

FREMTIDENS PSYKEDELISKE STOFFER – DEN PSYKEDELISKE DRUG-DEVELOPMENT PIPELINE

af Emil Märcher-Rørsted

Emil Märcher-Rørsted, ph.d. (ham/han), er psykedelisk entreprenør og medicinalkemiker, uddannet ved Københavns Universitet. Emil er medstifter af det danske biotekselskab Lophora ApS, som blev dannet i 2018 med ambitioner om at kommercialisere en nyopdaget stofklasse af psykedelika til behandling af CNS-lidelser. Emil er tilknyttet Københavns Universitet som gæsteforsker ved Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi og besidder desuden en stilling som Sr. Research Scientist hos den naturstof-inspirerede biotech start-up, Pangea Botanica.

PSYKEDELISKE STOFFER – ET RETNINGSSKIFT

Igennem de seneste 10 år er den offentlige holdning til værdien af psykedeliske stoffer skiftet betragteligt. Hvor psykedeliske stoffer tidligere blev anset som havende et potentiale for misbrug med stor risiko for at føre til psykoser og skizofreni, bliver de nu, både i den videnskabelige og i den offentlige diskurs, hyldet som en glitrende ny vej for centralnervesystemslidelser ifm. behandling og lindring af psykiske sygdomme som depression, angst og afhængighed. 60'ernes lempelige brug af LSD er blevet fordøjet og integreret i den kollektive bevidsthed og holdes nu ud i strakt arm som et traumatisk eksempel på, hvad der kan ske, hvis man undervurderer karakteren af sådanne stoffer, eller hvis man ikke behandler disse værktøjer med den respekt, de fortjener som virksomme og potente lægemidler til behandling af lidelser i centralnervesystemet (CNS). Den nye positive opmærksomhed omkring disse ejendommelige, naturlige og syntetiske molekyler har ført til en decideret opblomstring af den psykedeliske forskning i akademisk regi og, som afledt af samme, en imponerende interesse for kommercialisering af disse stoffer. Dette har skabt et helt nyt syn på psykedelika i samfundet, og det føles i den grad, som om vi står foran et enormt paradigmeskift med hensyn til integrering af psykedelisk terapi som et anerkendt og værdsat værktøj inden for almen psykiatri - men hvad kan vi forvente os af den kommercielle og akademiske interesse for at udvikle nye stoffer med psykedeliske virkninger? Hvilke strukturelle Frankensteins og modificerede psykedeliske kimærer kan vi vente os kliniske data for i løbet af de kommende årtier, og hvordan kommer fremtidens psykedeliske stoffer mon til at se ud?

AFSTIGMATISERINGEN AF PSYKEDELISKE STOFFER

– FRA UNDERGRUNDSFORSKNING TIL KOMMERCIELT PERSPEKTIV

Stigmatiseringen, der har fulgt de klassiske psykedeliske stoffer, har standset forskning i stoffernes terapeutiske virkning og farmakologi og dermed effektivt bremset udviklingen af nye molekyler med psykedelisk aktivitet. Stoffernes fælles farmakologi, agonistaktivitet på serotonin 2A-receptoren (5-HT_{2A}R), har indtil for ganske nylig været at finde under kategorien af uacceptable bivirkninger hos de store medicinalvirksomheders afdelinger for *drug development*.

Her følger en kort beskrivelse af nogle af de mest prominente forskere, der har været med til at bringe psykedelika og psykedelisk forskning tilbage i offentligt fokus og bidraget til et mere tolerant og håbefuldt syn på anvendelsen af disse stoffer til behandling af diverse CNS-lidelser. Derefter følger en redegørelse for bevægelsen af den psykedeliske renaissance fra forskning og hen imod en mere kommerciel model, de optimerbare parametre ved klassiske psykedeliske stoffer, som forventes forbedret i den næste generation af psykedelika, forskellige bud på forklaringsmodeller for de underliggende mekanismer af psykedelisk terapi og endelig et forsigtigt bud på en tidslinje for udviklingen af af den psykedeliske industri over de kommende to årtier.

Generelt har flere prominente forskere og holdningsskabende personer gjort sig bemærket i opløsningen af stigmatiseringen, der har fulgt psykedelisk forskning, men nogle få fortjener alligevel særskilte hæder, såsom professor Roland R. Griffiths fra Johns Hopkins University i Baltimore, professor David E. Nichols fra Purdue University i North Carolina, Rick Doblin, stifter af MAPS, og professor David John Nutt fra Imperial College London. Herudover må nævnes professor Robin Carhart-Harris (forhenværende afdelingsleder på Center for Psychedelic Research, Imperial College London), som sammen med Nutt stod for det banebrydende pilotstudie, der viste imponerende antidepressive effekter af psilocybin ifm. patienter med behandlingsresistent depression.¹ Selvom både Griffiths og Charles Grob har rapporteret terapeutiske virkninger af psilocybin tidligere end Carhart-Harris og Nutt, så må det siges at være ved publikationen af dette studie i 2016, at vinden for alvor vendte i den akademiske verden.^{1,2} Disse resultater bliver understøttet af en publikation fra Griffiths omkring samme tid, der viser lignende resultater ved behandling af angst hos terminale kræftpatienter.³ Lempelsen af stigma i forbindelse med psykedeliske stoffer i den akademiske verden

medførte øget offentlig støtte til forskning i psykedeliske stoffers farmakologi og terapeutiske virkning, og de følgende år steg antallet af publikationer om psykedeliske stoffers terapeutiske potentiale eksponentielt.⁴

I takt med at den akademiske verden har genfundet interessen for psykedeliske stoffer og deres terapeutiske potentiale, har det øgede fokus på disse stoffer ført til stor begejstring og interesse i den private, kommercielle investeringssektor.

I og med at stofferne er blevet revalideret af videnskabelig forskning, er støtten til at drive disse stoffer frem som kliniske lægemiddelkandidater nu skiftet fra akademiske institutioner og fondsstøttede forskningsprojekter til private opstarts virksomheder med risikovillige, private investorer eller venture-kapitalfonde i ryggen. Efterhånden som de økonomiske midler til at arbejde med psykedelika har skiftet karakter fra fondsmidler og legater til private virksomheder og investeringsfonde, er de akademiske fagpersoner blevet integreret i biotek-landskabet. Forskerne er blevet indsat som videnskabelige rådgivere eller ansat som nøglepersoner i de virksomheder med bedst finansiering eller mest vidtrækkende stofpatenter eller *Intellectual Property* (IP), hvis ikke de selv bliver stiftere af selskaber, der kan gå videre med selvsamme stoffer, som før var akademiske projekter, men som nu anses som legitime lægemiddelkandidater.

Transformationen er en generel forståelse for og erkendelse af, at for at disse stoffer kan komme til at gavne menneskeheden hurtigst muligt og under bedst mulige omstændigheder, er den mest effektive måde at kommercialisere dem på som konventionelle lægemidler. Dette kræver dog en forståelse fra de regulatoriske instanser og myndigheder samt sundhedssystemernes side for, at administration og brug af disse stoffer kommer til at medføre et radikalt paradigmeskift i, hvordan man behandler psykiske sygdomme som depression, angst og afhængighed m.fl.

En hage ved den kommercielle tilgang er blevet tydeliggjort i kapløbet om at patentere de naturlige psykedeliske stoffer som psilocybin og 5-MeO-DMT. Kendte naturstoffer og kendte kemisk fremstillede stoffer generelt kan ikke dækkes af konventionel patentlovgivning, da disse stoffers effekt og struktur har været kendt i årtier og derfor ikke er af tilstrækkelig opfindelseshøjde til at udgøre et klassisk patent. Derfor er opstartsvirksomhederne i skarp konkurrence for at udvikle nye måder at

dække de klassiske stoffer på ved f.eks. at omformulere stofferne som en bestemt krystalform (*COMPASS pathways COMP360*) eller patentere stoffernes brug i behandling af specifikke sygdomsindikationer via såkaldte '*medical use*'-patenter. Desuden foregår der et helt uafhængigt kapløb om at patentere det '*chemical space*', altså de udvidede strukturelle muligheder, der eksistere omkring de klassiske psykedeliske stoffer. Dvs. at patentere stoffer, som rent strukturelt minder om f.eks. psilocybin, men som har mindre kemiske modifikationer, der kan medføre små eller store ændringer i stoffernes farmakokinetiske og farmakodynamiske karakteristika og de deraf afledte subjektive effekter i mennesker og dyr.

Inspiration til disse nye stoffer, som betegnes New Chemical Entities (NCEs), kommer typisk fra menneskelig brug af diverse semi-eksotiske tryptaminer (4-AcO DMT, N-Diisopropyltryptamine (DIPT), N-Methyl, N-isopropyl tryptamine (MIPT) eller andre), phenetylaminer (2C-X-stofferne eksempelvis), arylcyclohexylaminer (MXE eller andre ketamine og PCP-analoger) eller amfetaminer (umiddelbare eksempler kunne være de klassiske DOX-stoffer som DOM, DOB eller DOI), der blev solgt af såkaldte, research chemical-selskaber i 00'erne, hvilket førte til anekdotisk brug i mennesker som er blevet dokumenteret, med svingende kvalitet, i trippapporter og anden subjektiv litteratur fra eksempelvis internet-fora. Denne type litteratur bruges som belæg for de psykedeliske effekter baseret på deres strukturelle lighed med kendte stoffer.

Indtil videre er der ingen NCE-stoffer, der har været igennem præklinisk udvikling, og altså ingen påbegyndte menneskeforsøg med denne slags stoffer endnu, men feltet forventer at se studier med helt nye psykedeliske stoffer inden for den kommende årrække.

Fordelen ved NCE-stoffer er muligheden for at manipulere med eller forbedre de fysiske/kemiske samt farmakologiske karakteristika af de kendte psykedeliske stoffer, herunder en lang række faktorer, som vil kunne sandsynliggøre en bedre terapeutisk effekt (færre uønskede bivirkninger med eller uden den psykedeliske effekt), en mere bæredygtig platform for at integrere psykedelisk terapi i konventionelle sundhedssystemer verden over (kortere trip-varigheder, optimerede doseringsformer, der forenkler en psykedelisk behandling) samt tilvejebringe bedre patentdækning og dermed større økonomisk gevinst pga. stoffernes opfindelseshøjde i forhold til kendte psykedeliske stoffer som de klassiske førnævnte naturstoffer.

OPTIMERBARE PARAMETER VED KLASSISKE PSYKEDELIKA OG UNDERLIGGENDE VIRKNINGSMEKANISMER FOR PAP

Psykedelisk assisteret psykoterapi (PAP) som behandlingsform medfører et stort spring i den måde, vi indtil nu har set på behandling af psykiske sygdomme på, som f.eks. depression, angst og afhængighed. Behandlingen består af to komponenter: en farmakoterapeutisk komponent (et virksomt psykoaktivt stof, der virker enten psykedelisk eller empato- gent), der inducerer et stadie af udvidet bevidsthed, neuroplasticitet eller dæmper inhibitioner (alt efter indikationens behov), og en psykoterapeutisk og integrations-komponent bestående af psykoterapeutisk støtte og samtaleterapi før, under og efter behandlingen. En vigtig komponent, der skal adresseres, for at psilocybin og andre klassiske psykedelika kan inkorporeres i sundhedssystemer verden over, vil være at få disse behandlinger til at spille sammen med et moderne sundheds- og hospitalssystem. For at illustrere denne pointe tages nu udgangspunkt i en klassisk anti depressiv med icintype, nemlig SSRI-præparater (selektive serotonin-reuptake-inhibitorer).

SSRI'er kræver meget lidt af sundhedssystemet. En diagnose medfører en ordination af et lægemiddel, der kan købes relativt billigt på apoteket, og kræver ikke yderligere behandling ud over supporterende psykoterapi, hvis dette da overhovedet vurderes som nødvendigt. PAP derimod kræver, at en patient forberedes på en behandling dage eller uger i forvejen gennem samtaleterapi og oplysningssamtaler, indlægges på en klinik eller hospital, overvåges og støttes under hele behandlingsforløbet, der kan vare op til 10 timer (væsentlig længere end en gennemsnitlig arbejdsdag for de involverede), af flere sundhedsfaglige personer. Derudover følger et integrationsforløb, som sandsynligvis også vil kræve yderligere samtaler med tilknyttet sundhedspersonale. Altså udgør PAP en langt mere tidskrævende og økonomisk kostbar behandling set fra systemets perspektiv.

Fordelene ved PAP frem for traditionelle behandlingsformer ved disse sygdomsforløb samt den økonomiske og samfundsmæssige fordel ved PAP i den henseende, ligger uden for denne diskussion, men det antages her, at de er tilstrækkelige til at fordre en integrering i fremtidige behandlinger. Derfor er der en lang række parametre ved PAP, som kan, og bør optimeres. Her følger en diskussion af optimerbare parametre, der vil gavne psykedeliske stoffer til brug i PAP, og generelle hypoteser om virkningsmekanismen af PAP. Optimering af disse parametre ville kunne

ske ved udvikling af nye psykedeliske stoffer, der vil tage udgangspunkt i modificerede versioner af de klassiske psykedeliske stoffer samt optimerede medicinske formuleringer af samme. Tilnærmelsen af en overordnet forståelse af de underliggende virkningsmekanismer for psykedeliske stoffers terapeutiske potentiale vil uden tvivl kunne informere det rationelle design af sådanne stoffer og er derfor en vigtig brik i puslespillet for udviklingen af en optimal farmakoterapeutisk komponent til brug i denne form for behandling.

Varighed

Varigheden af et psilocybintrip kan vurderes til omkring 5-6 timer. Et LSD-trip betydeligt længere (8-12 timer). Dette medfører, at en PAP-behandling med disse stoffer skal ses som en heldagsindlæggelse, og derfor vil stoffer med betydeligt kortere virkningsvarighed være attraktive kandidater til brug i PAP. For at imødekomme denne efterspørgsel fokuseres der nu i den psykedeliske industri på stoffer med rapporterede kortere virkningstid og stoffer med andre administrationsveje end klassisk peroral administration, herunder de kendte stoffer DMT og 5-MeO-DMT, som inhaleres og har virkningstider i omegnen af 15-30 minutter. Inhalering er dog en væsentligt mindre præcis doseringsform, og peroral administration vil til enhver tid være at foretrække. Derfor vil stoffer, der kan administreres peroralt (formuleres som en pille eller en væske) og har virkningstider i omegnen af 2-3 timer, være ekstremt attraktive til PAP. En interessant diskussion følger denne efterspørgsel efter mere kortlivede stoffer, nemlig om et kortere trip kan have samme gavnlige virkninger som et længere trip, eller om der findes et så at sige *'sweet spot'* for virkningsvarighed og triplængde i forhold til terapeutisk potentiale. Svaret finder vi først, når de første fase 2-studier med korterevirkende stoffer bliver offentliggjort.

Selektivitet (polyfarmakologi)

De klassiske psykedeliske stoffer er kendt for deres høje grad af polyfarmakologi, altså deres interaktion med mange forskellige farmakologiske targets, herunder ionkanaler, transmembrane receptorer, enzymer m.m. Tilfælles har de dog alle deres interaktion med 5-HT_{2A}R som agonister. Denne interaktion er interessant at isolere for ikke at påvirke andre systemer i kroppen, når man udsættes for disse stoffer. At frembringe et stof, som både sikkert og effektivt stimulerer 2A-receptoren uden at påvirke andre dele af den menneskelige biologi, har indtil nu været relativt besværligt, på trods af at meget forskning har fokuseret på netop dette.

Serotonin 2B-aktivitet

En specifik receptor, der ønskes undgået, når man taler om selektivitet, er serotonin 2B-receptoren. Denne receptor minder i meget høj grad, rent strukturelt, om dennes 2A-homolog. Så meget, så det har været svært at finde eller lave stoffer med aktivitet for 2A, som ikke også stimulerer 2B i en eller anden grad. 2B-receptoren har været forbundet med uønskede kardiovaskulære bivirkninger, herunder udvikling af fibrotisk hjertevæv, hvorfor det også vil være helt essentielt at adskille de to virkninger, om muligt.⁵

Biased agonister og non-hallucinogene 2A-agonister

Et åbenlyst optimerbart parameter ved psykedeliske stoffer, ud fra et klassisk *drug-development* synspunkt, er, sjovt nok, den psykedeliske effekt. Det kan virke besynderligt at ville fjerne den psykedeliske komponent fra disse stoffer, men ideen er underbygget af en række hypoteser om virkningsmekanismerne for de gavnlige effekter ved brug af psykedeliske stoffer. En interessant hypotese, der har fået både meget omtale og opmærksomhed i det psykedeliske felt de seneste år, er formodningen om, at de hallucinogene effekter, psykedeliske stoffer har medført, kan tilskrives ikke blot aktivering af serotonin 2A-receptoren, men også en bestemt signaleringskaskade relateret til aktivering.

Når et stof binder sig til en G-protein-koblet receptor (som 5-HT_{2A}R), sker der en eller flere efterfølgende ting, der tilvejebringer receptorens rolle som signaleringsenhed. For 5-HT_{2A}R specifikt ændres receptorens konformation (eller form), der tillader et G-protein eller et andet '*second messenger*'-stof, Beta-Arrestin, at binde sig til receptoren inden i cellen. Herefter følger en lang kaskade af aktiveringer, phosphorylinger, op- eller ned-reguleringer af bestemte biologiske aktører, der til slut medfører et signal af den ene eller den anden art, alt efter hvilken sekundær messenger, der oprindeligt bandt sig til receptoren. I de fleste tilfælde vil begge kaskader være aktiveret i en eller anden grad.

Biased agonister kan siges at være defineret som en klasse af stoffer, der selektivt inducerer en af disse to kaskader eller i hvert fald favoriserer den ene frem for den anden. Det postuleres, at en af disse to kaskader er forbundet til de hallucinogene effekter, der ses i mennesker under påvirkning af psykedelika, men det vides ikke, hvorvidt denne signaleringskaskade også hænger sammen med stoffernes gavnlige effekter. Det inte-

ressante her er, hvorvidt det kan lade sig gøre at adskille de hallucinogene effekter fra den gavnlige terapeutiske virkning (som f.eks. neuroplasticitet) ved at udvikle lægemidler, der selektivt aktiverer den terapeutiske signaleringskaskade uden at aktivere den hallucinogene. For at dette kan lade sig gøre forudsættes dog to vigtige antagelser, som endnu ikke er bevist:

1. At de hallucinogene psykedeliske effekter ikke er nødvendige for at inducere de terapeutiske virkninger.
2. At de hallucinogene og terapeutiske virkninger faktisk kan tilskrives hver sin signaleringskaskade.

I tilfælde af, at det kan lykkes at adskille den terapeutiske virkning fra psykedelika, vil dette give anledning til '*non-psychedelic psychedelics*'. En meget indbydende mulighed for diverse klassiske/konservative medicinalfirmaer, der endnu ikke har købt ind på ideen om PAP. I skrivende stund er der allerede publiceret en del akademisk litteratur om non-hallucinogene psykedelika, men der findes ingen stoffer i denne klasse, der er afprøvet i menneskelige studier, og man må altså formode, at svaret på, hvorvidt stoffer med denne profil har gavnlige effekter, må lade vente på sig lidt endnu.⁶⁻⁸ I den forbindelse kan nævnes Delix Therapeutics, der udvikler en non-hallucinogent ibogaine-analog, som har vist sig at have antidepressiv effekt hos gnavere, uden at give anledning til målbare hallucinogene effekter hos samme dyr.

NEUROPLASTICITET OG KOGNITIVE FORKLARINGSMODELLER FOR PSYKEDELISKE EFFEKTER HOS MENNESKER

De underliggende forklaringer på effekten af PAP og en grundlæggende forståelse af, hvordan disse stoffer rent faktisk påvirker den menneskelige hjerne, er trods genoptagen forskning og øget fokus stadig ikke endegyldigt bevist eller for den sags skyld specielt godt belyst. Der er flere hypoteser om koblingen mellem hjernens interne systemer, som f.eks. en nedregulering af hjernens '*Default Mode Network*', et system, som formodes at styre hjernens hvilende funktion. Når dette sættes ud af kraft, resulterer det i en mere entropisk og på sin vis mere kaotisk, usystematiseret hjerne, hvilket er gavnligt for dannelsen af nye forbindelser og tankemønstre. Andre har fremsat hypoteser om, at effekterne relaterer sig til specifikke neurologiske strukturer, såsom Claustrum, en lille del af hjernen, som udtrykker høje koncentrationer af serotonin 2A-receptoren. Flere modeller kan nævnes, som f.eks. cortico-striatal thal-

amo-cortical (CSTC)-modellen og *Relaxed Beliefs Under Psychedelics* (REBUS)-modellen.⁹⁻¹²

En anden mere håndgribelig og populær hypotese hænger sammen med studier, der har vist, at væksten af isolerede hjerneceller (neuroner) øges, når de påvirkes med psykedeliske stoffer, herunder DMT, LSD og (det strengt taget ikke psykedeliske stof) Ketamin. Effekterne kan sandsynligvis tilskrives 5-HT_{2A}'s effekt på opregulering af BDNF, hjernens væksthormon og/eller stoffernes effekt på Tyrosine Kinase Receptor B (TrkB), som tilvejebringer BDNF's neuroplastiske effekt. Neuronerne øger antallet af forgreninger som små planter, der danner nye skud. Tanken følger, at hjernen bliver mere plastisk, altså mere modulerbar, under påvirkning af psykedeliske stoffer, og det forstås, at når hjernen øger sin evne til at danne nye forbindelser, dannes der muligheder for at bryde vante tankemønstre og indlære nye måder at tænke og være på, der fører til de forunderlige effekter, som psykedeliske stoffer kan inducere specielt hos mennesker med låste og repetitive tankemønstre.^{13,14}

Location-biased stoffer og hypotesen om den internaliserede 2A-receptor

Serotonin 2A-receptoren er en transmembran receptor. Dette vil sige, at receptoren ligger indlejret i cellevæggen med en del, der stikker ud af cellen, den såkaldte ekstracellulære del, som er klar til at modtage indkommende stimuli i form af receptorens naturlige kemiske signalstof (i dette tilfælde serotonin) eller f.eks. et psykedelisk stof. Den anden ende af receptoren, som ligger inden i cellen, den såkaldte intracellulære del, venter på at koble sig til førnævnte sekundære *messenger-stoffer*, når receptoren bliver aktiveret. Efter aktivering internaliseres receptoren. Når en receptor bliver internaliseret, trækker cellen den ekstracellulære del af receptoren ind bag cellevæggen, og kun stoffer, som kan passere denne cellevæg, kan efterfølgende påvirke receptoren.

Tidligt i 2023 udkom en publikation, der byggede på ideen om psykedelika-induceret neuroplasticitet. Forskere fra Davis University i Californien viste, at 5-HT_{2A}-agonister (som f.eks. de klassiske psykedeliske stoffer), der kunne binde sig til den internaliserede serotonin 2A-receptor, inducerede neuroplastiske virkninger. Stoffer, som evnede at binde sig til receptoren uden for cellevæggen, men ikke til den internaliserede receptor, inducerede ikke de samme virkninger. Den opdagelse, nemlig at kun den internaliserede 5-HT_{2A} kan inducere neuroplasticitet, kan

være en forklaring på mange af de forskelle, der ses mellem forskellige serotonin-2A-agonister med og uden psykedelisk effekt, selvom de ikke er biased over for en enkelt signaleringskaskade.¹⁵

Denne internaliserede receptor kan i princippet ses som et ny farmakologisk target, da vi endnu ikke ved, om strukturen af den internaliserede receptor er sammenlignelig med eller måske helt anderledes end den almindelige transmembranbundne receptor.

AI DRUG DISCOVERY OG COMPUTERGENEREREDE STOF-BIBLIOTEKER

En interessant afart af *lead*-udvikling i lægemiddelindustrien er brugen af computermødeller til udvikling af lead-kandidater. For at bruge computermødeller til at udarbejde lægemiddelkandidater for et givent target, hvilket er blevet meget moderne både inden for og uden for det psykedeliske felt, kræves det, at der findes en krystalstruktur af den givne receptor eller det givne protein. Dette er en tredimensionel repræsentation af receptoren eller proteinets form, som kan overføres til et computerprogram og bruges som model til at generere nye kemiske strukturer, der 'passer ind' i bindingslommen på den givne receptor eller protein. I tilfælde af 5-HT_{2A}R findes der en krystalstruktur udviklet af Bryan Roth's forskningsgruppe fra Chapel Hill i USA.¹⁶

Herfra kan det altså lade sig gøre at få en computermodel til at screene virtuelle biblioteker bestående af flere millioner stoffer, udvælge de bedst bindende stoffer (de stoffer, der passer bedst i receptorens bindingslomme) for derefter at frembringe dem ved kemisk syntese og afprøve dem på den naturlige receptor i en cellekultur eller dyremodel. Denne proces forenkler den oprindelige *drug-development* model, hvor forskere eller videnskabsfolk inden for industrien designer nye stoffer baseret på deres viden om naturstoffers aktivitet, foregående stofudvikling og det biologiske system, de forsøger at manipulere, og er i høj grad et spørgsmål om at prøve sig frem. Denne nye tilgang lægger dog meget vægt på computerens evne til at forudsige passende kandidaters struktur. Det er også allerede blevet fremsat som et konkret mål at udvikle en tredimensionel model af den internaliseret 5-HT_{2A}R, ved at fremstille en krystalstruktur af denne receptor form, for så at udvikle neuroplastiske lægemidler med eller uden psykedeliske effekter.

Efterhånden som computerkraft og perfektioneringsgraden af disse pro-

grammer udvikler sig, vil *Artificial Intelligence* (AI)-tilgangen uden tvivl komme til at spille en stor rolle i fremtidens lægemiddeludvikling. I øjeblikket arbejder flere selskaber på endnu en anvendelse af AI- og *machine learning* (ML)-algoritmer til at forudsige et givent stofs anvendelse på et bredt bibliotek af targets, altså den omvendte tilgang. Denne måde at udvælge targets på til stoffer og efterfølgende indikationer i stedet for at designe stoffer, der passer til et givent target, tegner lovende. Hvor længe der går, før det lykkes AI og ML at overgå konventionelle *drug-development* paradigmer, og om AI-modeller vil kunne anvendes til at designe nye psykedeliske stoffer, kan kun tiden vise.

TIDSLINJE FOR DEN PSYKEDELISKE INDUSTRI OG KRONOLOGISKE PERSPEKTIV PÅ FOREKOMSTEN AF NYE STOFKLASSER

Her følger en optimistisk tidsudsigt for forekomsten af diverse psykedeliske stoftyper, derivater og lægemiddelformer, der forventes at komme frem, efterhånden som det psykedeliske felt udvikler sig fra forskning og kontrollerede studier på mennesker til, forhåbentligt, markedsførte lægemidler.

Den første monumentale milepæl for PAP vil være publikationen af *COMPASS pathways* fase 3-data for behandlingsresistent depression. Gode resultater her vil kunne bane vej for den første godkendelse af et psykedelisk lægemiddel. Studiet er sat i gang i januar 2023 og forventes afsluttet i slutningen af 2024. Resultatet af dette studie vil være helt afgørende for feltets fremtid. Et positivt resultat kan medføre en godkendelse fra amerikanske myndigheders side inden for de følgende 12 måneder, og europæiske myndigheder vil sandsynligvis følge trop. Altså vil vi kunne se en udrulning af PAP med psilocybin i det danske sundhedssystem i løbet af 2026, om end dette muligvis er en smule optimistisk.

I kølvandet på integreringen af psilocybin som lægemiddel og PAP som behandlingsform vil vi sandsynligvis se en hel del forskellige formuleringer af psilocybin blive godkendt til brug i samme terapeutiske regi, sandsynligvis inden for de følgende 12-24 måneder. Eksempler på sådanne formuleringer kunne være intravenøse (IV) formuleringer af psilocin (den aktive metabolit af psilocybin), der vil kunne tilvejebringe en skræddersyet tripvarighed med fuld kontrol over start- og sluttidspunkt, eller kommercielle formuleringer af den kendte '*lemon-tech*'-kombinationsformulering (psilocybin og citronsyre for at intensivere effekt og mindske kvalmen ved indtagelse), om end videnskabelige belæg for relevans stadig mangler.

Den næste milepæl bliver godkendelsen af et andet psykedelisk stof. Et godt bud på den næste kandidat kunne være 5-MeO-DMT, som flere selskaber forfølger i forskellige formuleringer (vaporizer-formuleringer, inhalations-devices, IV etc.) eller måske en mindre sandsynlig, men ikke desto mindre realistisk kandidat, LSD, indgivet enten alene eller som kombinationsbehandling med MDMA. En idé, der forfølges af amerikanske MINDMED. Umiddelbart herefter forventer vi at se deciderede kemiske analoger af psilocybin som f.eks. deutererede versioner eller pro-drugs, som f.eks. 4-AcO-DMT, for at påvise opfindeshøjde, hurtigt efterfulgt af variationer over de kendte, men mere obskure, tryptaminer som 4-OH-MET, MiPT, DiPT m.fl. baseret på Alexander Shulgins arbejde og indholdet af *TiHKAL*.

Hvorvidt afarter af psilocybin kan ende med at give mere gavnlige effekter end det naturlige stof i de indikationer, der indtil videre er mest oplagte (depression, angst, stofafhængighed generelt), vil tiden vise, men fremkomsten af andre tryptaminer vil med stor sandsynlighed fordrer anvendelse af disse i langt mindre åbenlyse sygdomsindikationer som f.eks. diverse hovedpineindikationer, inflammation, smertelindring m.m. Sammen med de mere obskure tryptaminer vil vi forhåbentligt begynde at se godkendelse af phenetylaminerne, ergolinerne og andre psykedeliske naturstoffer, der har været brugt historisk, samt deutererede versioner af de andre mere kendte stoffer som f.eks. LSD.

Endelig omkring 2030-2040 vil vi begynde at se decideret nye psykedeliske stoffer, eller *new chemical entities* (NCEs) uden foreliggende rapporter om menneskelig brug, til godkendelse som terapeutiske lægemidler. Herunder kan der forudses ikke bare nye phenethylamin- og tryptamin-derivater, men også ibogaine-analoger som tabernathalog, modificerede ergoliner og måske endda helt nye strukturelle afarter genereret af nutidens og fremtidens kemikere eller computere.

EN SIDSTE KOMMENTAR

Om man vil det eller ej, er brugen af psykedeliske stoffer ikke længere et undergrundsfelt drevet frem af ildsjæle, der trodser myndighedernes anbefalinger og ikke mindst loven for at sikre, at disse stoffer kommer til gavn for dem, som har brug for dem, og ej heller blot et niche-community, der udforsker obskure kemiske strukturer frembragt i køkkener og garager, ekstraheret fra sjældne planter eller købt over internettet hos *grey-market research chemical*-butikker. Det er en kommerciel maskine

med henblik på at gøre disse stoffer anvendelige for den generelle befolkning. På godt og ondt. Taget i betragtning af det tempo, det psykedeliske felt bevæger sig med i øjeblikket, kun katalyseret yderligere af, at disse stoffer nu er blevet omfavnet af kapitalinvestorerne dybe lommer, og sandsynligvis snart de store medicinalfirmaers afdelinger for *drug-development*, må det i sandhed siges at være en underlig, men også forunderlig tid at leve i, hvis man er interesseret i psykedeliske stoffer eller alternative bevidsthedstilstande generelt, hvad end man er forsker, behandler, psykonaut eller patient.

103. Arenson, A., Campbell, C.I., & Remler, I. (2023). Psychoactive plant derivatives (ayahuasca, ibogaine, kratom) and their application in opioid withdrawal and use disorder - a narrative review. *J Addict Dis*, 1-11. <https://doi.org/10.1080/10550887.2023.2195777>.
104. Argento, E., Capler, R., Thomas, G., Lucas, P., & Tupper, K.W. (2019). Exploring ayahuasca-assisted therapy for addiction: A qualitative analysis of preliminary findings among an Indigenous community in Canada. *Drug Alcohol Rev*. 38(7), 781-789. <https://doi.org/10.1111/dar.12985>.

FREMTIDENS PSYKEDELISKE STOFFER
af Emil Märcher-Rørsted

1. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30065-7)
2. Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*, 68(1), 71-78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
3. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*, 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
4. Nichols, D. E., Johnson, M. W., & Nichols, C. D. (2017). Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther*, 101(2), 209-219. <https://doi.org/10.1002/cpt.557>
5. Hutcheson, J. D., Setola, V., Roth, B. L., & Merryman, W. D. (2011). Serotonin receptors and heart valve disease—it was meant 2B. *Pharmacol Ther*, 132(2), 146-157. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.008>
6. Cameron, L. P., Tombari, R. J., Lu, J., Pell, A. J., Hurley, Z. Q., Ehinger, Y., Vargas, M. V., McCarroll, M. N., Taylor, J. C., Myers-Turnbull, D., Liu, T., Yaghoobi, B., Laskowski, L. J., Anderson, E. I., Zhang, G., Viswanathan, J., Brown, B. M., Tjia, M., Dunlap, L. E., Rabow, Z. T., Fiehn, O., Wulff, H., McCorvy, J. D., Lein, P. J., Kokel, D., Ron, D., Peters, J., Zuo, Y., & Olson, D. E. (2021). A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature*, 589(7842), 474-479. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-3008-z>
7. Cao, D., Yu, J., Wang, H., Luo, Z., Liu, X., He, L., Qi, J., Fan, L., Tang, L., Chen, Z., Li, J., Cheng, J., & Wang, S. (2022). Structure-based discovery of nonhallucinogenic psychedelic analogs. *Science*, 375(6579), 403-411. <https://doi.org/10.1126/science.abl8615>
8. Poulie, C. B. M., Pottier, E., Simon, I. A., Harpsøe, K., D'Andrea, L., Komarov, I. V., Gloriam, D. E., Jensen, A. A., Stove, C. P., & Kristensen, J. L. (2022). Discovery of β -Arrestin-Biased 25CN-NBOH-Derived 5-HT(2A) Receptor Agonists. *J Med Chem*, 65(18), 12031-12043. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00702>
9. Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(6), 2138-2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
10. Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci*, 8, 20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>
11. Doss, M. K., Madden, M. B., Gaddis, A., Nebel, M. B., Griffiths, R. R., Mathur, B. N., & Barrett, F. S. (2021). Models of psychedelic drug action: modulation of cortical-subcortical circuits. *Brain*, 145(2), 441-456. <https://doi.org/10.1093/brain/awab406>
12. Swanson, L. R. (2018). Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects [Review]. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00172>
13. Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh, Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep*, 23(11), 3170-3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
14. Moliner, R., Giry, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., Meshi, E., ... Castrén, E. (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature neuroscience*, 26(6), 1032–1041. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
15. Vargas, M. V., Dunlap, L. E., Dong, C., Carter, S. J., Tombari, R. J., Jami, S. A., Cameron, L. P., Patel, S. D., Hennessey, J. J., Saeger, H. M., McCorvy, J. D., Gray, J. A., Tian, L., & Olson, D. E. (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT2A receptors. *Science*, 379(6633),

16. Kim, K., Che, T., Panova, O., DiBerto, J. F., Lyu, J., Krumm, B. E., Wacker, D., Robertson, M. J., Seven, A. B., Nichols, D. E., Shoichet, B. K., Skiniotis, G., & Roth, B. L. (2020). Structure of a Hallucinogen-Activated Gq-Coupled 5-HT_{2A} Serotonin Receptor. *Cell*, 182(6), 1574–1588.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.024>

DYR PÅ PSYKEDELIKA
af Anna Odland Ulstein

1. McClure-Begley, T.D., Roth, B.L. (2022) The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov*, 21, 463-73.
2. Odland, A.U. (2023) Evaluating the effects of serotonergic psychedelics on behavioral flexibility in mice: University of Copenhagen.
3. Odland, A.U., Kristensen, J.L., Andreasen, J.T. (2022) Animal behavior in psychedelic research. *Pharmacol Rev*, 74(4), 1176-205.
4. Carlén, M. (2017) What constitutes the prefrontal cortex? *Science*, 358(6362), 478-82.
5. Lu, H., Zou, Q., Gu, H., Raichle, M.E., Stein, E.A., Yang, Y. (2012) Rat brains also have a default mode network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(10), 3979-84.
6. Tirri, M., Bilel, S., Arfè, R., Corli, G., Marchetti, B., Bernardi, T., et al. (2022) Effect of -NBOMe Compounds on Sensorimotor, Motor, and Prepulse Inhibition Responses in Mice in Comparison With the 2C Analogs and Lysergic Acid Diethylamide: From Preclinical Evidence to Forensic Implication in Driving Under the Influence of Drugs. *Front Psychiatry*, 13, 875722.
7. Halberstadt, A.L., Geyer, M.A. (2013) Serotonergic Hallucinogens as Translational Models Relevant to Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(10), 2165-80.
8. Halberstadt, A.L., Geyer, M.A. (2013) Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology (Berl)*, 227(4), 727-39.
9. Georgiou, P., Zanos, P., Mou, T-CM, An, X., Gerhard, D.M., Dryanovski, D.I., et al. (2022) Experimenters' sex modulates mouse behaviors and neural responses to ketamine via corticotropin releasing factor. *Nat Neurosci*, 25(9), 1191-200.

RISIKO FOR BIAS I KLINISK PSYKEDELISK FORSKNING
af Oliver Rumle Hovmand

1. Bogenschutz M, F.A., Pommy J, Wilcox C, Barbosa P and Strassman R., *Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study*. Journal of Psychopharmacology 29 (3):289–99., 2015.
2. Moreno FA, W.C., Taitano EK and Delgado PL., *Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder*. J. Clin. Psychiatry 67 (11) (2006) 1735–1740., 2006.
3. Carhart-Harris R, B.M., Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al., *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study*. Lancet Psychiatry 3 (7) (2016) 619–627., 2016.
4. Carhart-Harris RL, B.M., Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe D, Kaelen M, Giribaldi B, Bloomfield M, et al, *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up*. Psychopharmacology (Berl). 2018 Feb;235(2):399-408., 2018.
5. Carhart-Harris R, G.B., Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, Martell J, Blemings A, Erritzoe D and Nutt DJ., *Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression*. N Engl J Med. 2021 Apr 15;384(15):1402-1411., 2021.
6. Davis AK, B.F., May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, Finan PH and Griffiths RR., *Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry. 2021 May 1;78(5):481-489., 2021.
7. Griffiths RR, R.W., McCann U, et al., *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. Psychopharmacology (Berl) 187(3): 268–283; discussion 284–292., 2006.
8. Grob CS, D.A., Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR. (2011) *Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer*. Arch Gen Psychiatry 68:71–78., 2011
9. Ross, B., Guss, Agin-Liebes, Malone, Cohen, Mennenga, Belser, Kalliontzi, Babb, Su, Corby and Schmidt., *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial*. J Psychopharmacol. 2016 Dec; 30(12): 1165–1180., 2016.
10. Johnson MW, G.-R.R.a.G.R., *Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation*. Am. J. Drug Alcohol Abuse 43 (1) (2017) 55–60., 2017.