

High five

Psychedelika erregen zusehends das Interesse von Wissenschaft und Medizin. Einige der Stoffe könnten Potenzial für die Behandlung von Depressionen und Angststörungen bergen. Forschende konnten nun mit gentechnischen Methoden fünf halluzinogene Substanzen in Tabakpflanzen herstellen.

Klaus Taschwer

Psychedelische Substanzen werden seit Jahrtausenden von indigenen Kulturen in rituellen Kontexten genutzt, um veränderte Bewusstseinszustände hervorzurufen. Beispiele sind psilocybinhaltige Pilze bei den Azteken oder Ayahuasca im Amazonasraum, ein Pflanzengebräu, das den Wirkstoff DMT durch die Kombination mit MAO-hemmenden Bestandteilen oral wirksam macht. Auch 5-Methoxy-DMT, ein besonders potentes DMT-Derivat, das sich in den Drüsensekreten der Sonora-Wüstenkröte (oder Coloradokröte) findet, fand vermutlich in nordmexikanischen Ritualen Verwendung.

In vergangenen Jahren hat das wissenschaftliche und medizinische Interesse an solchen Psychedelika stark zugenommen: Studien zeigen, dass diese Substanzen die Neuroplastizität fördern und Signalwege beeinflussen, die die Wirkung des Neurotransmitters Serotonin verstärken. Klinisch werden sie derzeit als vielversprechend für die Behandlung von Depressionen, Angststörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen und Suchterkrankungen untersucht. Psilocybin erhielt 2019 in den USA sogar den Status einer „Breakthrough Therapy“ zur Behandlung schwerer Depressionen.

Neue Produktionsmethoden

Mit dem wachsenden therapeutischen Interesse steigt auch der Bedarf an nachhaltigen Produktionsmethoden. Bisher stammen viele dieser Substanzen aus natürlichen Quellen wie Pflanzen, Pilzen oder Tieren. Ihre Gewinnung aus natürlichen Quellen wirft ökologische und ethische Bedenken sowie Herausforderungen bei der Skalierung auf: Es kann zu Belastungen von Ökosystemen durch Übernutzung kommen sowie zu Lebensraumverlust. Synthetische Versionen dieser Psychedelika erfordern wiederum aufwendige Verarbeitungsprozesse und können zu unerwünschten Nebenprodukten führen.

Aber wie ließen sich die Wirkstoffe, die zu den sogenannten Tryptamin-Psychedelika gehören, sonst herstellen? Seit Jahrzehnten untersuchen Wissenschaftler, wie Pflanzen und andere Organismen Halluzinogene synthetisieren. Ein Team chinesischer Chemiker konnte 2022 den vollständigen biochemischen Prozess, durch den in Kokabältern Ko-

kain produziert wird, mittels Gentechnik in einer Tabakpflanze reproduzieren, was die Herstellung der Droge deutlich einfacher machte. Die Forschenden hatten damals natürlich rein wissenschaftliche Anwendungsmöglichkeiten vor Augen.

Tabak mit Nebenwirkungen

In jüngerer Zeit konnten außerdem die vollständigen Biosynthesewege von Psilocybin oder von psychoaktiven Bestandteilen des Peyote-Kaktus aufgeklärt werden. Nun ist ein internationales Team um den Pflanzenbiologen Asaph Aharoni und Paula Berman, Biochemikerin in Aharonis Labor am Weizmann-Institut für Wissenschaften in Rehovot, Israel, ein weiterer Durchbruch gelungen: Die Forschenden konnten zum einen den Herstellungsprozess von N,N-Dimethyltryptamin (DMT) in Tabakpflanzen detailliert

nachvollziehen und zudem vier weitere tryptaminbasierte Substanzen in die Pflanzen einbauen, wie sie im Fachblatt *Science Advances* berichtet.

Im ersten Schritt analysierte die Forschungsgruppe um Aharoni und Berman Pflanzen mit besonders hohem DMT-Gehalt, darunter *Psychotria viridis* und *Acacia acuminata*, um die beteiligten Gene zu identifizieren. Mithilfe von RNA-Analysen konnte sie zwei entscheidende Gene ausmachen, die für Enzyme im Syntheseweg verantwortlich sind. Diese Gene wurden anschließend in Tabakpflanzen eingebracht. Das Ergebnis: Die modifizierten Pflanzen produzierten tatsächlich DMT. Ein entscheidender Vorteil des Tabaks liegt darin, dass er große Mengen der Aminosäure Tryptophan bildet, die als Ausgangsstoff für die Synthese dient. Aufbauend auf diesem Erfolg gelang es dem Team, die Pflanz-

zen auch zur Produktion weiterer tryptaminbasierter Substanzen zu bringen, darunter Psilocybin sowie Bufotenin und 5-Methoxy-DMT. Die anfänglich geringen Ausbeuten von 5-Methoxy-DMT konnten mithilfe der KI-Software AlphaFold3 deutlich gesteigert werden: Durch gezielte Veränderungen an einem Enzym erhöhte sich die Produktionsmenge um das 40-Fache.

In einem weiteren Schritt erzeugten die Forschenden Tabakpflanzen, die gleichzeitig fünf verschiedene psychedelische Stoffe synthetisieren. Allerdings sank dabei die Konzentration der einzelnen Substanzen deutlich, was den praktischen Nutzen dieser Mehrfachproduktion einschränkt. Noch ist die Methode nicht reif für den industriellen Einsatz. Zuerst müssen effizientere Verfahren zur Extraktion und Reinigung der Wirkstoffe entwickelt werden.



Getrocknete Pilze in einer Glasschale. Das enthaltene Psilocybin könnte für Therapien vorteilhaft sein.

FORSCHUNG SPEZIAL ist eine entgeltliche Einschaltung in Form einer Medienkooperation mit österreichischen Forschungsinstitutionen. Die redaktionelle Verantwortung liegt beim STANDARD.
