

# N,N-DIMETILTRIPTAMIN NEUROPROTEKTÍV ÉS VÉR-AGY GÁT-STABILIZÁLÓ HATÁSA ISZKÉMIA-REPERFÚZIÓS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

## Tézisfüzet



## Dr. László János Marcell

Semmelweis Egyetem  
Szentágotthai János Idegtudományi Tagozat  
Klinikai Idegtudományok Program

Témavezetők: Dr. Nardai Sándor, PhD, habilitált egyetemi docens  
Prof. Nagy Zoltán, DSc, egyetemi tanár

Opponensek: Dr. Menyhárt Ákos, PhD, egyetemi docens  
Dr. Makkos András, PhD, egyetemi adjunktus

A komplex vizsga elnöke: Prof. Bereczki Dániel, DSc, egyetemi tanár

A komplex vizsga tagjai: Prof. Dobolyi Árpád, DSc, egyetemi tanár  
Dr. Pál Gabriella, PhD

Budapest, 2026

## 1. Bevezetés

A **stroke** továbbra is az egyik legsúlyosabb és leggyakoribb neurológiai kórkép, amely gyakran tartós rokkantsághoz vezet, és jelentős terhet ró a betegekre, családjaikra és az egészségügyi ellátórendszerre. Az ehhez kapcsolódó közvetlen és közvetett költségek tetemesek. Bár az elmúlt évtizedekben számos neuroprotektív stratégia került vizsgálatra, egyik sem vált a standard klinikai ellátás részévé. A jelenleg elérhető stroke-kezelések, így az intravénás trombolízis és az endovaszkuláris trombektómia, szűk terápiás időablakhoz kötöttek, és nem alkalmazhatók minden betegnél. Emellett ezen beavatkozások súlyos szövődmények kockázatával is járnak. E korlátok miatt az idegsejtpusztulás megelőzését és a stroke utáni agyi ödéma kezelését célzó terápiás lehetőségek továbbra is korlátozottak.

A stroke által kiváltott agykárosodás komplex és dinamikus folyamat, amely a neurovaszkuláris egység strukturális és funkcionális integritásának megromlásával jár, és a vér–agy gát permeabilitásának fokozódásához vezet. Ez a patomechanizmus kulcsszerepet játszik a gyulladáshoz vezető válasz felerősítésében, az ödéma kialakulásában és a lézió méretének progressziójában.

Az **N,N-dimetiltriptamin** (DMT) egy jól ismert, régóta vizsgált és a természetben széles körben előforduló molekula, amely endogén módon megtalálható növényekben, állatokban és az emberi testben is. Leginkább hallucinogén tulajdonságairól ismert, hiszen a DMT-t először az amazóniai medence őslakosai által hagyományosan alkalmazott, spirituális célú Ayahuasca főzet aktív hatóanyagaként azonosították. Azóta állatkísérletekben kimutatták, hogy ischaemia hatására az agy DMT szintje jelentősen megnő és hogy a központi idegrendszer endogén módon képes DMT-t szintetizálni, ugyanakkor a DMT élettani szerepe jelenleg sem teljesen tisztázott. Az intravénás DMT farmakokinetikai profilja és pszichedelikus hatásai emberben kiválóan dokumentáltak. Intravénás alkalmazás esetén a DMT gyorsan

átjut a vér-agy gáton, majd MAO-A általi metabolizmus révén gyorsan kiürül: a korai plazma eliminációs felezési ideje 5,0–5,8 perc, ezt követően – 15–20 perc elteltével – egy hosszabb, késői eliminációs fázis figyelhető meg 14–16 perces felezési idővel. Alkalmazását követően az emberi psziché komplex és mélyreható változása figyelhető meg. A központi idegrendszerben – eltérő affinitással – számos receptorhoz kötődik, többek között a szerotoninreceptor-családhoz (elsősorban az 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> és 5-HT<sub>2C</sub> altípusokhoz), továbbá glutamáterg, hisztaminerg és dopaminerg receptorokhoz, a trace amine-associated receptorokhoz (TAAR), valamint a szigma receptorokhoz.

A **szigma-1 receptor** (S1R) egy intracelluláris chaperonfehérje, amely az endoplazmás retikulum és a mitokondrium közötti kapcsolódási zónában helyezkedik el, és részt vesz a kalcium-homeosztázis szabályozásában, ugyanakkor képes a plazmamembránba is transzlokálódni, ahol ioncsatornákkal lép komplex kölcsönhatásba. Ennek megfelelően szerepet játszik az endoplazmatikus retikulum stressz jelátviteli folyamatainak a sejtmag felé történő közvetítésében, valamint a sejtek excitabilitásának szabályozásában. Tekintettel arra, hogy az S1R központi szerepet tölt be a sejtek stresszválaszában, farmakológiai modulációját széles körben vizsgálták kísérletes stroke-modellekben. A kezelési hatások pozitív hatásai a lézióméret csökkenésétől a neurológiai funkciók javulásáig terjedtek. Erre alapozva humán vizsgálatok is indultak. 2014-ben a szelektív S1R-agonista cutamesine II. fázisú, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata post-stroke betegekben nagy meglepetésre nem mutatott funkcionális kimenetel-javulást az első 56 nap során. További hosszú távú humán vizsgálatok folytak az antidepresszáns fluoxetinnel, amely egy közepes affinitású S1R-ligand. Stroke után 6 hónapig alkalmazott fluoxetin kezelés három, párhuzamosan futó, nagy esetszámú randomizált kontrollált vizsgálatban (FOCUS, AFFINITY, EFFECTS) sem eredményezett klinikailag releváns előnyt a hosszú távú (12 hónapos) funkcionális felépülésben. Mindezek alapján a szelektív szigma-1 receptor moduláció humán stroke-ban – a

rendkívül ígéretes preklinikai eredmények ellenére – eddig nem bizonyult hatásosnak.

A DMT számos receptorcsaládhoz kötődve, bizonyára több – ezidáig részben feltérképezetlen – jelátviteli útvonalon keresztül fej ki hatásokat; ugyanakkor jól dokumentált, hogy hipoxiás körülmények között S1R-mediált citoprotektív tulajdonságokkal rendelkezik, valamint 5-HT<sub>2A</sub> útvonalon keresztül a strukturális és funkcionális neuroplaszticitást is elősegíti (neuritogenezis, spinogenezis, dendritogenezis és szinaptogenezis, továbbá neurális őssejtek proliferációja, neuroblasztok migrációja és új neuronok képződése), amelyeket széles körű irodalom támaszt alá.

## 2. Célkitűzések

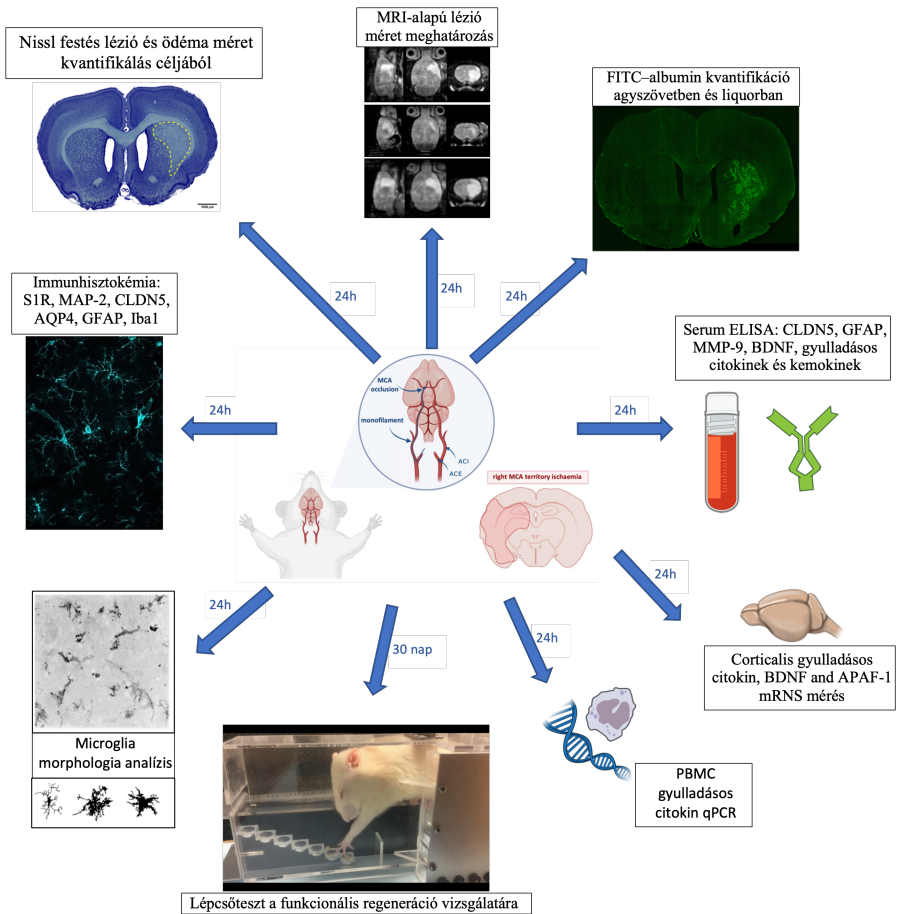
A stroke patogenezisében részt vevő sejtek, jelátviteli utak, mechanizmusok, kölcsönhatások és visszacsatolási hurkok kiterjedt hálózatát vizsgálva úgy tűnik, hogy a stroke kimenetelének javítása nehezen érhető el egyetlen komponens célzott befolyásolásával, amit az ilyen megközelítések klinikai translációjának kudarca is alátámaszt. A korábban ismertetett tudományos háttér alapján kutatócsoportunk célja az volt, hogy egy endogén eredetű, többféle receptortípuson keresztül pleiotróp hatásokat kiváltani képes molekula, az N,N-dimetiltriptamin (DMT) citoprotektív hatásait iszkémia–reperfúzió körülményei között vizsgálja.

Célunk annak felmérése volt, hogy a reperfúzió időpontjától indított DMT-kezelés neuroprotektív hatást fejt-e ki a posztisztkémiás agyban, és amennyiben igen, ez a védelem hogyan függ össze a vér–agy gát integritásával, a stroke-hoz társuló cerebrális ödéma mértékével, valamint a neuroinflammáció – beleértve a mikroglia-aktivációt és a perifériás immunválaszokat – modulációjával. További célkitűzésünk volt a DMT neurorestoratív potenciáljának vizsgálata stroke-ot követően, amely klinikai szempontból a hosszú távú felépülés és a terápiás relevancia kulcsfontosságú meghatározója.

Az in vivo állatkísérletek mellett egy in vitro, a vér–agy gátat modellező, három sejttypusból álló ko-kultúras rendszert is alkalmaztunk (endotélsejtek, gliasejtek és periciták), hogy részletesebben feltárjuk a BBB-integritás védelme és a sejt túlélés mögöttes mechanizmusait. Ennek keretében iszkémiás körülmények között az endotélsejtek transzkriptómájára gyakorolt DMT-hatást is megvizsgáltuk.

Tekintettel arra, hogy a DMT több receptorrendszerrel is kölcsönhatásba lép, fontos célkitűzés volt annak meghatározása, hogy mely hatások tulajdoníthatók a szigma-1 receptor aktivációjának, illetve melyek szigma-1-függetlenek.

### 3. Módszerek



**In vivo modell és kezelési protokoll:** Felnőtt hím Wistar patkányokban ( $280 \pm 20$  g) 60 perces tranzienst a. cerebri media occlusiót (tMCAO) idéztünk elő izoflurán anesztéziában. A filament pozicionálását transzkraniális lézer-Doppler áramlásméréssel

ellenőriztük; csak a legalább 40%-os perfúziócsökkenést mutató állatokat vontuk be, majd randomizáltuk a csoportokba. A kezelési csoportok a következők voltak: DMT-kezelés nélküli kontrollcsoport, DMT-kezelt csoport, valamint DMT + szelektív S1R-antagonista (BD1063) kezelt csoport a szigma-1 receptor szerepének vizsgálatára. A kezelést közvetlenül a reperfúzió előtt kezdtük: DMT-ből 1 mg/ttkg intraperitoneális bolust adtunk, majd 24 órán át 2 mg/ttkg/óra sebességgel folyamatos intraperitoneális infúziót biztosítottunk ozmotikus pumpával. Az S1R-antagonista karban a BD1063-at 2 mg/ttkg/24 óra sebességgel adtuk külön ozmotikus pumpából. Bizonyos biomarker- és PBMC-vizsgálatokhoz sham-operált csoportokat is alkalmaztunk.

### **In vivo mérések:**

**Lézióméret és ödéma:** ödémakorrigált lézióvolumen meghatározása Nissl-festésen, valamint 24 órás T2-súlyozott MRI alapján.

**A BBB-károsodás kvantitatív értékelése:** a reperfúziót követő 23. órában intravénás FITC-albumint adtunk, amelyet 1 órás keringési idő követett; a FITC-albumin extravazáció mértékét agyszövetben és liquorban vizsgáltuk. Emellett szérumban claudin-5, GFAP és MMP-9 meghatározást végeztünk.

**Apoptózis mérése:** cortex- és szérumban APAF-1 meghatározása.

**Immunhisztokémia:** S1R, MAP-2, IBA1, CLDN5, GFAP és AQP4 jelölések.

**Immunválasz mérése:** mikroglia-morfológia és aktiváció kvantitatív elemzése (ramifikációs/fraktál paraméterek); PBMC-aktiváció értékelése gyulladási citokinek génexpressziós vizsgálatával;

továbbá szérums- és peri-infarct cortex gyulladáshos citokin- és kemokin-koncentrációk mennyiségi meghatározása.

**Funkcionális regeneráció és neuroplaszticitás:** hosszú távú motoros funkcionális kimenetel értékelése lépcsőtesztrel 30 napos obszervációs periódusban; kortikális és szérums BDNF meghatározása.

**In vitro modell és mérések:** Primer patkány agyi endotélsejteket, pericitákat és gliasejteket tenyésztettünk mono- és ko-kultúrákban. A vér-agy gát funkciójának vizsgálatához tripla ko-kultúras rendszert alkalmaztunk, majd 6 óras oxigén-glükóz megvonást követően 24 óras reoxigenizációt végeztünk (OGDR). A DMT hatását az ischaemia-reperfúziós károsodás modelljében az egyes sejtípusokon külön-külön is teszteltük. A barrier-funkciót több módszerrel értékeltük: impedancia-alapú sejtindex (cell index) meghatározás, TEER-mérés, valamint permeabilitási vizsgálatok (nátrium-fluoreszcein és Evans blue-albumin). A sejtviabilitást MTT-tesztrel vizsgáltuk; CLDN5, GFAP és IBA1 immunfestéseket végeztünk. Az endotélsejtek transzkriptomváltzásait endotél-specifikus MACE-seq (3' RNA-szekvenálás) módszerrel elemeztük.

## 4. Eredmények

**Lézióméret és ödéma:** A DMT-kezelés szignifikánsan csökkentette az infarktusvolument és az ödémát a Nissl-festett metszeteken ( $p = 0,0327$ , illetve  $p = 0,0135$ ). MRI-vel 24 óránál a T2-súlyozott lézióvolumen a DMT-csoportban  $135,1 \pm 19,0 \text{ mm}^3$  volt, szemben a kontroll  $204,8 \pm 24,5 \text{ mm}^3$ -ével ( $p = 0,0373$ ;  $n = 10/\text{csoport}$ ). A DMT + BD1063 csoport lézióvolumene  $208,1 \pm 22,6 \text{ mm}^3$  volt, amely szignifikánsan nagyobb a DMT-monoterápiához képest ( $p = 0,0238$ ), és nem különbözött a kontrolltól ( $p = 0,9222$ ). Ez arra utal, hogy a lézióméretre gyakorolt neuroprotektív hatás döntően S1R-függő.

**BBB permeabilitás (in vivo):** A DMT mérsékelte a FITC-albumin extravazációt az agyparenchymába ( $p = 0,0093$ ), és csökkentette a FITC-albumin liquor-koncentrációját ( $p = 0,0454$ ). A DMT + BD1063 társkezelés az agyszöveti extravazációt továbbra is csökkentette, míg a liquorban nem mutatkozott szignifikáns különbség a stroke kontrollhoz képest ( $p = 0,3821$ ), ami részben S1R-függő, részben attól független BBB-védő komponensekre utal.

**In vitro BBB-gátfunkció és sejtvitalitás:** Az OGDR jelentősen rontotta a gátintegritást: a TEER csökkent, a fluoreszcein paracelluláris permeabilitás  $\sim 2,4$ -szeresére, az albumin transzcelluláris permeabilitás  $\sim 2,5$ -szeresére nőtt. DMT hatására az albumin permeabilitás szignifikánsan mérséklődött, míg a TEER és fluoreszcein permeabilitás változásait a kezelés nem módosította érdemben, ami a transzcelluláris útvonal domináns befolyásolására utal. MTT-teszttel a DMT javította az endotél sejtek túlélését OGDR után, pericitákban azonban nem mutatkozott hasonló protekció.

**BBB-struktúra, ödéma és NVU-markerek:** Ischaemia hatására az endothel sejtek közötti tight junction struktúrák károsodtak, CLDN5 jelintenzitás csökkent, és az asztroglia AQP4 aktivációja fokozódott, eloszlása megváltozott. DMT-kezelés mellett a CLDN5 integritás

kevésbé sérült, és az AQP4 intenzitás illetve redisztribúció mérséklődött. Szérumban a DMT csökkentette több a vér-agy gát sérülés mértékével korreláló marker (CLDN5, GFAP, MMP9) szintjét; egyes paraméterek antagonistá mellett is fennmaradtak, mások (pl. GFAP-csökkenés, AQP4/CLDN5 immunreaktivitás) BD1063-mal gátolhatóak voltak, ami vegyes (S1R-függő és S1R-független) mechanizmusokat jelez.

**Neuroinflammáció és immunválasz:** A DMT-kezelés in vivo csökkentette a proinflammatorikus citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  és IL-6) termelődését. In vitro modellekben, az agyszövetben valamint a perifériás vérben is a proinflammatorikus citokintermelődés mérséklődését észleltük DMT-hatásra. Ezek a hatások BD1063-mal részben gátolhatóak voltak, ami S1R-függőségre utal. A perifériás mononukleáris sejtek aktivációja szintén mérséklődött DMT-kezelést követően, amit a gyulladáshoz citokinek mRNS-szintű csökkent expressziója is alátámasztott. A központi idegrendszer rezidens immunsejtjei, a mikroglia-sejtek, stroke hatására jellegzetes morfológiai változásokon mennek keresztül. E változások kvantitatív elemzése alapján azt találtuk, hogy DMT-kezelés mellett a mikroglia-aktiváció a kontrollcsoportéhoz képest mérséklődött.

**Apoptózis:** DMT-kezelés mellett az APAF-1 kéregbeli expressziója és a szérumban APAF-1 fehérjeszintje is csökkent, ami az apoptotikus jelátvitel mérséklődésére utal.

**Neuroplaszticitás és funkcionális kimenetel:** A DMT-kezelés a 30 napos utánkövetség során szignifikánsan javította a bal elülső végtag finommotorikáját a staircase-tesztben. A teljesítménykülönbség már a 4. posztoperatív napon megjelent ( $p = 0,0325$ ), és a 30. napra kifejezettebbé vált ( $p = 0,0084$ ). A funkcionális javulást az agykérgi BDNF mRNS-szint és a szérumban BDNF fehérjeszint emelkedése kísérte; ez a hatás az S1R-antagonista alkalmazása mellett nagyrészt gátolható volt, ami S1R-függő neurotróf válaszra utal.

## 5. Következtetések

In vivo és in vitro eredményeink alapján megállapítható, hogy a DMT a stroke reperfüziós fázisban alkalmazva több, egymással összefüggő végponton kedvező hatást fejt ki:

- A reperfüzió kezdetén indított, 24 órán át fenntartott DMT-kezelés patkány tMCAO modellben csökkenti az infarktus- és ödémavolument.
- Mérsékli a vér–agy gát károsodását, amit a csökkent in vivo és in vitro permeabilitás jelez.
- Csillapítja a neuroinflammációt és a perifériás immunválaszt, amit a mikroglia, illetve a perifériás mononukleáris sejtek aktivációjának csökkenése támaszt alá.
- Fokozza a neuroplaszticitást: javítja a 30 napos funkcionális kimenetelt, amelyet a BDNF kortikális és perifériás szintjének emelkedése kísér.
- Részben S1R-függő, részben S1R-független mechanizmusokon keresztül fejt ki hatásait: S1R-függő többek között a lézióméret-csökkenés, valamint több gyulladásos és neurotróf végpont, míg bizonyos endotél-transzkriptom- és keringő biomarkerváltozások S1R-független útvonalakat valószínűsítene; mindez a DMT multireceptoros profiljával és a neurovaszkuláris egység integrált válaszával magyarázható.

Endogén jellegéből és az agyi mikrokörnyezethez mutatott magas affinitásából adódóan a DMT ígéretes kiegészítő terápiás jelölt lehet a standard reperfüziós kezelések mellett.

## 6. A jelölt publikációinak jegyzéke

### A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

- Nardai S, Laszlo M, Szabo A, Alpar A, Hanics J, Zahola P, et al. N,N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Exp Neurol.* 2020;327:113245.
- László MJ, Vigh JP, Kocsis AE, Porkoláb G, Hoyk Z, Polgár T, et al. N,N-dimethyltryptamine mitigates experimental stroke by stabilizing the blood-brain barrier and reducing neuroinflammation. *Sci Adv.* 2025;11(33):eadx5958.

### Egyéb publikációk

- László JM, Hortobágyi T. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Vasc Dis Ther.* 2017;2(4):1-25. doi:10.15761/VDT.1000130.
- Zamodics M, Babity M, Schay G, Bucsko-Varga A, Kovacs E, Horvath M, et al. Investigation of body composition and cardiac sports adaptation in elite water polo players. *Sports (Basel).* 2025;13(6).
- Reichl JJ, Hamid KA, Burkard T, Vischer AS, Guzman C, Dudek D, et al. PPG-based smartphone application vs usual care for atrial fibrillation screening: A European multicenter randomized trial. *Heart Rhythm.* 2025 Dec;22(12):e1155-e1162. doi:10.1016/j.hrthm.2025.07.060. Epub 2025 Sep 16. PMID:40769446.