nerve impulses.

In forced swim tests, DMT was found to be effective in reducing anxiety and manifested antidepressant effects in rodents, suggesting the potential use of this substance in the context of treatment for post-traumatic stress disorder (PTSD) and anxiety disorders (Cameron *et al.*, 2018). In animal models of traumatic stress, DMT reduced reactive oxygen species production in the prefrontal cortex and hippocampus and improved both neurotransmission and neuroplasticity (Kelley *et al.*, 2022). Therefore, some researchers suggest that the efficacy of treating PTSD and trauma with ayahuasca (containing high concentrations of DMT) may be based on the mechanism by which DMT acts on sigma-1 and 5-HT₂ receptors (Inserra, 2018). Due to the above effects, DMT can support the recovery and processing of traumatic memories, emotions or even bereavement, as demonstrated in a study of ayahuasca users who showed increased genetic expression of the sigma-1 receptor, accompanied by a reduction or even resolution of trauma symptoms (Ruffell, 2021). The subjects also showed lower scores in neuroticism and higher levels of ability to process emotionally difficult information.

In addition, DMT can exert anti-inflammatory effects in the nervous system by reducing the production of proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6 and help protect nerve and glial cells from oxidative stress (Kozłowska *et al.*, 2022). Such an effect occurs due to the effect of DMT on the sigma-1 receptor, which regulates the transmission of stress signals from the endoplasmic reticulum to the nucleus, resulting in increased production of proteins with anti-stress and antioxidant properties. These findings suggest that DMT shows therapeutic potential in the treatment of neurological and psychiatric disorders such as depression, anxiety disorders and addiction (Szabo, 2015). Furthermore, DMT-induced activation of the sigma-1 receptor has been indicated to have neuroprotective effects, protecting tissues from the effects of ischaemic stroke, as confirmed in a series of

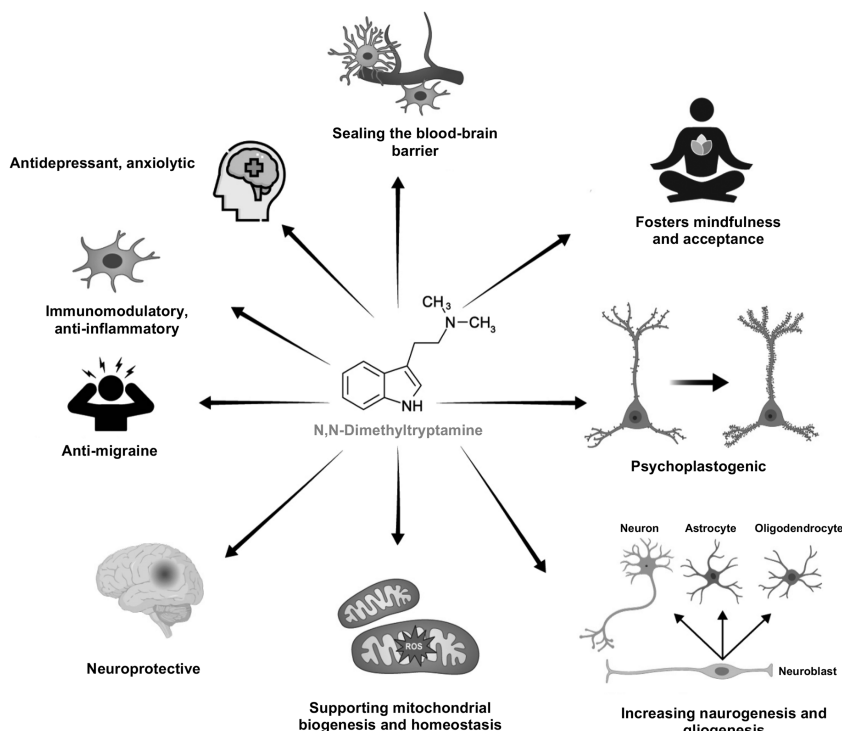


Figure 1. Therapeutic effects of DMT

studies (Frecska and Kovacs, 2021). In their experiment, Szabo *et al.* (2016) showed that DMT reduced the effects of hypoxic stress in *in vitro* cultures of human cortical neurons, macrophages and dendritic cells and significantly increased survival of all cell types under severe hypoxia (0.5 per cent O₂) induced by the sigma-1 receptor. This phenomenon is associated with decreased expression of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and increased production of anti-stress and antioxidant proteins. DMT also contributes to increased expression of delta opioid receptors, which play a key role in providing tissue resistance to loss of blood flow and oxidative stress (Zhang *et al.*, 2006). DMT has been found to alleviate the effects of ischaemia-reperfusion injury (IRI) caused by hypoxia, oxidative stress and inflammation in preclinical models of kidney transplantation (Peto *et al.*, 2018). The anti-inflammatory protective effect of DMT may represent a new, more beneficial method of reducing IRI-induced damage during organ transplantation.

In summary, DMT-induced activation of the sigma-1 receptor provides neuroprotective effects (protecting against hypoxic effects), immunomodulatory effects, and enhances neuroplasticity, neurogenesis and gliogenesis in the hippocampus. These observations support the findings and the hypothesis of Dean *et al.* (2019) that DMT may have a protective role in the body and is synthesised in hypoxic states. These findings suggest that DMT, through binding to sigma-1 and 5-HT_{2A} receptors, shows therapeutic potential in stroke rehabilitation, transplantation (due to modulation of the inflammatory response)

or in the treatment of various neurological disorders, including Alzheimer's and Parkinson's diseases.

Role of DMT in mitochondrial homeostasis and protection against oxidative stress

The therapeutic aspect of DMT may also be due to its effects on mitochondria functioning. They are crucial for the proper functioning of cells and organs, playing a key role in metabolic homeostasis through their central role in energy production (Fanibunda and Vaidya, 2021). The nervous system requires a large amount of energy to function and is therefore particularly sensitive to disruptions in the mitochondria functioning, which can lead to changes in the brain's energy metabolism (Batalla, 2023). Mitochondrial dysfunction is observed in many psychiatric, metabolic, neurodegenerative and immunological disorders, including dementia, depression, schizophrenia, or Parkinson's and Alzheimer's diseases (Fissler *et al.*, 2023). Mitochondria also influence excitability and synaptic transmission by maintaining Ca²⁺ homeostasis and modulating synaptic plasticity in neurons. They produce adenosine triphosphate (ATP) through oxidative phosphorylation, which is accompanied by the formation of reactive oxygen species (ROS) (Fanibunda and Vaidya, 2021). In moderate amounts, RFTs play an important role in the regulation of cellular signalling mechanisms and processes such as proliferation, differentiation and the immune response. However,

high concentrations of ROS can lead to cell damage and the activation of apoptotic pathways, i.e. programmed cell death (Fissler *et al.*, 2023). The sigma-1 receptor has been identified as a mitochondria protection factor. Being located in the mitochondria-associated membrane of the endoplasmic reticulum (MAM), it promotes the prevention of mitochondrial damage caused by various factors such as toxins or oxidative stress (Szabo *et al.*, 2016). Activation of the sigma-1 receptor by DMT can alleviate the effects of stress by increasing the production of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD) and catalase, which neutralise excess ROS (Batalla, 2023). Moreover, it increases the expression of antioxidant proteins (e.g. nuclear factor-erythroid 2 - Nrf2, or zinc finger protein 179 - Znf179).

Mitochondria also play an important role in the regulation of cell apoptosis through the release of pro- and anti-apoptotic proteins, the production of ROS and the integration of intracellular signalling related to survival and growth (Fissler *et al.*, 2023). Proteins of the Bcl-2 family play a key role in the regulation of apoptosis. Some proteins, such as Bcl-2 and Bcl-XL, act as anti-apoptotic proteins, protecting cells from apoptosis. Other proteins, such as Bax and Bak, are proapoptotic and stimulate the release of cytochrome c from mitochondria. These various mechanisms allow precise control of the apoptosis process and maintain the balance between cell survival and death. DMT, by activating the sigma-1 receptor, increases the production of the anti-apoptotic proteins Bcl-2, which regulates the release of cytochrome c and apoptosis-inducing factor (AIF) from mitochondria (Batalla, 2023). It also provides protection against glutamate-induced cell apoptosis through a mechanism of regulating intracellular calcium and Bax levels, counteracting the activation of caspase cascades that participate in the cell death process, including effector caspase 3.

DMT can also affect mitochondrial biogenesis, the process by which mitochondria increase in number and size inside the cell. This process is controlled by many factors, including genetic regulation and interactions between mitochondria and other cellular organelles (Fissler *et al.*, 2023). Correct mitochondrial biogenesis is key to maintaining proper cell and body function, and any disruption to this process can lead to disease, including mitochondrial disease. Transcription factors that stimulate or inhibit mitochondrial biogenesis are regulated in response to cellular energy requirements. Fanibunda *et al.* (2019) showed that these intracellular signalling pathways are coordinated essentially by two major regulators of mitochondrial biogenesis: sirtuin 1 (SIRT1) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α). These proteins also modulate gene expression, oxidative stress, and energy metabolism, and are essential for maintaining proper mitochondrial function (Fanibunda and Vaidya, 2021). Studies

indicate that 5-HT_{2A} agonists, including DMT and other structurally similar psychedelics, may indirectly lead to mitochondrial biogenesis (Fissler *et al.*, 2023). For example, administration of 5-HT_{2A} receptor ligands (key to DMT action), such as 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) or lisuride, to rodent kidney epithelial cells and rat cortical neuron cultures, stimulates mitochondrial biogenesis by acting on the SIRT1-PGC-1 α axis (Fanibunda *et al.*, 2019; Fissler *et al.*, 2023). DOI application to rat neocortical cells increased oxygen utilisation, oxidative phosphorylation efficiency and maximal and spare mitochondrial respiratory capacity, resulting in higher cellular ATP production (Fanibunda *et al.*, 2019). In contrast, a study by Kelley *et al.* (2022) showed that DMT effectively reduced ROS production in the prefrontal cortex and hippocampus. Furthermore, Vollenweider *et al.* (1997) observed a 20% increase in brain glucose metabolism in volunteers after administration of psilocybin (structurally similar to DMT), which may be an indicator of increased anaerobic and aerobic ATP production and intensification of glucose metabolism. ATP production is required to sustain neuronal activity and is directly related to the ability of neurons to utilise glucose (Owen and Sunram-Lea, 2011). In the context of these findings, the so-called after-glow effect that occurs after taking DMT is something worth considering (Turetzy, 2022). It lasts up to three weeks and involves a temporary feeling of increased energy, positive mood and reduced fatigue, and this period coincides with a time of increased neuroplasticity and mental plasticity (Sampedro *et al.*, 2017). This effect may be related to increased mitochondrial bioenergetics and has been observed in recent studies (Carhart-Harris *et al.*, 2021; Filippi *et al.*, 2022). Moreover, the sigma-1 receptor can influence mitochondrial dynamics, i.e. the processes of mitochondrial fusion and division and movement within the cell (Batalla, 2023).

Conclusion

Of all the known psychedelics currently being studied in a therapeutic context, only DMT and 5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine occur endogenously in the bodies of humans and animals. Recent discoveries suggesting the biological relevance of endogenous DMT as a potential neurotransmitter and establishing the specificity of its interaction with multiple receptors, including intracellular 5-HT_{2A} or sigma-1, have prompted greater attention to DMT research (Vargas *et al.*, 2023). DMT shows therapeutic potential at multiple levels, intensifying neurogenesis and gliogenesis, enhancing structural and functional plasticity or regulating the immune response, leading to behavioural changes and, in humans, manifesting in increased cognitive flexibility, mindfulness, and reduced feelings of fatigue or lack of energy (Gattuso *et*

al., 2023; Turetzky, 2022). However, the unique properties of DMT can be used not only in the treatment of psychiatric disorders such as depression but also in the treatment of neurodegenerative diseases following brain injury (Barker, 2018). DMT also exhibits neuroprotective properties, protecting nerve cells from hypoxia, which is of particular importance in the treatment of strokes and brain injuries and even transplantation. Its transdiagnostic efficacy may be due to its effect on mitochondrial biogenesis and homeostasis, which is crucial for the regulation of various cellular signalling, including those

related to metabolism, stress responses, damage response and apoptosis processes, as well as the body's normal energy management. The multilevel action of DMT shows transdiagnostic potential: its effects can bring improvements in post-stroke treatment, post-traumatic brain injury, transplantation or neurological and mitochondrial diseases, e.g. Alzheimer's and Parkinson's diseases, frontotemporal dementia. DMT may also demonstrate its therapeutic potential in the treatment of PTSD, and neurological and psychiatric disorders such as depression, anxiety disorders, or addiction.

Wstęp

N,N-dimetylotryptamina (DMT) jest klasycznym serotonergicznym psychodelikiem, używanym od wieków w kontekstach rytualnych i leczniczych (Barker, 2018). DMT występuje powszechnie w roślinach oraz u ludzi i zwierząt, a jego rola w fizjologii ssaków jest przedmiotem debaty naukowej trwającej od lat 60. XX w. (Jiménez i Bouso, 2022). Dzięki nowym metodom pomiarowym ustalono stężenia DMT w mózgu ssaków na poziomach porównywalnych do kanonicznych monoaminowych neuroprzekazników, co skłoniło badaczy do rozważenia potencjalnej roli DMT jako neurotransmitera kluczowego dla przetrwania organizmu w warunkach niedotlenienia (Dean *et al.*, 2019).

Molekuła DMT może przekraczać barierę krew–mózg i w stężeniu nanomolowym wiązać się z wieloma receptorami (Kargbo, 2022). DMT inicjuje kaskadę aktywacji receptorów, w tym receptorów serotonergicznymi (1A, 1B, 1D, 1E, 2A, 2B, 2C, 5A, 6 i 7) (Keiser *et al.*, 2009), adrenergicznych (α 1B, 2B, 2C i imidazolinowy 1) (Ray, 2010) oraz receptora sigma-1 (Fontanilla *et al.*, 2009). Uważa się, że psychoaktywne działanie DMT wynika przede wszystkim z agonistycznego działania na receptory 5-HT_{2A} i jest modulowane przez receptory metabotropowe glutaminianergiczne – mGlu2/3 (Carbonaro i Gatch, 2016). Dodatkowo DMT może oddziaływać z receptorami amin śladowych TAAR-1 (ang. *trace amine-associated receptor 1*) i TAAR-6, które należą do systemu amin śladowych (James *et al.*, 2022).

Odkrycie jego właściwości immunomodulacyjnych, neuroplastycznych i chroniących organizm przed skutkami stresu oksydacyjnego czy uszkodzeń wywołało zainteresowanie środowiska naukowego pozapsychodelicznym potencjałem leczniczym DMT (Szabo, 2015). Dzięki swoim unikalnym własnościom DMT jest przedmiotem intensywnych badań nad jego terapeutycznym wykorzystaniem w leczeniu depresji czy zaburzeń lękowych, szczególnie w modelu terapii wspomagananej psychodelikami (Gumpper i Roth, 2023), a także w terapii migren,

w chronicznym bólu czy w transplantologii (Anderson *et al.*, 2017; Nemes *et al.*, 2019). Ponadto zdolność DMT do wzmagania neuroplastyczności strukturalnej i funkcjonalnej oraz uszczelniania bariery krew–mózg (Kozłowska *et al.*, 2022) stwarza możliwości wykorzystania go w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych i przy uszkodzeniach mózgu.

DMT wyróżnia się wśród pozostałych serotonergicznymi psychodelików swoim potencjałem wywoływania doświadczeń psychodelicznych o wysokiej intensywności i immersyjności (Timmermann *et al.*, 2019). Psychometryczne pomiary efektów psychodelicznych DMT za pomocą pięciowymiarowej skali odmiennych stanów świadomości (ang. 5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale) wykazały, że substancja ta wywołuje wizje cechujące się zmiennymi i złożonymi obrazami (Timmermann *et al.*, 2019). Efektem tym towarzyszy poczucie przeniesienia do alternatywnej rzeczywistości (Griffiths *et al.*, 2018), w której większość uczestników badań z użyciem DMT relacjonuje doświadczenie spotkania z inteligentnymi bytami przekazującymi im istotne treści (Kagan, 2023). Zauważono, że szok ontologiczny i doświadczenia mistyczne wywołane przez DMT mogą prowadzić do zwiększonej akceptacji i elastyczności poznawczej, a także zmian w światopoglądzie, np. w kierunku samoidentyfikacji, zrozumienia sensu życia lub przemijania, co wiąże się z uzyskaniem lepszych efektów terapeutycznych (Griffiths *et al.*, 2018; Timmermann *et al.*, 2019).

Przeprowadzone porównania fenomenologii efektów DMT wskazują na jego związek z doświadczeniami bliskimi śmierci (ang. *near-death experience*, NDE) oraz stanem śnienia (Timmermann *et al.*, 2018), a także doświadczeniami odmiennych stanów świadomości towarzyszącymi niedotlenieniu (Mohapatra *et al.*, 2021). W ostatnim czasie DMT stało się również użytecznym narzędziem w badaniu świadomości, dzięki czemu zaproponowano jego wykorzystanie do terapii zwiększania świadomości u pacjentów z zaburzeniami świadomości (np. w stanie wegetatywnym czy w stanie minimalnej świadomości),

co stanowiłoby alternatywę dla obecnych mało efektywnych technik (Scott i Carhart-Harris, 2019; Timmermann *et al.*, 2023). Nowe metody aplikacji DMT (np. w modelu przedłużonej infuzji, podobnej do metod pracy z anestetykami) czy chemiczne modyfikacje molekuly DMT w celu polepszenia precyzji i bezpieczeństwa jej użycia oraz jej krótki czas działania lokują DMT jako obiecującą substancję do wykorzystania w obszarze terapii wspomaganych psychodelikami.

Obecnie DMT jest sprawdzane w modelach randomizowanych badań klinicznych z kontrolowanym placebo, a wstępne wyniki wskazują, że może być skutecznym środkiem w leczeniu depresji, uzależnień i chorób neurodegeneracyjnych (Więckiewicz *et al.*, 2021; D'Souza *et al.*, 2022; Luan *et al.*, 2023). Badania nad farmakokinetyką DMT świadczą, że ma ono bezpieczny profil działania (Eckernäs *et al.*, 2023).

W niniejszej pracy chcemy przedstawić potencjał terapeutyczny DMT. Przeanalizujemy lecznicze właściwości DMT, przyglądając się jego efektom na poziomie molekularnym i komórkowym.

Farmakokinetyka DMT i działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku leków, sposób podania, postać oraz dawka DMT mogą mieć znaczący wpływ na jego farmakodynamikę i potencjał terapeutyczny. Wstrzyknięte dożylnie lub domięśniowo DMT jest szybko metabolizowane i wykazuje krótki czas działania wskutek deaminacji oksydacyjnej prowadzącej do powstania kwasu indolilo-3-octowego (IAA), głównego metabolitu DMT. Ponadto podczas podawania doustnego DMT jest szybko metabolizowane i nie wywołuje działania psychoaktywnego z powodu aktywności w układzie pokarmowym enzymów monoaminooksydazy (MAO), które rozkładają DMT. W przypadku wywaru ayahuasca, zawierającego DMT, stosowanego przez rdzennych mieszkańców Ameryki Południowej w celach leczniczych i rytualnych (Riba *et al.*, 2006), wygląda to inaczej. Wywar zawiera w swoim składzie inhibitory MAO pochodzenia roślinnego: β -karboliny (harminę, harmalinę i tetrahydroharminę), które spowalniają metabolizm i biodostępność DMT, wywołując stan psychodeliczny trwający nawet do 8 godzin (Yritia *et al.*, 2002). Inne metody aplikacji, takie jak podawanie DMT dożylnie lub domięśniowo, w formie inhalowanej (palonej lub wdychywanej do nosa w postaci tabaki), pozwalają uniknąć efektów dezaktywacji w przewodzie pokarmowym. Danych dotyczących pełnego profilu farmakokinetycznego DMT u ludzi dostarczyły równoległe badania fazy I/IIa (randomizowane, podwójnie zaślepienie, z kontrolowanym placebo, z eskalacją dawki) (Good *et al.*, 2022). Uzyskano je po podaniu wolnej zasady DMT w przedłużonym wlewie dożylnym przez 10 minut w zakresie dawkowania 9–21,5 mg. Potwierdzono szybkie osiągnięcie szczytowego poziomu DMT

w osoczu i jego późniejszy klirens przez MAO-A, a także obserwowaną w innych badaniach korelację poziomu substancji w osoczu ze zmianami aktywności mózgu i intensywnością doznań psychodelicznych (Kaplan *et al.*, 1974; Timmermann *et al.*, 2019). DMT osiągało szczytową koncentrację po 2 minutach i było szybko usuwane we wszystkich dawkach. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił między 9 a 12 minut. Wszystkie dawki były bezpieczne i dobrze tolerowane, nie wykazano związku między szczytowym stężeniem DMT w osoczu a masą ciała czy wskaźnikiem masy ciała (ang. *body mass index*, BMI). Zidentyfikowano także *in vitro* specyficzne ludzkie izozymy CYP (2D6 i 2C19), które mogą przyczyniać się do metabolizmu DMT. Tylko nieznaczące frakcje przyjętej dawki są możliwe do wykrycia we krwi i moczu (Kaplan *et al.*, 1974).

Istnieje niewiele oznak tolerancji lub uzależnienia od DMT, a próby kliniczne klasyfikują tę substancję jako posiadającą bezpieczny profil (Good *et al.*, 2022). Zdarzenia sercowo-naczyniowe i hormonalne mogą być postrzegane jako główne działania niepożądane. DMT w sposób zależny od dawki i metody aplikacji podnosiło ciśnienie krwi i częstość akcji serca, szczególnie przy bezpośrednim podaniu, a także podnosiło stężenie β -endorfiny, kortykotropiny, kortyzolu i prolaktyny we krwi (Strassman *et al.*, 1996). Jednak w metodzie przedłużonej infuzji efekty sympatykomimetyczne są znacznie słabsze (Good *et al.*, 2022). Niewielka część badanych doświadczała również niepokoju, uczucia dyskomfortu w jamie brzusznej, nudności, zawrotów i bólów głowy. Pewne obawy pojawiły się wobec możliwej teratogenności DMT, zauważonej w badaniach nad efektami ayahuaski podawanej ciężarnym samicom szczurów. Przy ekspozycji zwierząt na wyjątkowo wysokie dawki (pięćdziesięciokrotnie wyższe niż te realnie stosowane w rytuałach) zaobserwowano zwiększoną częstość występowania rozszczepu podniebienia i wad rozwojowych szkieletu u ich potomstwa (Gardner *et al.*, 2014). Ponadto przedłużona ekspozycja szczurów na niskie dawki DMT podawane w przerywanym schemacie skutkowała zmniejszoną gęstością kolców dendrytycznych w korze przedczołowej, ale tylko u samic. U samców zaś zaobserwowano znaczny przyrost masy ciała (Cameron *et al.*, 2018). Może to wskazywać na odmienne efekty DMT w zależności od płci przy mikrodawkowaniu substancji. Należy również uwzględnić, że DMT, działając na wiele receptorów, w tym 5-HT_{2A}, być może przyczynia się do pogorszenia stanu zdrowia u osób cierpiących na schizofrenię czy zaburzenia maniakalne, choć brakuje w tym obszarze badań (Strassman *et al.*, 1996).

Efekty terapeutyczne DMT a drogi jego podawania

W metaanalizie Santos *et al.* (2023) wskazali, że podawanie ayahuaski osobom cierpiącym na depresję przynosiło efekty przeciwłękowe, przeciwdepresyjne

i przeciwwzależniujące. Ponadto u badanych poddanych działaniu ayahuaski zaobserwowano zmianę w kierunku zwiększonej uważności (ang. *mindfulness*), decentracji, elastyczności poznawczej czy akceptacji (Gattuso *et al.*, 2023). Zawarte w wywarze β -karboliny przejawiają działanie synergiczne z efektami DMT. Wykazano, że harmina ma działanie przeciwzapalne, neuroprotektoryjne i wzmagające neurogenezę (Dos Santos i Hallak, 2017). Jednak podawanie DMT innymi drogami, tj. dożylnie, domięśniowo i wziewnie, pozwala uniknąć potencjalnie niebezpiecznych dla zdrowia efektów inhibitorów MAO (które mogą zaistnieć, gdy są one przyjmowane z niektórymi pokarmami lub lekami), jak wystąpienie tzw. zespołu serotoninowego, a także zniwelować negatywne efekty w postaci mdłości, torsji czy biegunki (Callaway i Grob, 1998; Kargbo, 2022). Szczególnie obiecujące dla efektów terapeutycznych są metody wykorzystujące przedłużoną infuzję, która zapewnia większą kontrolę nad indukowanym doświadczeniem psychodelicznym. Podawanie DMT metodą infuzyjną pozwala na skrócenie czasu opieki nad pacjentami z kilku godzin, jak ma to miejsce np. przy psylocybinie czy LSD, do kilkudziesięciu minut, a krótszy czas działania przekłada się na szereg korzyści, m.in.: mniejsze ryzyko wystąpienia tzw. *bad trip*, czyli negatywnego doświadczenia psychodelicznego, doświadczanie mniejszego dyskomfortu cielesnego u pacjentów, a także możliwość szybkiego wygaszenia efektów psychodelicznych po zatrzymaniu wlewu (do ok. 15 minut) (Carbonaro i Gatch, 2016; Vogt *et al.*, 2023). Ponadto wyniki badań sugerują, że DMT może wykazywać korzystne efekty terapeutyczne nawet przy krótkim czasie działania, co stanowi dodatkową zaletę stosowania tej substancji w terapii psychodelicznej (D'Souza *et al.*, 2022). Podanie DMT metodą przedłużonej infuzji przez 30 minut było wystarczające do wywołania doraźnych efektów przeciwdepresyjnych u pacjentów z lekooporną dużą depresją (ang. *major depressive disorder*, MDD) bez pojawienia się znaczących negatywnych efektów (D'Souza *et al.*, 2022).

Neuroplastyczność indukowana przez DMT

Atrofia neuronów korowych wraz z towarzyszącym jej zapaleniem jest cechą wspólną dla wielu chorób neuropsychiatrycznych, np. depresji, i neurodegeneracyjnych, np. choroby Alzheimera, uszkodzeń mózgu czy demencji czołowo-skroniowej (Olson, 2018). Zanik neuronów w korze przedczołowej, często obserwowany u pacjentów z demencją czy zaburzeniami depresyjnymi, prowadzi u nich do trudności w regulacji i kontroli emocji, skutkując zwiększonym poziomem lęku (Olson, 2018). Kluczowe jest zatem znalezienie skutecznych metod terapii przeciwdziałających patologicznym zmianom w morfologii neuronów, takim jak utrata gęstości kolców dendrytycznych czy zmniejszenie liczby synaps.

Jak pokazują badania, aktywacja receptorów 5-HT_{2A} przez substancje psychodeliczne prowadzi nie tylko do wystąpienia efektów psychodelicznych, ale indukuje neuroplastyczność – reorganizację strukturalną i funkcjonalną w układzie nerwowym w zależności od środowiska (Olson, 2022; Carhart-Harris i Nutt, 2017). Jedną z takich ważnych substancji jest DMT, które dołączyło do grona tzw. psychoplastogenów, czyli substancji znacząco i w krótkim czasie pobudzających mechanizmy strukturalnej i funkcjonalnej neuroplastyczności w obszarach korowych, co jest uważane za podstawę szybkiego i trwałego działania przeciwdepresyjnego. Rozwój i przeżywalność neuronów są zależne od komórkowych czynników wzrostu, które przyłączając się do kinaz receptorowych, aktywują kaskady sygnalizacyjne, skutkując zmianami w ekspresji genów, co prowadzi do powstania licznych białek, w tym tworzących kanały jonowe wpływające na pobudliwość neuronów. Spośród komórkowych czynników wzrostu czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) odgrywa kluczową rolę w mechanizmach plastyczności (Calder i Hasler, 2023). Agonistyczne działanie DMT na receptory serotoninergetyczne 2A w korze prowadzi do podniesienia poziomu glutaminianu, który oddziałując na receptory AMPA, doprowadza do sekrecji BDNF, wiążącego się dalej z receptorem B kinazy tyrozynowej TrkB. Proces ten aktywuje ostatecznie kinazę treoninowo-serynową mTOR (kinazę mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny), co skutkuje wzrostem poziomu BDNF i powstaniem pętli sprzężenia zwrotnego (Olson, 2022). Wzmoczenie neuroplastyczności poprzez aktywowanie receptora 5-HT_{2A} przez DMT, zwiększanie ekspresji genów i czynników neurotroficznych, a także aktywacja mechanizmów wzrostu i przetrwania neuronów skutkują nasileniem neurytogenezy oraz spinogenezy (potwierdzono *in vitro* i *in vivo*) (Olson, 2022). Efekt ten obserwuje się już przy niezwykle niskich dawkach DMT i utrzymuje się on do kilku tygodni od momentu aplikacji (Ly *et al.*, 2018). Co ważne, ani żaden z wielu ligandów receptora 5-HT_{2A}, ani serotonina nie prowadzą do opisanych efektów. Niedawne odkrycia Vargasa *et al.* (2023) wykazały, że eksperymentalne zwiększenie N-metylacji dla ligandów receptorów 5-HT_{2A} zwiększało ich zdolność do promowania wzrostu neuronów korowych u szczurów i było najwyższe w przypadku grup N,N-dimetylowych. Zespół odkrył, że neuroplastyczne właściwości ligandów rosną wraz z możliwością ich przenikania przez błonę somatyczną neuronów. W serii eksperymentów ustalono, że kluczowe dla mechanizmów neuroplastyczności jest wiązanie ligandu nie do błonowych, ale tylko do wewnątrzkomórkowych receptorów 5-HT_{2A}, osadzonych na organellach komórkowych (do których serotonina nie ma dostępu ze względu na swój brak właściwości lipofilnych i tylko lokalne występowanie mechanizmu jej wychwytu przez transportery SERT, ang. *serotonin transporter*). Badacze zaproponowali, że ze względu na wysoką

lipofilność cząsteczki DMT, pozwalającą jej przenikać do wnętrza neuronów (Dean *et al.*, 2019), oraz obecność enzymów niezbędnych do jej syntezy w granicach konkretnych neuronów, DMT może być naturalnym ligandem receptora 5-HT_{2A}. DMT nie powoduje tolerancji i tachyfilaksji receptora 5-HT_{2A} (co jest użyteczną cechą przy wielokrotnej terapeutycznej aplikacji), a także wzmacnia neuroplastyczność przy dawkach znacznie niższych niż te dające efekty psychoaktywne (Saeger i Olson, 2021). Jednakże aby DMT mogło być używane w terapii, niezbędne jest jeszcze określenie optymalnego reżimu dawkowania, a także ustalenie rzetelnych biomarkerów do mierzenia efektów psychoplastogennych i elektrycznych mózgu (Eckernäs *et al.*, 2023), co wymaga większej liczby badań uwzględniających również endogenne właściwości molekuly. W tym zakresie poczyniono znaczące postępy (Siegel i Nicol, 2023), a zmodyfikowane formy DMT, np. w formie izotopowej (w której atom wodoru zastąpiono deuterem dla osiągnięcia lepszej farmakodynamiki), są obecnie testowane w warunkach przedłużonej infuzji, gdzie osiąga się stałą i stabilną dawkę dla jeszcze lepszych efektów terapeutycznych (Barker, 2022).

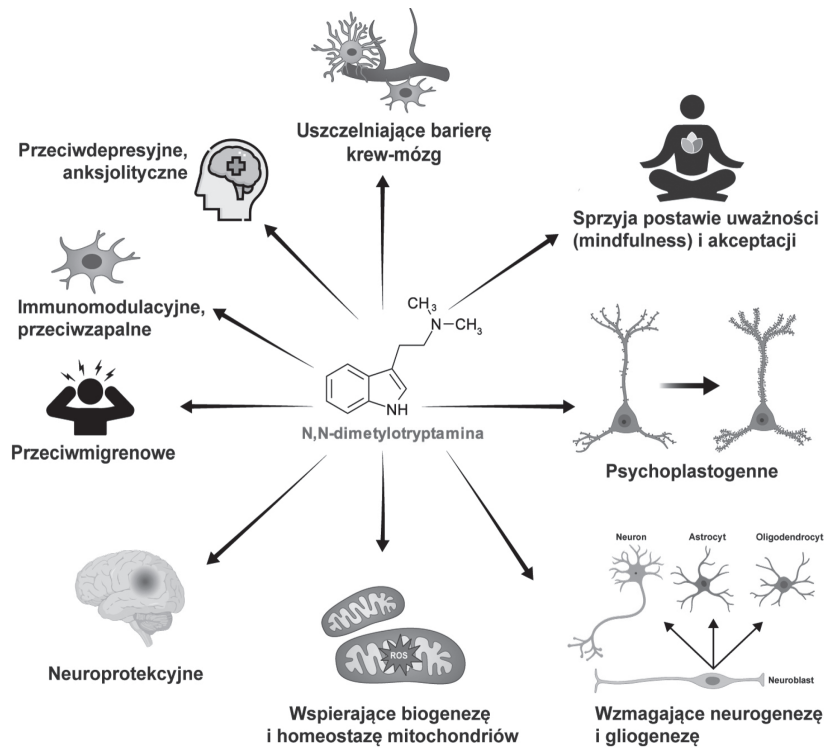
Immunomodulacja wywołana przez DMT

DMT wiąże się z wieloma receptorami, w tym z sigma-1, który jest szeroko rozpowszechniony w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a także w tkankach, m.in. w nerkach, wątrobie, płucach, sercu czy mózgu (Su *et al.*, 2009). Receptor sigma-1 jest białkiem transbłonowym, w OUN pełni istotną rolę w regulacji homeostazy komórkowej, przede wszystkim przez wpływ na transport jonów, sygnały mitogenne i przemiany lipidowe. Receptor sigma-1 jest także związany z regulacją stresu oksydacyjnego, procesów apoptozy oraz zapalnych, co sprawia, że jest on ważnym celem terapeutycznym w wielu chorobach neurologicznych i psychicznych, np. chorobach Alzheimerera i Parkinsona, depresji, stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS) czy stwardnieniu rozsianym (SM) (Goguarde *et al.*, 2019). Wskazuje się, że DMT jest jednym z naturalnych ligandów receptora sigma-1 (Szabó *et al.*, 2021). Badania *in vitro* i na zwierzętach wykazały, że DMT przez aktywację receptora sigma-1 może wpływać na wiele szlaków sygnalizacyjnych, w tym na aktywację czynników neurotroficznych i neuroplastyczność (Su *et al.*, 2009). W badaniach w modelu zwierzęcym wykazano, że DMT przez aktywację receptorów sigma-1 i 5-HT_{2A} zwiększa aktywność neurotroficznych czynników wzrostu, takich jak BDNF i czynnik wzrostu nerwów (ang. *nerve growth factor* – NGF), odgrywających kluczową rolę w neuroplastyczności (Kozłowska *et al.*, 2022). Ponadto DMT może wzmacniać gliogenezę i neurogenezę przez działanie na receptor sigma-1 (Morales-García *et al.*, 2017). Morales-García *et al.* (2020) zaobserwowali, że aplikowanie DMT zwiększa proliferację neuronalnych

komórek progenitorowych i przeżywalność nowonarodzonych neuronów w hipokampie myszy, regionie krytycznym dla uczenia się i pamięci. Gryzonie po terapii DMT osiągały wyższe wyniki w zakresie uczenia się przestrzennego i zadań. Zwiększa ono liczebność astrocytów – istotnych dla prawidłowego przekazywania nerwowego oraz kluczowych dla procesów neuroregeneracji, fagocytozy i szczelności bariery krew–mózg, której patologia towarzyszy wielu chorobom, np. stwardnieniu zanikowemu bocznemu czy chorobie Alzheimerera (Kozłowska *et al.*, 2022). DMT promuje również wzrost obecności oligodendrocytów, które tworzą osłonkę mielinową warunkującą szybką i prawidłową transmisję impulsów nerwowych.

W testach wymuszonego pływania stwierdzono, że DMT wykazywało skuteczność w redukcji lęku oraz przejawiało działanie antydepresyjne u gryzoni, co sugeruje potencjalne zastosowanie tej substancji w kontekście terapii zaburzeń stresu pourazowego (PTSD) oraz zaburzeń lękowych (Cameron *et al.*, 2018). W modelach zwierzęcego stresu traumatycznego DMT zmniejszało produkcję reaktywnych form tlenu w korze przedczołowej i hipokampie oraz polepszało zarówno neurotransmisję, jak i neuroplastyczność (Kelley *et al.*, 2022). Dlatego niektórzy badacze sugerują, że skuteczność leczenia PTSD i traum przez działanie ayahuaski (zawierającej wysokie stężenie DMT) może opierać się na mechanizmie oddziaływania DMT na receptory sigma-1 oraz 5-HT₂ (Inserra, 2018). Dzięki powyższym efektom DMT może wspierać proces odzyskiwania i przetwarzania traumatycznych wspomnień, emocji czy nawet żałoby, co wykazano w badaniach nad użytkownikami ayahuaski, u których zaobserwowano zwiększoną ekspresję genetyczną receptora sigma-1, czemu towarzyszyło zmniejszenie bądź nawet ustąpienie objawów traumy (Ruffell, 2021). U badanych zaobserwowano również niższe wyniki w poziomie neurotyzmu i wyższy poziom zdolności do przetwarzania trudnych emocjonalnie treści.

DMT może ponadto wywoływać działanie przeciwzapalne w układzie nerwowym, zmniejszając produkcję cytokin prozapalnych takich jak TNF- α i IL-6, oraz wspomagać ochronę komórek nerwowych i glejowych przed stresem oksydacyjnym (Kozłowska *et al.*, 2022). Taki efekt zachodzi dzięki oddziaływaniu DMT na receptor sigma-1, który reguluje przekazywanie sygnałów stresowych z retikulum endoplazmatycznego do jądra, co skutkuje zwiększoną produkcją białek o właściwościach przeciwstresowych i przeciwutleniających. Te odkrycia sugerują, iż DMT wykazuje potencjał terapeutyczny w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych takich jak depresja, zaburzenia lękowe czy uzależnienia (Szabo, 2015). Co więcej, wskazano, że aktywacja receptora sigma-1 pod wpływem DMT ma działanie neuroprotektcyjne, chroniące tkanki przed skutkami udaru niedokrwienego, co potwierdzono w serii badań (Frecska i Kovacs, 2021). W swoim eksperymencie Szabo *et al.* (2016) wykazali, że DMT zmniejszało efekty



Rysunek 1. Efekty terapeutyczne DMT

stresu hipoksyjnego w hodowlach *in vitro* ludzkich neuronów kory mózgowej, makrofagów i komórek dendrytycznych i znacząco zwiększało przeżycie wszystkich typów komórek w warunkach ciężkiej hipoksji (0,5% O₂) za pośrednictwem receptora sigma-1. Ten fenomen wiąże się ze zmniejszoną ekspresją czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF-1) oraz zwiększoną produkcją protein antystresowych i przeciwutleniających. DMT przyczynia się również do wzrostu ekspresji receptorów opioidowych delta, odgrywających kluczową rolę w zapewnieniu tkankowej odporności na utratę dopływu krwi i stres oksydacyjny (Zhang *et al.*, 2006). Stwierdzono, że DMT łagodzi skutki urazu niedokrwienno-reperfuzyjnego (UNR) spowodowane niedotlenieniem, stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym w przedklinicznych modelach przeszczepu nerki (Peto *et al.*, 2018). Przeciwzapalne działanie ochronne DMT może stanowić nową, bardziej korzystną metodę zmniejszania uszkodzeń wywołanych przez UNR podczas przeszczepu narządów.

Podsumowując, wywoływana za pośrednictwem DMT aktywacja receptora sigma-1 zapewnia efekty neuroprotektoryjne (chroniąc przed efektami niedotlenienia), immunomodulacyjne, oraz wzmacnia neuroplastyczność, neurogenezę i gliogenezę w hipokampie. Obserwacje te wspierają wyniki badań i hipotezę Deana *et al.* (2019), według której DMT może pełnić rolę ochronną w organizmie i jest syntezowane w stanach niedotlenienia. Odkrycia te sugerują, że DMT przez wiązanie do receptorów sigma-1 oraz 5-HT_{2A} wykazuje potencjał terapeutyczny w leczeniu poudarowym, transplantologii (ze względu na

modulację odpowiedzi zapalnej) czy w leczeniu różnych zaburzeń neurologicznych, m.in w chorobach Alzheimera i Parkinsona.

Rola DMT w homeostazie mitochondriów i ochronie przed stresem oksydacyjnym

Terapeutyczny aspekt DMT może wynikać również z jego wpływu na działanie mitochondriów. Mają one kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania komórek i narządów, odgrywają kluczową rolę w homeostazie metabolicznej przez ich centralną rolę w produkcji energii (Fanibunda i Vaidya, 2021). Układ nerwowy wymaga do funkcjonowania dużej ilości energii, dlatego jest szczególnie wrażliwy na zakłócenia działania mitochondriów, co może prowadzić do zmian w metabolizmie energetycznym mózgu (Batalla, 2023). Dysfunkcja mitochondriów jest obserwowana w wielu zaburzeniach psychiatrycznych, metabolicznych, neurodegeneracyjnych i immunologicznych, w tym w demencji, depresji, schizofrenii czy chorobach Parkinsona i Alzheimera (Fissler *et al.*, 2023). Mitochondria wpływają również na pobudliwość i przekaźnictwo synaptyczne poprzez utrzymywanie homeostazy Ca²⁺ i modulowanie plastyczności synaptycznej neuronów. Produkują adenosynotryfosforan (ATP) poprzez fosforylację oksydacyjną, czemu towarzyszy powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT) (Fanibunda i Vaidya, 2021). W umiarkowanych ilościach RFT pełnią ważną funkcję w regulacji komórkowych mechanizmów

sygnalizacyjnych i przy procesach takich jak proliferacja, różnicowanie i odpowiedź immunologiczna. Jednak wysokie stężenie RFT może prowadzić do uszkodzenia komórki i uruchomienia szlaków apoptotycznych, czyli jej programowalnej śmierci (Fissler *et al.*, 2023). Receptor sigma-1 został zidentyfikowany jako czynnik ochrony mitochondrialnej. Umiejscowiony w błonie retikulum endoplazmatycznego związanego z mitochondriami (ang. *mitochondria associated membranes*, MAM) sprzyja zapobieganiu uszkodzeniom mitochondriów wywołanym przez różne czynniki takie jak toksyny czy stres oksydacyjny (Szabo *et al.*, 2016). Aktywacja receptora sigma-1 przez DMT może łagodzić skutki stresu przez zwiększenie produkcji enzymów antyoksydacyjnych takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (ang. *superoxide dismutase*, SOD) i katalaza, które neutralizują nadmiar RFT (Batalla, 2023). Co więcej, zwiększa ekspresję białek antyoksydacyjnych (m.in. czynnika jądrowego pochodzenia erytroidalnego typu 2 – Nrf2 czy białka palca cynkowego 179 – Zn179).

Mitochondria odgrywają również istotną rolę w regulacji apoptozy komórek poprzez uwalnianie pro- i przeciw-apoptotycznych białek, produkcję RFT oraz integrację wewnątrzkomórkowych sygnałów związanych z przetrwaniem i wzrostem (Fissler *et al.*, 2023). Rodzina białek Bcl-2 odgrywa kluczową rolę w regulacji apoptozy. Niektóre białka, takie jak Bcl-2 i Bcl-XL, działają jako przeciwapoptotyczne, chroniąc komórki przed apoptozą. Inne białka, takie jak Bax i Bak, są proapoptotyczne i stymulują uwalnianie cytochromu c z mitochondriów. Te różnorodne mechanizmy pozwalają na precyzyjną kontrolę procesu apoptozy i zachowanie równowagi między przeżyciem a śmiercią komórki. DMT, aktywując receptor sigma-1, zwiększa produkcję białek przeciwapoptotycznych Bcl-2, regulujących uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę (ang. *apoptosis inducing factor*, AIF) z mitochondriów (Batalla, 2023). Zapewnia również ochronę przed apoptozą komórek indukowaną glutamianem poprzez mechanizm regulacji wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia i poziomu Bax, przeciwdziałając aktywacji kaskad kaspaz, które uczestniczą w procesie śmierci komórki, w tym efektorowej kaspazy 3.

DMT może również wpływać na biogenezę mitochondriów, czyli proces, w którym mitochondria zwiększają swoją liczbę i rozmiar wewnątrz komórki. Proces ten jest kontrolowany przez wiele czynników, w tym przez regulację genetyczną oraz przez interakcje między mitochondriami a innymi organellami komórkowymi (Fissler *et al.*, 2023). Poprawna biogeneza mitochondriów jest kluczowa dla utrzymania prawidłowego funkcjonowania komórek i organizmu, a wszelkie zaburzenia w tym procesie mogą prowadzić do chorób, w tym do chorób mitochondrialnych. Czynniki transkrypcyjne, które stymulują lub hamują biogenezę mitochondriów, są regulowane w odpowiedzi na komórkowe zapotrzebowanie na energię. Fanibunda *et al.* (2019) wykazali, że te wewnątrzkomórkowe

szlaki sygnalizacyjne są koordynowane zasadniczo przez dwa główne regulatory biogenezy mitochondriów: sirtuinę 1 (SIRT1) i receptor γ aktywowany przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*, PGC-1 α). Białka te modulują również ekspresję genów, stres oksydacyjny i metabolizm energetyczny, są niezbędne do utrzymania prawidłowego funkcjonowania mitochondriów (Fanibunda i Vaidya, 2021). Badania wskazują, że agoniści 5-HT_{2A}, w tym DMT i inne strukturalnie zbliżone do niego psychodeliki, mogą pośrednio prowadzić do biogenezy mitochondriów (Fissler *et al.*, 2023). Przykładowo, podawanie ligandów receptora 5-HT_{2A} (kluczowego dla działania DMT), takich jak 2,5-dimetoksy-4-jodoamfetamina (DOI) lub lizuryd, do komórek nabłonkowych nerek gryzoni i kultur neuronów korowych szczurów, stymuluje biogenezę mitochondriów poprzez działanie na oś SIRT1-PGC-1 α (Fanibunda *et al.*, 2019; Fissler *et al.*, 2023). Aplikacja DOI do komórek neokortykalnych szczura zwiększała wykorzystanie tlenu, wydajność fosforylacji oksydacyjnej oraz maksymalną i zapasową pojemność oddechową mitochondriów, co skutkowało wyższą produkcją ATP w komórkach (Fanibunda *et al.*, 2019). W badaniach Kelley *et al.* (2022) wykazano zaś, że DMT efektywnie zmniejszało produkcję RFT w korze przedczołowej i hipokampie. Ponadto Vollenweider *et al.* (1997) zaobserwowali dwudziestoprocentowy wzrost metabolizmu glukozy w mózgu u ochotników po podaniu psylocybiny (strukturalnie zbliżonej do DMT), co może być wskaźnikiem zwiększonej beztlenowej i tlenowej produkcji ATP oraz intensyfikacji metabolizmu glukozy. Produkcja ATP jest niezbędna do podtrzymania aktywności neuronów i jest bezpośrednio związana z ich zdolnością do wykorzystywania glukozy (Owen i Sunram-Lea, 2011). Wartym rozważenia w kontekście tych odkryć jest tzw. efekt *after glow*, który występuje po zażyciu DMT (Turetzky, 2022). Trwa on do trzech tygodni i polega na tymczasowym poczuciu zwiększonej energii, pozytywnego nastroju i zmniejszonego zmęczenia, a okres ten pokrywa się z czasem wzmożonej neuroplastyczności i plastyczności psychicznej (Sampedro *et al.*, 2017). Efekt ten może być związany ze zwiększoną bioenergetyką mitochondriów i został zaobserwowany w ostatnich badaniach (Carhart-Harris *et al.*, 2021; Filippi *et al.*, 2022). Co więcej, receptor sigma-1 może wpływać na dynamikę mitochondrialną, czyli procesy fuzji i podziału mitochondriów oraz ich przemieszczania się wewnątrz komórki (Batalla, 2023).

Zakończenie

Spośród wszystkich znanych psychodelików badanych obecnie w kontekście terapeutycznym tylko DMT i 5-Metoksy-N,N-dimetylotryptamina występują endogennie w ciałach ludzi i zwierząt. Ostatnie odkrycia sugerujące

biologiczną istotność endogennego DMT jako potencjalnego neuroprzekaznika i ustalenie specyfiki jego interakcji z wieloma receptorami, w tym wewnątrzkomórkowymi 5-HT_{2A} czy sigma-1, skłaniają do poświęcenia większej uwagi badaniom nad DMT (Vargas *et al.*, 2023). DMT wykazuje potencjał terapeutyczny na wielu poziomach, intensyfikując neurogenezę i gliogenezę, wzmagając plastyczność strukturalną i funkcjonalną czy regulując odpowiedź immunologiczną, co prowadzi do zmian behawioralnych, a u ludzi przejawia się w zwiększonej kognitywnej elastyczności, uważności (ang. *mindfulness*), a także zmniejszeniu uczucia zmęczenia czy braku energii (Gattuso *et al.*, 2023; Turetzky, 2022). Unikalne właściwości DMT mogą być jednak wykorzystane nie tylko w leczeniu zaburzeń psychicznych takich jak depresja, ale także w terapii chorób neurodegeneracyjnych po urazach mózgu (Barker, 2018). DMT wykazuje również właściwości neuroprotektoryjne, chroniąc komórki nerwowe przed

niedotlenieniem, co ma szczególne znaczenie w terapii udarów i urazów mózgu, a nawet transplantologii. Jego transdiagnostyczna skuteczność może wynikać z wpływu na biogenezę i homeostazę mitochondriów, kluczowych tak dla regulacji różnych sygnałów komórkowych, w tym sygnałów związanych z metabolizmem, reakcjami stresowymi, odpowiedzią na uszkodzenia oraz procesami apoptozy, jak i prawidłowej gospodarki energetycznej organizmu. Wielopoziomowe działanie DMT wykazuje potencjał transdiagnostyczny: jego efekty mogą przynieść poprawę w leczeniu pourazowym, pourazowych uszkodzeniach mózgu, transplantologii czy chorobach neurologicznych i mitochondrialnych, m.in. w chorobach Alzheimerera i Parkinsona, demencji czołowo-skroniowej. Potencjał terapeutyczny DMT może również ujawnić się w terapii PTSD, w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych, takich jak depresja, zaburzenia lękowe czy uzależnienia.

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Andersson M, Persson M, Kjellgren A. Psychoactive substances as a last resort – a qualitative study of self-treatment of migraine and cluster headaches. *Harm Reduct J* 2017; 14: 1-10.
- Barker SA. Administration of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in psychedelic therapeutics and research and the study of endogenous DMT. *Psychopharmacology* 2022; 239 (6): 1749-63.
- 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.
- Batalla M. All-natural 5-MeO-DMT sigma receptor 1 agonist and its therapeutic impact in mental and neurodegenerative diseases through mitochondrial activation. *Science Reviews. Biology* 2023; 2 (2): 1-20.
- Calder AE, Hasler G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2023; 48: 104-12.
- Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca Preparations and Serotonin Reuptake Inhibitors: A Potential Combination for Severe Adverse Interactions. *Journal of Psychoactive Drugs* 1998; 30: 367-9.
- Cameron LP, Benson CJ, Dunlap LE *et al.* Effects of N,N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9: 1582-90.
- Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull* 2016; 126: 74-88.
- Carhart-Harris R, Nutt D. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 1091-120.
- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R *et al.* Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* 2021; 384: 1402-11.
- Dean JG, Liu T, Huff S *et al.* Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain. *Sci Rep* 2019; 9: 9333.
- Dos Santos RG, Hallak JEC. Effects of the Natural β -Carboline Alkaloid Harmine, a Main Constituent of Ayahuasca, in Memory and in the Hippocampus: A Systematic Literature Review of Preclinical Studies. *Journal of Psychoactive Drugs* 2017; 49: 1-10.
- D'Souza DC, Syed SA, Flynn LT *et al.* Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2022; 47: 1854-62.
- Eckernäs E, Timmermann C, Carhart-Harris R *et al.* N,N-dimethyltryptamine affects electroencephalography response in a concentration-dependent manner – A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2023; 12: 474-86.
- Fanibunda SE, Deb S, Maniyadath B *et al.* Serotonin regulates mitochondrial biogenesis and function in rodent cortical neurons via the 5-HT_{2A} receptor and SIRT1-PGC-1 α axis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 11028-37.
- Fanibunda SE, Vaidya VA. Serotonin minting new mitochondria in cortical neurons: implications for psychopathology. *Neuropsychopharmacol* 2021; 46: 259-60.
- Fissler P, Vandersmissen A, Filippi M *et al.* Effects of serotonergic psychedelics on mitochondria: Transdiagnostic

- implications for mitochondria-related pathologies. *Journal of Psychopharmacology* 2023; 37 (7): 679-86.
18. Filippi M, Krähenmann R, Fissler P. The Link Between Energy-Related Sensations and Metabolism: Implications for Treating Fatigue. *Front Psychol* 2022; 13: 920556.
 19. Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR *et al.* The Hallucinogen N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Is an Endogenous Sigma-1 Receptor Regulator. *Science* 2009; 323: 934-7.
 20. Frecska E, Kovacs A. The protective role of dimethyltryptamine and its analogues against ischemia-reperfusion injury: Commentary. *Neuroscience* 2021; 2: 39-42.
 21. Gardner D, Riet-Correa F, Lemos D *et al.* Teratogenic effects of *Mimosa tenuiflora* in a rat model and possible role of N-methyl- and N,N-dimethyltryptamine. *Journal of agricultural and food chemistry* 2014; 62: 7398-401.
 22. Gattuso JJ, Perkins D, Ruffell S *et al.* Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2023; 26 (3), 155-88.
 23. Gogvadze N, Zhuravliova E, Morin D *et al.* Sigma-1 Receptor Agonists Induce Oxidative Stress in Mitochondria and Enhance Complex I Activity in Physiological Condition but Protect Against Pathological Oxidative Stress. *Neurotox Res* 2019; 35: 1-18.
 24. Good M, Joel Z, Benway T *et al.* Pharmacokinetics of N,N-dimethyltryptamine in Humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2023; 48 (3): 311-27.
 25. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA *et al.* Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 49-69.
 26. Gumper RH, Roth BL. Psychedelics: preclinical insights provide directions for future research. *Neuropsychopharmacology* 2023; DOI: 10.1038/s41386-023-01567-7.
 27. Inserra A. Hypothesis: The Psychedelic Ayahuasca Heals Traumatic Memories via a Sigma 1 Receptor-Mediated Epigenetic-Mnemonic Process. *Front Pharmacol* 2018; 9: 330.
 28. James E, Keppler J, Robertshaw TL *et al.* N,N-dimethyltryptamine and Amazonian ayahuasca plant medicine. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2022; 37: e2835.
 29. Jiménez JH, Bouso JC. Significance of mammalian N,N-dimethyltryptamine (DMT): A 60-year-old debate. *J Psychopharmacol* 2022; 36: 905-19.
 30. Kagan S. The content of complex psychedelic experiences resulting from inhalation of N,N-dimethyltryptamine. *J Psychedelic Stud* 2023; 6: 222-31
 31. Kaplan J, Mandel LR, Stillman R *et al.* Blood and urine levels of N,N-dimethyltryptamine following administration of psychoactive dosages to human subjects. *Psychopharmacologia* 1974; 38: 239-45.
 32. Kargbo RB. Application of Deuterated N,N-Dimethyltryptamine in the Potential Treatment of Psychiatric and Neurological Disorders. *ACS Med Chem Lett* 2022; 13: 1402-4.
 33. Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ *et al.* Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* 2009; 462: 175-81.
 34. Kelley DP, Venable K, Destouni A *et al.* 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: 257-74.
 35. Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K *et al.* From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2022; 162: 89-108.
 36. Luan L, Eckernäs E, Ashton M *et al.* Psychological and physiological effects of extended DMT. *Journal of Psychopharmacology* 2023; DOI: 02698811231196877.
 37. Ly C, Greb AC, Cameron LP *et al.* Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* 2018; 23: 3170-82.
 38. Mohapatra SR, Sadik A, Sharma S *et al.* Hypoxia Routes Tryptophan Homeostasis Towards Increased Tryptamine Production. *Front Immunol* 2021; 12: 590532.
 39. Morales-García JA, De La Fuente Revenga M, Alonso-Gil S *et al.* The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Sci Rep* 2017; 7: 5309.
 40. Morales-García JA, Calleja-Conde J, Lopez-Moreno JA *et al.* N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 331.
 41. Nemes B, Petó K, Németh N *et al.* N,N-dimethyltryptamine prevents renal ischemia-reperfusion injury in a rat model. In: *Transplant Proc* 2019; 51 (4): 1268-75.
 42. Olson DE. Biochemical Mechanisms Underlying Psychedelic-Induced Neuroplasticity. *Biochemistry* 2022; 61 (3): 127-36.
 43. Olson DE. Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *J Exp Neurosci* 2018; 12: 1179069518800508.
 44. Owen L, Sunram-Lea SI. Metabolic Agents that Enhance ATP can Improve Cognitive Functioning: A Review of the Evidence for Glucose, Oxygen, Pyruvate, Creatine, and L-Carnitine. *Nutrients* 2011; 3: 735-55.
 45. Peto K, Nemeth N, Mester A *et al.* Hemorheological and metabolic consequences of renal ischemia-reperfusion and their modulation by N,N-dimethyltryptamine on a rat model. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2018; 70: 107-17.
 46. Ray TS. Psychedelics and the human receptorome. *PLoS One* 2010; 5: e9019.
 47. Riba J, Romero S, Grasa E *et al.* Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology* 2006; 186: 93-8.
 48. Ruffell SGD, Netzband N, Tsang W *et al.* Ceremonial Ayahuasca in Amazonian Retreats – Mental Health and Epigenetic Outcomes From a Six-Month Naturalistic Study. *Front Psychiatry* 2021; 12: 687615.
 49. Saeger HN, Olson DE. Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2021; 162 (1), 109-27.
 50. Sampedro F, de la Fuente Revenga M, Valle M *et al.* Assessing the psychedelic “after-glow” in ayahuasca users: post-acute neurometabolic and functional connectivity changes are associated with enhanced mindfulness capacities. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2017; 20: 698-711.
 51. Santos GHDM, Rodrigues LS, Rocha JM *et al.* Neural Network Modulation of Ayahuasca: A Systematic Review of Human Studies. *Psychoactives* 2023; 2: 76-91.
 52. Scott G, Carhart-Harris RL. Psychedelics as a treatment for disorders of consciousness. *Neurosci Conscious* 2019; 2019 (1): niz003; DOI: 10.1093/nc/niz003.
 53. Siegel JS, Nicol GE. Plasticity markers in the human brain associated with rapid antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 2023; 48: 223-4.
 54. Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biological psychiatry* 1996; 39: 784-95.
 55. Su T-P, Hayashi T, Vaupel DB. When the Endogenous Hallucinogenic Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine Meets the

- Sigma-1 Receptor. *Sci Signal* 2009; 2 (61): pe12; DOI: 10.1126/scisignal.261pe12.
56. Szabo A. Psychedelics and Immunomodulation: Novel Approaches and Therapeutic Opportunities. *Front Immunol* 2015; 6: 358.
 57. Szabo A, Kovacs A, Riba J *et al.* 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. *Frontiers in Neuroscience* 2016; 10: 423.
 58. Szabó Í, Varga VÉ, Dvorácskó S *et al.* N,N-Dimethyltryptamine attenuates spreading depolarization and restrains neurodegeneration by sigma-1 receptor activation in the ischemic rat brain. *Neuropharmacology* 2021; 192: 108612.
 59. Timmermann C, Roseman L, Haridas S *et al.* Human brain effects of DMT assessed via EEG-fMRI. *Proc Natl Acad Sci* 2023; 120: e2218949120.
 60. Timmermann C, Roseman L, Schartner M *et al.* Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* 2019; 9: 16324.
 61. Timmermann C, Roseman L, Williams L *et al.* DMT Models the Near-Death Experience. *Front Psychol* 2018; 9: 1424.
 62. Turetzky RL. A Hermeneutic Phenomenology of the N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Experience. *Carpinteria* 2022.
 63. Vargas MV, Dunlap LE, Dong C *et al.* Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science* 2023; 379: 700-06.
 64. Vollenweider F. Positron Emission Tomography and Fluorodeoxyglucose Studies of Metabolic Hyperfrontality and Psychopathology in the Psilocybin Model of Psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 357-72.
 65. Vogt SB, Ley L, Erne L *et al.* Acute effects of intravenous DMT in a randomized placebo-controlled study in healthy participants. *Transl Psychiatry* 2023; 13: 172.
 66. Więckiewicz G, Stokłosa I, Piegza M *et al.* Lysergic Acid Diethylamide, Psilocybin and Dimethyltryptamine in Depression Treatment: A Systematic Review. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 793.
 67. Yritia M, Riba J, Ortuno J *et al.* Determination of N,N-dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids in human plasma following oral administration of ayahuasca. *Journal of Chromatography B* 2002; 779: 271-81.
 68. Zhang J, Qian H, Zhao P *et al.* Rapid Hypoxia Preconditioning Protects Cortical Neurons From Glutamate Toxicity Through δ -Opioid Receptor. *Stroke* 2006; 37: 1094-9.