

DMT MOLÉCULA ALUCINÓGENA DE POTENTE AFINIDAD CON LOS RECEPTORES 5-HT_{2A} Y SIGMA-1

Jorge O. Ciprian-Ollivier^a, Arturo A. Vitale^b y Alicia B. Pomilio^b

^a Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

^b Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL, CONICET y UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica/Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. avitale@ffyb.uba.ar; pomilio@ffyb.uba.ar

Desde hace tiempo ha sido nuestro objetivo de investigación la relación entre las indolalquilaminas O- y N-metiladas y las alteraciones de la percepción, no sólo alucinaciones veras, sino alteraciones también perceptuales más sutiles como se observan sobre todo en pacientes esquizofrénicos. Hemos podido comprobar que los pacientes con alteraciones de la percepción presentan indolalquilaminas metiladas en sus fluidos biológicos, como bufotenina, O-metilbufotenina y N,N-dimetiltriptamina (DMT).¹⁻⁹

Esta investigación se centró en obtener un mejor conocimiento del compuesto alucinógeno psicodisléptico DMT respecto a su comportamiento comparativo con triptamina. Para ello, se realizaron estudios con cámara-*gamma* y de biodistribución con DMT y triptamina marcadas con I-131 en conejos.

Materiales y Métodos

La DMT se sintetizó a partir del ácido indol-3-acético mediante las etapas sucesivas de esterificación, amidación y reducción de la amida formada en la cadena lateral a la amina N,N-dimetilada, DMT, según metodología que desarrolláramos para N,N-dimetilalquilaminas.¹⁰ La pureza de cada paso de síntesis y del producto final se determinó mediante ¹H- y ¹³C-RMN, IE-EM y EMAR.

DMT y triptamina se marcaron con INa radioactivo, determinándose la eficiencia de la marcación y la pureza radioquímica. Se usó CGL y espectrometría de masa de alta resolución (EMAR).

Todos los experimentos con animales se realizaron con protocolos aprobados por el Comité Institucional para el Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Medicina, UBA. Los estudios *in vivo* se realizaron con conejos macho endocriados, ca. 2.500 g, en jaulas metabólicas individuales, con pienso estándar y agua *ad libitum*. Fotoperíodo de doce horas.

Los conejos fueron cateterizados en la vena marginal de la oreja, evitando así el paso hepático; se inyectó solución salina y cada [¹³¹I]-indolalquilamina con una actividad de 11,1 MBq (= 300 mCi)/kg peso corporal.

Las imágenes fueron adquiridas cada 10 seg hasta 3 min, luego cada 30 seg hasta 60 min y después a los 90, 120, 180, 240, 360 min y 7 días d.i. Las regiones de interés (ROIs) fueron: cerebro, corazón, riñones, hígado y vejiga. Los gráficos de clearance y decaimiento se obtuvieron para los órganos diana.

Se determinó el clearance plasmático, recogiendo muestras de sangre a diferentes tiempos en viales de peso conocido. Luego fueron medidos en un detector-*gamma* automático y los resultados se expresaron como cuentas por minuto (cpm)/g de sangre, que después de la corrección por decaimiento se llamó actividad específica. Se hicieron gráficos de *ln*(actividad específica) vs tiempo.

Se estudió la excreción renal en muestras de orina de 24 horas, d.i. Alícuotas de la orina se cromatografiaron, se visualizaron las manchas y se midieron en el detector-*gamma*. Además se estudiaron los posibles metabolitos. por CG-EM.

Se efectuó además la captación de estructuras cerebrales nucleares y *medulla oblongata*, con disección de bulbo, pedúnculo y tubérculo olfatorios, corteza cerebral, cerebelo y *medulla oblongata*. Se midió la radioactividad de cada homogenato y se identificaron los compuestos radioactivos.

El análisis estadístico se efectuó por análisis de varianza (ANOVA) y el test *t* de Student.

Resultados y Discusión

DMT y triptamina, mostraron un comportamiento distinto en cuanto a la captación cerebral, el tiempo de residencia en cerebro y la excreción. La DMT marcada entró en el cerebro 10 seg d.i., cruzó la barrera hemato-encefálica (BHE) y se unió a los receptores; luego se excretó parcialmente por vía renal. Se la detectó en la orina dentro de las 24 hs después de la inyección (d.i.) y permaneció en el cerebro aún después de cesar la excreción por orina; se detectó hasta 0,1% de la dosis inyectada a los 7 días d.i. en el bulbo olfatorio. En contraste, la triptamina fue captada rápidamente en el cerebro y completamente excretada 10 min d.i.

Este trabajo representa la primera demostración de que la DMT exógena, como ocurre con la ingestión de ayahuasca, permanece en el cerebro durante al menos 7 días d.i. Asimismo, teniendo en cuenta que DMT y triptamina se comportan como agonistas de los receptores serotoninérgicos: 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, los relacionados con aminorazas: TAARs, y los *sigma*-1, la unión a estos últimos permitió explicar el diferente comportamiento en el cerebro de ambas indolalquilaminas. La permanencia en el cerebro se pudo explicar además porque DMT y otras *N,N*-dialquiltriptaminas son sustratos de transportadores. Pudimos determinar que a altas concentraciones, DMT es captada por el transportador de serotonina y además almacenada en vesículas por el transportador vesicular 2 de monaminas, siendo liberada ante estímulos apropiados. Más aún, el almacenamiento en vesículas evita la degradación de DMT por monoamino-oxidasa (MAO). Asimismo, la marcación con I-131 demostró ser una herramienta útil para llevar a cabo estudios *in vivo* a tiempos largos.

Conclusiones

De acuerdo con este trabajo una parte de la DMT permanece en el cerebro, donde están involucrados los tres sistemas receptorológicos ya mencionados. Las implicancias clínicas serán discutidas en el trabajo presentado, pues hace ya décadas demostramos una concentración significativamente mayor y por tanto patológica en un grupo representativo de pacientes con esquizofrenia comparado con controles normales apareados.

Los agonistas *sigma*-1, a concentraciones suficientes, producen la disociación del receptor de otra chaperona del retículo endoplasmático, BiP, produciéndose la migración del receptor desde el retículo endoplasmático a la membrana plasmática.¹¹ Un bloqueo persistente en los receptores *sigma*, por el exceso de DMT (ligando endógeno de *sigma*-1)¹², como demostramos aquí, produce una inhibición de la partición del complejo *sigma*-1-BiP, reduciendo así la importante función de chaperona de ambas moléculas. Esto generaría un caos en la acción chaperónica de plegamiento de proteínas lo que dejaría residuos proteicos endotóxicos acumulados.

Este bloqueo de los *sigma*-1 con la consiguiente alteración en las vías de señalización y bioenergética celular, y en la vía de las kinureninas en el metabolismo del triptofano, conduce a una disminución marcada en la síntesis de ATP, lo cual se expresa en los síntomas negativos de estos pacientes: anergia, astenia, aplanamiento emocional, abulia, apatía, indiferencia y otros.

La posibilidad de que la transmetilación ocurra endógenamente por un mecanismo condicionado genéticamente en pacientes esquizofrénicos, confirma que la teoría llamada de Transmetilación Patológica subyace como mecanismo etiopatogénico de la

presencia de alteraciones perceptuales de todo orden en un grupo hoy significativo de esquizofrenias.

Referencias

1. Ciprian-Ollivier J.O., Cetkovich-Bakmas M., Boullosa O. Abnormally methylated compounds in mental illness. En: *Biological Psychiatry* 1985. Ed. Shagass C. et al., New York: Elsevier Pub. Co.; 1986.
2. Ciprian-Ollivier J.O., Cetkovich-Bakmas M., Bullosa O., López Mato A. Psicosis esquizofrénicas. Teoría de la Trasmetilación Patológica. En: Ciprian Ollivier J.O. *Psiquiatría Biológica. Fundamentos y Aplicación Clínica*. Buenos Aires: Científica Interamericana. Capítulo 8; 1988, p. 75-87.
3. Vitale A.A., Calviño M.A., Ferrari C., Pomilio A.B., Ciprian-Ollivier J., Cetkovich-Bakmas M. *Acta Bioquím. Clín. Latinoamer.* 1995; 29: 37-46.
4. Pomilio A.B., Vitale A., Ciprian Ollivier J., Cetkovich Bakmas M. *An Asoc Quím Argent* 1998; 86: 320-335.
5. Pomilio A., Vitale A., Ciprian-Olliver J., Cetkovich-Bakmas M., Gómez R., Vázquez G. *J. Ethnopharmacol.* 1999; 65: 29-51.
6. Pomilio A., Vitale A., Ciprian-Ollivier J. *Mol. Med. Chem.* 2003; 1: 1-4.
7. Vitale AA, Jorge Ciprian-Ollivier J, Vitale MG, Romero Esther, Pomilio AB. *Acta Bioquím. Clín. Latinoamer.* 2010; 44: 627-642.
8. Vitale A.A., Pomilio A.B., Cañellas C.O., Vitale M.G., Putz E.M., Ciprian-Ollivier J. *J. Nuclear Med.* 2011; 52: 970-977.
9. Ciprian Ollivier J., Spatz J., Spatz N., Vitale A.A., Pomilio A.B. *Acta Psiquiátr. Psicol. Am. Lat.* 2013; 59: 3-17.
10. Sintas J.A., Vitale A.A. *J. Labelled Compnds. Radiopharm.* 1997; 39: 677-684.
11. Su T.-P., Hayashi T., Vaupel D.B. *Sci. Signal.* 2009; 2: pe12.
12. Fontanilla D., Johannessen M., Hajipour A.R., Cozzi N.V., Jackson M.B., Ruoho A.E. *Science* 2009; 323: 934-937.

--