https://doi.org/10.63356/stes.med.2026.004 УДК 613.86:[582.991.15:616.34-006

STRUKTURNE MODIFIKACIJE PSIHODELIKA U CILJU RAZVOJA NEHALUCINOGENIH ANALOGA SA ANTIDEPRESIVNIM POTENCIJALOM

Autor: HELENA KUZMANOVIĆ
e-mail: helenakuzmanovic03@gmail.com
Mentor: prof. dr Nataša Milić
Katedra za farmaciju
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Konvencionalni antidepresivi (SSRI, SNRI), iako efikasni u liječenju klasičnog oblika depresije, pokazuju ograničenja u pogledu sporog nastupa djelovanja i nedovoljne efikasnosti kod pacijenata oboljelih od depresije otporne na terapiju (TRD). Klasični psihodelici ispoljavaju brz i dugotrajan efekat stimulišući neuroplastičnost preko 5-HT2A receptora. Ipak, njihova primjena je ograničena izraženim halucinogenim efektima.

Cilj: Pregled i sistematizacija savremenih naučnih saznanja o mehanizmima djelovanja klasičnih psihodelika, kao i analiza strategija strukturnih modifikacija usmjerenih ka razvoju nehalucinogenih analoga sa potencijalnim antidepresivnim djelovanjem i poboljšanim bezbjednosnim profilom.

Materijal i metode: Izvršena je pretraga naučnih baza podataka – PubMed, MEDLINE i Google Scholar za period od 2016. do 2026. godine primjenom ključnih riječi. Analizirani su naučni radovi koji proučavaju psihodelike, neuroplastičnost, 5-HT2A receptore i strukturne modifikacije.

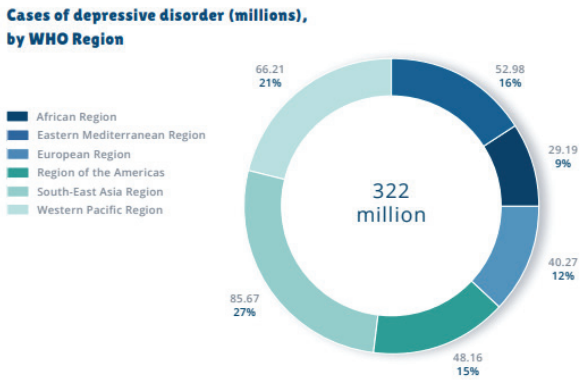
Rezultati: Određenim strukturnim modifikacijama sintetisani su analozi sa smanjenim ili potpuno eliminisanim halucinogenim potencijalom uz očuvanu stimulaciju neuroplastičnosti i ekspresije BDNF-a. Kod triptamina, uvođenjem glomazne supstitucije na psilocin sintetisan je analog AAZ-A-154. U ergolinskoj klasi, bromovan je LSD na C2 položaju i time sintetisan BOL-148 (2-bromo-LSD). Kod feniletilamina, modifikacijom 25C-NBOMe (uvođenjem cijano grupe i hidroksilacijom) razvijen je analog 25CN-NBOH. Kod ibogainskih alkaloida pojednostavljen je skelet i pomjerena metoksi grupa čime je sintetisan tabernanthalog (TBG) čime su eliminisani halucinogeni efekti i kardiotoksičnost.

Zaključak: Dizajn i strukturna modifikacija klasičnih psihodelika omogućavaju uspješno razdvajanje antidepresivnog od halucinogenog efekta. Novosintetisani nehalucinogeni psihoplastogeni predstavljaju izuzetno perspektivnu klasu budućih terapeutika koji bi mogli omogućiti bezbjedniju, jednostavniju i šire dostupnu primjenu u liječenju depresivnih poremećaja.

Ključne riječi: depresija; psihoplastogeni; 5-HT2A receptori; strukturna modifikacija; nehalucinogeni psihoplastogeni; neuroplastičnost; antidepresivni efekat; halucinacije

UVOD

Depresija predstavlja jedan od najznačajnijih i najsloženijih zdravstvenih izazova savremenog društva. Karakterišu je trajno sniženo raspoloženje, gubitak interesovanja i zadovoljstva, smanjena energija, kao i poremećaji sna, apetita i kognitivnih funkcija. U težim slučajevima može značajno narušiti kvalitet života i biti povezana sa povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja.



Slika br. 1. Ukupan broj oboljelih od depresije u svijetu (u milionima) i procentualni udjeli po regionima (World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: WHO)

U terapiji depresivnih poremećaja danas se najčešće primjenjuju selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI). Iako predstavljaju značajan napredak u liječenju depresije, njihova efikasnost je ograničena sporim nastupom terapijskog efekta, potrebom za dugotrajnom primjenom i pojavom neželjenih dejstava. [1] Pored toga, značajan broj pacijenata, naročito oboljelih od depresije rezistentne na terapiju (engl. *treatment-resistant depression*, TRD), ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor. [2]

Klasični antidepresivi primarno djeluju modulacijom monoaminskog sistema, ali se njihovi puni terapijski efekti ne objašnjavaju samo povećanjem koncentracije neurotransmitera. Smatra se da dugotrajna primjena dovodi do složenijih adaptivnih promjena u centralnom nervnom sistemu, uključujući regulaciju faktora neuroplastičnosti, sinaptičku remodelaciju i obnovu funkcionalne povezanosti neuronskih mreža povezanih sa regulacijom raspoloženja. Ovi procesi zahtijevaju vrijeme, što predstavlja jedan od glavnih nedostataka tradicionalne antidepresivne terapije.

Zbog ograničenja postojećih terapijskih pristupa, posljednjih godina intenzivno se istražuju novi modaliteti liječenja depresije, među kojima posebno mjesto zauzimaju psihodelici. Psihodelici predstavljaju grupu psihoaktivnih supstanci koje primarno djeluju preko serotonergičkog sistema, naročito putem receptora 5-HT_2A, izazivajući promjene percepcije, kognitivnih procesa i emocionalnog doživljaja. [3]

Rezultati brojnih pretkliničkih i kliničkih istraživanja ukazuju na potencijal pojedinih psihodelika, kao što su psilocibin i lizerginska dietilamidna kiselina (LSD), u liječenju depresivnih poremećaja. Njihova posebna vrijednost ogleda se u brzom nastupu djelovanja i dugotrajnom terapijskom efektu nakon ograničenog broja primjena [4–6]. Ovakav efekat povezuje se sa njihovim svojstvom psihoplastogena, odnosno sposobnošću da podstaknu procese neuroplastičnosti, uključujući povećanje sinaptogeneze i funkcionalnu reorganizaciju neuronskih mreža [7,8].

Ipak, primjena klasičnih psihodelika u terapijske svrhe ograničena je pojavom izraženih subjektivnih efekata, uključujući promjene percepcije i halucinacije. Ovakva svojstva zahtijevaju strogo kontrolisane terapijske uslove i nadzor zdravstvenih radnika, što predstavlja značajno ograničenje njihove šire kliničke primjene [9,10].

Zbog toga se savremena istraživanja usmjeravaju ka razvoju novih molekula koji bi zadržali antidepresivni i neuroplastični potencijal psihodelika, ali bez izazivanja halucinogenog iskustva. Jedna od strategija jeste strukturna modifikacija postojećih psihodeličkih

molekula, kojom se mijenja njihova interakcija sa serotonergičkim receptorima i signalnim putevima uključenim u terapijski i psihodelički efekat [9].

Dobijeni analozi, poznati kao **nehalucinogeni psihoplastogeni**, predstavljaju novu generaciju potencijalnih antidepresiva. Njihov razvoj zasniva se na pretpostavci da je moguće selektivno aktivirati molekularne mehanizme odgovorne za neuroplastičnost i antidepresivno djelovanje, uz istovremeno smanjenje ili odsustvo halucinogenih efekata [11].

CILJ RADA

Cilj ovog rada je pregled i sistematizacija savremenih naučnih saznanja o mehanizmima djelovanja klasičnih psihodelika, kao i analiza strategija strukturnih modifikacija usmjerenih ka razvoju nehalucinogenih analoga sa potencijalnim antidepresivnim djelovanjem i poboljšanim bezbjednosnim profilom.

MATERIJAL I METODE

Za izradu rada izvršena je pretraga elektronskih baza podataka PubMed, MEDLINE i Google Scholar. Korišćene su ključne riječi na engleskom i maternjem jeziku, uključujući: *depression, antidepressants, psychedelics, non-hallucinogenic psychedelics, psychoplastogens, 5-HT_{2_A} receptor, neuroplasticity, antidepressant activity, structural modification*.

Analizirani su originalni naučni radovi, pregledni članci i kliničke studije objavljene u periodu od 2016. do 2026. godine. Uključene su studije koje su ispitivale mehanizme djelovanja klasičnih psihodelika, razvoj nehalucinogenih analoga, procese neuroplastičnosti i potencijalnu primjenu psihoplastogena u liječenju depresije. Isključene su studije usmjerene prvenstveno na zloupotrebu psihodelika, trovanja, radovi bez dostupnih relevantnih podataka i publikacije koje nisu prošle proces recenzije.

REZULTATI I DISKUSIJA

1. OPŠTE

Depresija otporna na terapiju (engl. treatment-resistant depression, TRD) predstavlja teži oblik depresivnog poremećaja koji se dijagnostikuje kada se nakon primjene najmanje dva antidepresiva različitih farmakoloških grupa, u adekvatnim dozama i tokom odgovarajućeg vremenskog perioda (6–8 sedmica), ne postigne zadovoljavajući terapijski odgovor [1]. Klinička slika TRD slična je tipičnoj depresiji, ali je karakterišu dugotrajnije depresivne epizode, izraženiji intenzitet simptoma, visok stepen anksioznosti i povećan rizik od suicidalnog ponašanja.

Savremena istraživanja pokazuju da depresija nije isključivo posljedica poremećaja monoaminske neurotransmisije, već je povezana i sa promjenama u neuroplastičnosti, smanjenjem sinaptičke gustine i poremećajem funkcionalne povezanosti neuronskih mreža odgovornih za regulaciju raspoloženja. Kod pacijenata sa TRD ove promjene su često izraženije, zbog čega terapijski odgovor na konvencionalne antidepresive može biti spor ili potpuno izostati. Iz tog razloga raste interesovanje za lijekove koji mogu brzo pokrenuti procese neuroplastičnosti i obnovu funkcionalnih neuronskih veza, kakvu su sposobnost pokazali klasični psihodelici [7,11].

Neuroplastičnost predstavlja sposobnost nervnog sistema da mijenja svoju strukturu i funkciju kao odgovor na spoljašnje ili unutrašnje stimuluse. Ovaj proces obuhvata stvaranje novih sinapsi, remodelovanje postojećih neuronskih mreža i prilagođavanje neuronskih

veza novim funkcionalnim zahtjevima. Hronični stres i dugotrajno povišeni nivoi kortizola dovode do smanjene ekspresije moždanog neurotrofnog faktora (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), koji ima ključnu ulogu u preživljavanju neurona, sinaptičkoj plastičnosti i održavanju normalne funkcije centralnog nervnog sistema. Posljedica ovih promjena jeste narušena neuroplastičnost, koja se smatra jednim od važnih mehanizama u nastanku i održavanju depresivnih poremećaja [2].

Psihodelici predstavljaju grupu psihoaktivnih supstanci koje prvenstveno djeluju kao agonisti serotoninskih 5-HT_{2A} receptora. Naziv potiče od grčkih riječi *psyche* (duša, um) i *deloun* (otkriti, učiniti vidljivim), a odnosi se na sposobnost ovih supstanci da mijenjaju percepciju, emocionalni doživljaj i kognitivne procese [12,13]. Njihovo dejstvo karakterišu promjene percepcije vremena i prostora, intenzivnije senzorne percepcije i pojava halucinacija, zbog čega se ubrajaju u serotonergičke halucinogene.

Posljednjih godina klasični psihodelici privukli su veliku pažnju kao potencijalni lijekovi za liječenje depresije, naročito depresije otporne na terapiju. Za razliku od konvencionalnih antidepresiva, kod kojih je za postizanje terapijskog efekta često potrebno više sedmica, psihodelici mogu izazvati brzo i dugotrajno poboljšanje simptoma nakon jedne ili nekoliko primjena. Ovakav efekat povezuje se sa njihovom sposobnošću da podstaknu procese neuroplastičnosti, uključujući povećanje sinaptogeneze i funkcionalnu reorganizaciju neuronskih mreža [7,11].

Međutim, uprkos značajnom terapijskom potencijalu, klinička primjena klasičnih psihodelika ograničena je izraženim halucinogenim efektima, zbog kojih je terapiju neophodno sprovoditi u strogo kontrolisanim uslovima uz nadzor stručnog medicinskog osoblja. Zbog toga su savremena istraživanja usmjerena ka razvoju novih analoga koji će zadržati sposobnost podsticanja neuroplastičnosti i antidepresivnog djelovanja, uz istovremeno smanjenje ili eliminaciju halucinogenih efekata. Upravo razvoj ovakvih **nehalucinogenih psihoplastogena** predstavlja jedan od najperspektivnijih pravaca savremene medicinske hemije [3,9].

Tabela br. 1. Prednosti i ograničenja klasičnih psihodelika u liječenju depresije

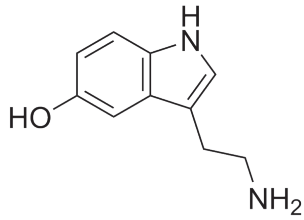
PREDNOSTI	**OGRANIČENJA**
Brz nastup antidepresivnog dejstva – terapijski efekat može se javiti već nekoliko sati nakon jedne primjene.	**Halucinogeni efekti** – izražene promjene percepcije, mišljenja i emocionalnog doživljaja zahtijevaju primjenu u kontrolisanim uslovima.
Dugotrajan terapijski efekat – poboljšanje simptoma može trajati sedmicama ili mjesecima nakon jedne ili nekoliko primjena.	**Potreba za stručnim nadzorom** – terapija zahtijeva prisustvo obučenog medicinskog osoblja i odgovarajuće kliničko okruženje, što povećava troškove liječenja.
Podsticanje neuroplastičnosti – povećavaju ekspresiju BDNF-a i stimulišu sinaptičku plastičnost i funkcionalnu reorganizaciju neuronskih mreža.	**Ograničena primjena kod određenih pacijenata** – kontraindikovani su ili zahtijevaju poseban oprez kod osoba sa psihozama, shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem zbog mogućnosti pogoršanja psihotičnih ili maničnih simptoma.

Analiza podataka prikazanih u Tabeli br. 1 pokazuje da klasični psihodelici posjeduju značajan terapijski potencijal, prvenstveno zahvaljujući brzom nastupu antidepresivnog dejstva, dugotrajnom terapijskom efektu i sposobnosti podsticanja neuroplastičnosti. Međutim, njihovu širu kliničku primjenu ograničavaju izraženi halucinogeni efekti, potreba za primjenom u kontrolisanim uslovima i kontraindikacije kod pojedinih grupa pacijenata. Upravo ova ograničenja predstavljaju osnovni razlog za razvoj novih nehalucinogenih psihoplastogena sa povoljnijim bezbjednosnim profilom.

2. SEROTONINSKI SISTEM

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je jedan od najvažnijih neurotransmitera centralnog nervnog sistema koji učestvuje u regulaciji raspoloženja, emocija, sna, apetita, učenja i kognitivnih funkcija. Svoje efekte ostvaruje vezivanjem za serotoninske receptore, kojih je do danas identifikovano sedam glavnih familija (5-HT_1 – 5-HT_7) sa najmanje 14 podtipova receptora [3].

Za farmakološko dejstvo psihodelika najznačajniji su receptori familije 5-HT_2, naročito podtipovi 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Aktivacija 5-HT_{2A} receptora smatra se ključnim molekularnim događajem odgovornim za psihodelične efekte, ali istovremeno učestvuje i u signalnim putevima koji regulišu neuroplastičnost i antidepresivno dejstvo. Zbog toga 5-HT_{2A} receptor predstavlja jednu od najznačajnijih terapijskih meta u razvoju novih psihoplastogena [3].



Slika br. 2. Struktura serotonina (5-hidroksitriptamina, 5-HT)

3. HALUCINACIJE – NASTANAK I KLINIČKA SLIKA

Klasični psihodelici svoje dejstvo ostvaruju prvenstveno vezivanjem za 5-HT_{2A} receptore u kori velikog mozga. Aktivacija ovih receptora dovodi do pokretanja više unutarćelijskih signalnih puteva, među kojima je najznačajniji Gq/PLC/IP_3/DAG signalni put. Aktivacijom fosfolipaze C nastaju sekundarni glasnici inozitol-trifosfat (IP3) i diacilglicerol (DAG), koji povećavaju koncentraciju intracelularnog kalcijuma i aktiviraju protein kinazu C. Ove promjene dovode do povećane ekscitabilnosti neurona i modulacije glutamatergičke neurotransmisije [14,15].

Savremena istraživanja pokazuju da psihodelici izazivaju složene promjene u funkcionalnoj povezanosti različitih moždanih regija, posebno kortikalnih mreža odgovornih za obradu senzornih informacija, pažnju i samopercepciju. Kao posljedica promijenjene integracije ovih signala nastaju karakteristične promjene percepcije, mišljenja i svijesti koje predstavljaju osnovu psihodeličnog iskustva [16].

Klinička manifestacija psihodeličnog dejstva razlikuje se među pojedincima i zavisi od primijenjene supstance, doze, psihičkog stanja pacijenta i okruženja u kojem se lijek primjenjuje. Najčešće se ispoljavaju promjene percepcije vremena i prostora, intenzivniji doživljaj boja i zvukova, izmijenjena emocionalna stanja i promjene u obrascima mišljenja. Mogu se javiti i vegetativni simptomi, uključujući midrijazu, tahikardiju, povišen arterijski pritisak, znojenje i mučninu [12,13].

Kod predisponiranih osoba psihodelici mogu izazvati ozbiljne neželjene psihijatrijske reakcije ili pogoršati postojeće psihotične poremećaje, zbog čega njihova primjena zahtijeva pažljiv odabir pacijenata i sprovođenje terapije u kontrolisanim uslovima [13].

4. STRUKTURNA MODIFIKACIJA PSIHODELIKA

Savremena medicinska hemija usmjerena je ka razvoju novih analoga klasičnih psihodelika koji će zadržati sposobnost podsticanja neuroplastičnosti i antidepresivnog dejstva,

uz istovremeno smanjenje ili eliminaciju halucinogenih efekata. Prema hemijskoj strukturi, psihodelici se najčešće dijele u tri glavne grupe: triptamine, ergoline i feniletilamine [3]. Strukturnim modifikacijama njihovih molekula moguće je promijeniti način interakcije sa 5-HT_{2A} receptorom i uticati na aktivaciju pojedinih signalnih puteva, čime se otvara mogućnost razvoja novih nehalucinogenih psihoplastogena [8,11].

4.1. Funkcionalna selektivnost (*biased agonism)*

Jedan od najznačajnijih koncepata savremene farmakologije receptora jeste **funkcionalna selektivnost (engl. *biased agonism*)**. Ovaj fenomen podrazumijeva da različiti ligandi, iako se vezuju za isti receptor, mogu stabilizovati različite konformacije receptora i time selektivno aktivirati pojedine signalne puteve [18].

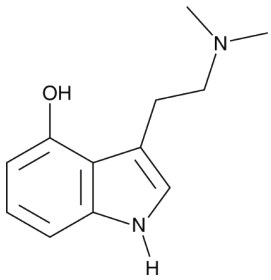
Kod 5-HT_{2A} receptora najviše su proučavani Gq-zavisni i β-arrestinski signalni putevi. Smatra se da različiti obrasci njihove aktivacije mogu doprinositi razlikama između terapijskih i psihodeličnih efekata pojedinih liganada, iako tačni molekularni mehanizmi još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni [18,19]. Beta arestini predstavljaju regulatorne proteine koji učestvuju u desenzitizaciji receptora, njihovoj internalizaciji i pokretanju alternativnih signalnih puteva. Nakon aktivacije receptora mogu se vezati za njegov intracelularni dio i usmjeriti signalizaciju ka putevima različitim od klasične G-proteinske signalizacije [14,18].

Na osnovu ovih saznanja razvijena je strategija racionalnog dizajna novih psihodelika čiji je cilj sinteza molekula koji će selektivno aktivirati signalne puteve povezane sa neuroplastičnošću, uz istovremeno smanjenje aktivacije puteva za koje se smatra da doprinose nastanku psihodeličnih efekata. Ovakav pristup predstavlja osnovu razvoja **nehalucinogenih psihoplastogena** sa povoljnijim bezbjednosnim profilom [9].

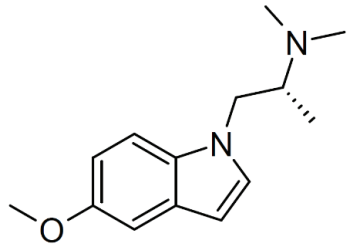
4.2. Strukturna modifikacija psihodelika triptaminske klase

Triptamini predstavljaju najjednostavniju strukturnu grupu psihodelika. Karakteriše ih indolni prsten povezan sa etilaminskim bočnim lancem, a najpoznatiji predstavnici su dimetiltriptamin (DMT), psilocibin i njegov aktivni metabolit psilocin [3,9].

Savremena istraživanja pokazala su da modifikacije bočnog lanca i supstituenata na indolnom jezgru mogu značajno promijeniti način vezivanja ovih jedinjenja za 5-HT_{2A} receptor. Primjenom racionalnog dizajna sintetisan je analog AAZ-A-154, kod kojeg su izvršene strukturne modifikacije usmjerene ka promjeni konformacije liganda i njegove interakcije sa receptorom [19]. Pretklinička ispitivanja pokazala su da AAZ-A-154 zadržava sposobnost podsticanja neuroplastičnosti i ispoljava antidepresivno dejstvo u eksperimentalnim modelima, uz značajno smanjen ili odsutan halucinogeni potencijal. Smatra se da su ovakva svojstva posljedica funkcionalne selektivnosti (biased agonism), odnosno promijenjenog obrasca aktivacije signalnih puteva nakon vezivanja za 5-HT_{2A} receptor [19].



Slika br. 3. Psilocin

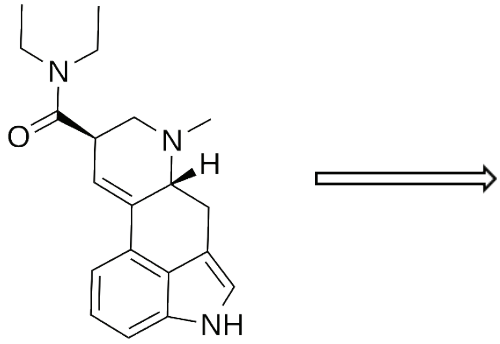


Slika br. 4. AAZ-A-154

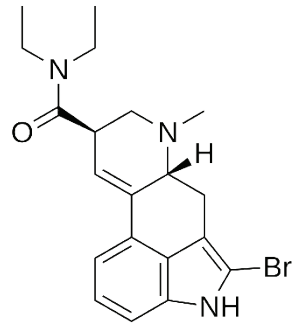
4.3. Strukturna modifikacija psihodelika ergolinske klase

Ergolini predstavljaju kompleksnu grupu tetracikličnih jedinjenja nastalih iz alkaloida gljive *Claviceps purpurea*. Njihov najpoznatiji predstavnik je LSD (dietilamid lizerginske kiseline), jedan od najpotentnijih serotonergičkih psihodelika [3].

Zbog izrazitog afiniteta prema 5-HT_{2A} receptorima, LSD izaziva snažno i dugotrajno psihodelično dejstvo. Zbog toga su razvijeni brojni ergolinski analozi sa ciljem promjene načina interakcije sa receptorom i smanjenja halucinogenog potencijala. Među njima se posebno izdvaja 2-bromo-LSD (BOL-148), kod kojeg uvođenje atoma broma u položaj C2 značajno mijenja farmakološki profil jedinjenja [21,22]. Pretklinička i klinička istraživanja pokazala su da 2-bromo-LSD ne izaziva karakteristične psihodelične efekte, dok istovremeno zadržava dio bioloških aktivnosti povezanih sa aktivacijom serotoninskog sistema. Smatra se da su ove promjene posljedica izmijenjene interakcije sa 5-HT_{2A} receptorom i drugačijeg obrasca signalizacije u odnosu na LSD [21,22].



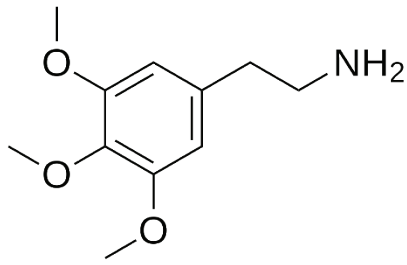
Slika br. 5. LSD (Lisergid)



Slika br. 6. 2-bromo-LSD (BOL-148)

4.4. Strukturna modifikacija psihodelika feniletilaminske klase

Feniletilamini predstavljaju grupu jedinjenja koja sadrže benzenski prsten povezan sa amino grupom preko etilnog lanca. Najpoznatiji prirodni predstavnik ove grupe je meskalin [3].



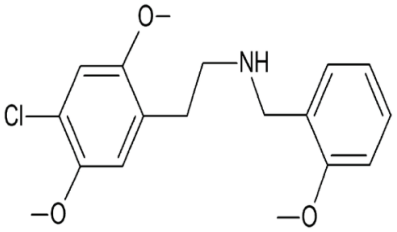
Slika br. 7. Meskalin

Pored efekata na centralni nervni sistem, pojedini feniletilamini mogu ispoljiti izraženije periferne simpatomimetičke efekte, uključujući povećanje srčane frekvencije i arterijskog pritiska [3].

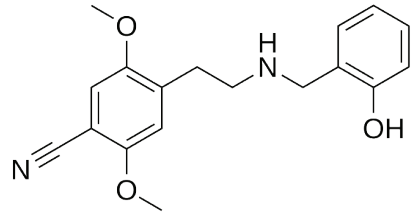
Jedan od proučavanih sintetičkih psihodelika ove grupe jeste 25C-NBOMe, čijom su strukturnom modifikacijom dobijeni novi analozi, među kojima se izdvaja 25CN-NBOH. Zamjena pojedinih supstituenata (umjesto hlora, na lijevi prsten dodata je cijano grupa,

na desnom prstenu, metoksi grupa zamijenjena je hidroksilnom (metil grupa je zamijenjena vodonikovim atomom) na aromatičnim prstenovima) dovela je do promjene načina vezivanja za 5-HT_{2A} receptor i izmijenjenog signalnog profila.

Pretklinička ispitivanja ukazuju da 25CN-NBOH zadržava pojedine farmakološke osobine karakteristične za psihoplastogene, uz značajno smanjen halucinogeni potencijal u poređenju sa polaznim jedinjenjem. [23]



Slika br. 8. 25C-NBOMe



Slika br. 9. 25CN-NB

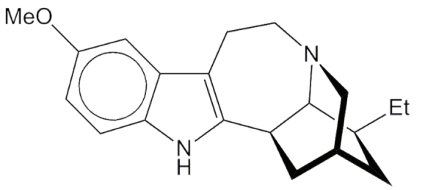
4.5. Sinteza tabernanthaloga (TBG)

Ibogain je prirodni indolni alkaloid poznat po izraženoj sposobnosti podsticanja neuroplastičnosti i potencijalnom antidepresivnom dejstvu. Međutim, njegova klinička primjena ograničena je izraženim halucinogenim efektima i kardiotoksičnošću [25,26].

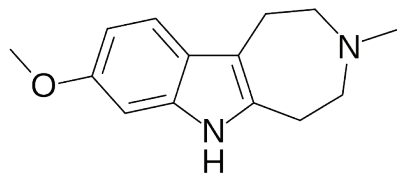
Primjenom racionalnog dizajna izvršene su strukturne modifikacije molekula ibogaina kojima je pojednostavljen njegov policiklični skelet i promijenjen raspored pojedinih funkcionalnih grupa. Kao rezultat ovih modifikacija sintetisan je tabernanthalog (TBG) [25]. Molekul ibogaina je izmijenjen u nekoliko koraka – izoajmalicinski prsten ibogaina koji na sebi nosi i etil grupu je zamijenjen sedmočlanim prstenom koji u sebi ima azot vezan za metil grupu kao što je i metoksi grupa je pomjerena sa položaja C12 ibogaina na položaj C10.

Pretklinička istraživanja pokazala su da TBG zadržava sposobnost podsticanja neuroplastičnosti, povećava ekspresiju BDNF-a i stimuliše sinaptičku reorganizaciju, pri čemu ne ispoljava halucinogeni potencijal niti izraženu kardiotoksičnost karakterističnu za ibogain. Smatra se da ovakav farmakološki profil predstavlja posljedicu izmijenjene interakcije sa serotoninskim receptorima i drugih molekularnih meta uključenih u regulaciju neuroplastičnosti [25,26].

Smatra se da ovaj analog isključuje β-arrestinski put i ne blokira jonske kanale, te su isključene i halucinacije i kardiotoksičnost, dok sa druge strane podstiče oporavak sinapsi i time pokazuje povoljne efekte u liječenju depresije. [1]



Slika br. 10. Ibogain



Slika br. 11. Tabernanthalog (TBG)

Tabela br. 2. Sistematični prikaz polaznih jedinjenja, njihovih modifikacija, nastalih analoga i kliničkih ishoda upotrebe analoga

Klasa jedinjenja	Polazno jedinjenje	Strukturna modifikacija	Nastali analog	Klinički ishod
Triptamini	Psilocin	Uvođenje glomazne fenilne grupe na indolni prsten	AAZ-A-154	Antidepresivni efekat, smanjen halucinogeni efekat
Ergolini	LSD	Uvođenje broma na C2 položaj indolnog prstena	2-bromo-LSD	Izmijenjen signalni profil
Feniletilamini	25C-NBOMe	Uvođenje cijano grupe, promjena aromatičnih supstituenata	25CN-NBOH	Antidepresivni efekat, smanjen halucinogeni efekat
Ibogainski alkaloidi	Ibogain	Pojednostavljenje skeleta – uklanjanje izoajmalicinskog prstena i pomjeranje metoksi grupe sa C12 na C10	Tabernanthalog (TBG)	Antidepresivni efekat, očuvana neuroplastičnost uz bolju bezbjednost

Analiza podataka prikazanih u Tabeli br. 2 pokazuje da su za različite klase psihodelika primijenjene različite strategije strukturne modifikacije polaznih molekula. Dok su kod pojedinih jedinjenja uvedene nove funkcionalne grupe, kod drugih su izvršene promjene u rasporedu supstituenata ili modifikacije osnovnog molekulskog skeleta. Uprkos različitim hemijskim pristupima, zajednički cilj svih modifikacija bio je promjena načina interakcije liganda sa 5-HT_{2A} receptorom i postizanje funkcionalne selektivnosti (*biased agonism*). Ovakve modifikacije omogućile su očuvanje mehanizama povezanih sa neuroplastičnošću i antidepresivnim dejstvom, uz istovremeno značajno smanjenje ili odsustvo halucinogenog potencijala u pretkliničkim ispitivanjima.

ZAKLJUČAK

Rezultati analiziranih istraživanja ukazuju da racionalna strukturna modifikacija klasičnih psihodelika predstavlja jedan od najperspektivnijih pravaca razvoja novih antidepresiva. Prikazani analozi – AAZ-A-154, 2-bromo-LSD (BOL-148), 25CN-NBOH i tabernanthalog (TBG) – pokazuju da se ciljanim izmjenama hemijske strukture može značajno promijeniti farmakološki profil molekula, uz očuvanje psihoplastogenog i antidepresivnog potencijala i poboljšanje bezbjednosnog profila. Iako su za konačnu potvrdu njihove efikasnosti i bezbjednosti neophodna dodatna pretklinička i klinička ispitivanja, dosadašnji rezultati ukazuju da nehalucinogeni psihoplastogeni predstavljaju obećavajuću osnovu za razvoj nove generacije antidepresiva koji bi mogli omogućiti jednostavniju, bezbjedniju i pristupačniju primjenu u kliničkoj praksi.

Na taj način racionalni dizajn i strukturna modifikacija psihodelika predstavljaju savremenu strategiju razvoja molekula kod kojih se nastoji zadržati antidepresivni potencijal, uz istovremeno smanjenje ili eliminaciju halucinogenih efekata, čime se otvaraju nove mogućnosti za efikasnije i bezbjednije liječenje depresivnih poremećaja.

LITERATURA

[1] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder:

a systematic review and network meta-analysis, The Lancet, 2018, 391, 1357–1366, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
[2] Castrén E, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action, Biological Psychiatry, 2021, 90, 128–136, doi: 10.1016/j.biopsych.2021.05.008.
[3] Nichols DE. Psychedelics, Pharmacological Reviews, 2016, 68, 264–355, doi: 10.1124/pr.115.011478.
[4] Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression, New England Journal of Medicine, 2021, 384, 1402–1411, doi: 10.1056/NEJMoa2032994.
[5] Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Jarnall JR, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial, JAMA Psychiatry, 2021, 78, 481–489, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.
[6] Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Murphy-Beiner A, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up, Journal of Psychopharmacology, 2022, 36, 151–158, doi: 10.1177/02698811211073759.
[7] Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity, Cell Reports, 2018, 23, 3170–3182, doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022.
[8] Olson DE. Psychoplastogens: A promising class of therapeutics for analyzing and treating neuropsychiatric diseases, Synapse, 2018, 72, e22057, doi: 10.1002/syn.22057.
[9] Cao D, Yu J, Wang H, Luo Z, Liu X, He L, et al. Structural basis of ketamine and psychedelic action on human 5-HT receptors, Science, 2022, 375, 543–551, doi: 10.1126/science.abl8615.
[10] Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic psychiatry's brave new world, Cell, 2020, 181, 24–28, doi: 10.1016/j.cell.2020.03.020.
[11] Olson DE. Psychedelics and non-hallucinogenic psychoplastogens: Design, mechanisms, and therapeutic potential, Journal of Medicinal Chemistry, 2022, 65, 1631–1649, doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01548.
[12] Knez, S., Sušac, J., Knez, R. i Petranović, D. (2024). Psihoplastogeni: Nova era u liječenju depresivnih poremećaja kroz poticanje neuroplastičnosti. *Medicina Fluminensis*, *60*(2), 142–155.
[13] Galić, M. (2023). Sustavni pregled istraživanja o primjeni psihodelika u liječenju depresije otporne na terapiju [Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet]. Repozitorij Filozofskog fakulteta u Zagrebu
[14] Raymond, J. R., Mukhin, Y. V., Gelasco, A., Turner, J., Collinsworth, G., Gettys, T. W., Grewal, J. S., & Garnovskaya, M. N. (2001). *Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction.* Pharmacology & Therapeutics, 92(2–3), 177–212.
[15] Grotewiel, M. S., & Sanders-Bush, E. (1999). *Differences in agonist-mediated phosphorylation of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor by protein kinase C.* Molecular Pharmacology, 55(4), 722–728.
[16] Aghajanian, G. K., & Marek, G. J. (1999). *Serotonin and hallucinogens.* Neuropsychopharmacology, 21(2), 16S–23S.
[17] Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Kato, A. (2018). *Neural plasticity hypothesis of depression and antidepressant mechanisms.* Neuropsychopharmacology Reports, 42(4), 195–207.
[18] Lefkowitz RJ. Historical review: A turning point in GPCR research: the discovery of beta-arrestins. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004;25(8):419-422. doi: 10.1016/j.tips.2004.06.001.
[19] Schmid CL, Raehal KM, Bohn LM. Agonist-directed signaling of the serotonin 2A receptor: Functional selectivity of psychedelics. *Neuropharmacology*. 2008;55(6):1055–1062. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.04.019.
[20] Dong C, Ly C, Dunlap LE, Tian L, et al. Psychedelic-inspired drug discovery using a sensor for Gq-coupled GPCR activation. *Cell*. 2021;184(10):2779-2792. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.043.
[21] González-Maeso J, Sealfon SC. Agonist-trafficking and mechanisms of action of hallucinogens and non-hallucinogenic 5-HT2A receptor agonists. *Neuroscience*. 2009;162(4):1157-1163. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.016.
[22] Parrish JC, Braden MR, Gundy E, Nichols DE. Differential behavioral responses to 2-bromo-LSD and LSD in rats. *Journal of Psychopharmacology*. 2007;21(3):271-277. doi: 10.1177/0269881107071575.
[23] Hansen M, Phonekeo K, Jensen AA, Kristensen JL. Synthesis and structure-activity relationships of N-benzylphenethylamines as 5-HT2A receptor agonists. *ACS Chemical Neuroscience*. 2014;5(3):243–249. doi: 10.1021/cn400213r.
[24] Jensen AA, Halberstadt AL, Kristensen JL, et al. 25CN-NBOH: A highly potent and selective 5-HT2A receptor agonist with a unique signaling profile. *Biochemical Pharmacology*. 2020;177:113977. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113977.

[25] Alper KR. Ibogaine: a review. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. 2001;56:1-38. doi: 10.1016/S0099-9598(01)56005-2.
[26] Koenig X, Hilber K. The anti-addiction drug ibogaine and the heart: a delicate relation. *Molecules*. 2015;20(2):2208-2228. doi: 10.3390/molecules20022208.

MECHANISMS OF ACTION AND STRUCTURAL MODIFICATIONS OF CLASSIC PSYCHEDELICS IN THE DEVELOPMENT OF NON-HALLUCINOGENIC PSYCHOPLASTOGENS

Author: HELENA KUZMANOVIĆ
E-mail: helenakuzmanovic03@gmail.com
Mentor: Full Prof. Nataša Milić
Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: Conventional antidepressants (SSRIs, SNRIs), although effective in treating classic forms of depression, exhibit limitations regarding slow onset of action and insufficient efficacy in patients suffering from treatment-resistant depression. Classic psychedelics demonstrate rapid and sustained effects by stimulating neuroplasticity via 5-HT_{2A} receptors. However, their application is constrained by pronounced hallucinogenic effects.

Aim: To review and systematize current scientific knowledge on the mechanisms of action of classic psychedelics, as well as to analyze structural modification strategies aimed at developing non-hallucinogenic analogs with potential antidepressant activity and an improved safety profile.

Materials and Methods: A literature search of scientific databases—PubMed, MEDLINE, and Google Scholar—was conducted for the period from 2016 to 2026 using relevant keywords. Scientific papers investigating psychedelics, neuroplasticity, 5-HT_{2A} receptors, and structural modifications were analyzed.

Results: Specific structural modifications yielded analogs with reduced or completely eliminated hallucinogenic potential while preserving the stimulation of neuroplasticity and BDNF expression. Among tryptamines, bulky substitution of psilocin produced the analog AAZ-A-154. In the ergoline class, C2 bromination of LSD generated BOL-148 (2-bromo-LSD). For phenethylamines, modification of 25C-NBOMe (cyano group introduction and hydroxylation) yielded the analog 25CN-NBOH. In ibogaine alkaloids, simplification of the polycyclic skeleton and relocation of the methoxy group yielded tabernanthalog (TBG), successfully eliminating hallucinogenic effects and cardiotoxicity.

Conclusion: Rational design and structural modification of classic psychedelics enable the successful decoupling of antidepressant efficacy from hallucinogenic effects. Newly synthesized non-hallucinogenic psychoplastogens represent a highly promising class of future therapeutics that could enable safer, simpler, and more widely accessible management of depressive disorders.

Keywords: depression; psychoplastogens; 5-$HT2_{A}$ receptors; structural modification; non-hallucinogenic psychoplastogens; neuroplasticity; antidepressant effect; hallucinations