בס"ד תל אביב 10/10/22

**ריפוי סרטן שד בעזרת מסקלין או תמצית בוטנית, ספקטרום מלא מקקטוסי פאיוטה וסן-פדרו**

***דר' יעקב וקסמן -- 052-4114916***

[***waksmanya@gmail.com***](mailto:waksmanya@gmail.com)

**מבוא**

היחידה לקנביס רפואי של משרד הבריאות הישראלי פרסמה לאחרונה קול קורא להגשת הצעות מחקר על שימוש רפואי **בחומרי טבע** גורמי הזיות – פסילוסין (מפטריות), מסקלין (מקקטוסים) ו- [DMT] N,N-Dimethyltryptamine מצמחים שונים. הצלחת פרויקט הקנביס הרפואי המקומי תועיל כהכנה לעידן החדש אשר יאפשר מחקר של **תמציות בוטניות** של צמחים, פטריות וקקטוסים אשר מכילות מגוון חומרים פעילים שפועלים בסינרגיזם. אחרי עשורים רבים של התמקדות במולקולות מבודדות סינטתיות (כקטאמין {או אס-קטאמין} ו-[MDMA] Methyl​enedioxy​methamphetamine- 3,4) הגיע הזמן לחקור תמציות בוטניות ספקטרום מלא של צמחי מרפא עם השפעות סינרגיסטיות מגוונות. יתכן שתמצא דרך לתגמל גם את מפתחי תרופות מחומרי טבע.

**משנה התודעה העתיק בעולם**

חפירות ארכיאולוגיות בשטחי דרום ארה”ב, מקסיקו ופרו, מצביעות על שימוש טקסי ב"קקטוסים קדושים" המכילים את האלקלואיד **מסקלין** [[Mescaline מזה כ-6,000 שנים. מסקלין הינו חומר שכיח במגוון רב של קקטוסים, אולם נמצא בריכוז משמעותי בעיקר בקקטוס הפיוטה (*Lophophora williamsi*i) בקקטוס סן-פדרו (*Trichocereus pachanoi*) ובקקטוס Peruvian Torch *Echinopsis peruviana* {syn. *Trichocereus peruvianus*})). שמו המקורי של קקטוס הפאיוטה היה "אנאלוניום" Anhalonium ומהשם הזה נגזר שמם של חלק מהאלקלואידים המצויים בקקטוס. כיום מקובל להניח שקיימים רק **שני מינים** (SPECIES) של לופופורות – לופופורה **ויליאמסי** (*Lophophora williamsi*i) ולופופורה **דיפוזה** (*L. diffusa*). *לופופורה דיפוזה* מכילה מעט מסקלין והרבה פלוטין [שהוא טטרהידרואיזוקוינולין {Tetrahydroisoquinone {**THIQ**]. *לופופורה וויליאמסי* [פאיוטה] מכילה הרבה מסקלין ומעט פלוטין.

השימוש בפיוטה היה נפוץ ברחבי האימפריה האצטקית עד לכיבוש הספרדי, אשר הגביל את השימוש הטקסי בו מסיבות דתיות, מיסיונריות. לקראת סוף המאה ה-19 התפשט השימוש בפיוטה במסגרות דתיות חדשות אשר התפשטו בקרב אמריקאים ילידים צפונה, לשטחי ארה”ב וקנדה. באופן דומה, השימוש בקקטוס סן-פדרו (או בשמו המקומי: ואצ’ומה – Wachuma), שהיה נפוץ בשטחי פרו בתקופה שקדמה לאימפריית האינקה, צומצם מאוד בעקבות הכיבוש הספרדי. החל מאמצע המאה ה-20 התפשט השימוש בפאיוטה בהדרגה מפרו לבוליביה וצ’ילה, בעיקר כאמצעי טיפולי-רפואי. במשך אלפי שנים, היה השימוש בקקטוסים אלה נערך בעיקר במסגרת טקסית, ע”י מרפאים (שמאנים) אשר השתמשו בו לטיפול בבעיות בעלות אופי רוחני או רגשי. אכילת "קקטוס קדוש" שימשה ככלי להשגת חזיונות נבואיים, להתגברות על קללות, להבטחת הצלחה וככלי דתי-מיסטי. השם “סן-פדרו”, שניתן לקקטוס לאחר הכיבוש הספרדי, מתייחס לקדוש פיטר ((Saint Peter, שעל-פי האמונה הנוצרית אוחז במפתחות לשערי גן העדן.

בשנת 1978 נחקקה בארה"ב תקנה לשמירת חופש הפולחן של האינדיאנים הילידים והיא כללה גם את התרת השימוש הטקסי-דתי בפאיוטה.

כיום, נמשך שימוש בפאיוטה לצרכים דומים ע”י הכנסייה של האמריקאים הילידים [[**N**ative **A**merican **C**hurch, אשר נוסדה בסוף המאה ה-19, מונה למעלה מ- 250,000 חברים ומערבת מסורות נוצריות ביחד עם שימוש טקסי בפיוטה. ה"לקונה" בחוק מאפשרת בעצם צריכת פאיוטה למטרות דתיות.

**מסקלין** [טרימטוקסיפנאתילאמין (**3,4,5-trimethoxyphenethylamine**)] בודד לראשונה מקקטוס הפיוטה ב-1897 ע”י הרופא והכימאי הגרמני ד"ר ארתור הפטר, וסונתז לראשונה ב- 1919 ע"י דר' ארנסט ספאס. ד"ר הפטר הפיק חומרים פעילים נוספים מקקטוס הפיוטה, והיה הראשון להדגים בניסויים בבני-אדם כי מסקלין אחראי להשפעה הפסיכואקטיבית ההלוצינוגנית הייחודית של הפיוטה. זיהוי מסקלין כחומר הפעיל בקקטוס סן-פדרו הושג רק ב-1960. מרבית המסקלין בפיוטה מצוי בראש הצמח, בחלק הירוק שמעל לקרקע הנקרא “כפתור” Button, אותו צורכים מיובש או בחליטה. מאחר ומסקלין הינו חומר פסיכדלי חלש יחסית (בעל פוטנטיות נמוכה), הכמות הממוצעת של כפתורי פיוטה חיים אותה צורכים נעה בין 10-20 גרם. קיימת שונות רבה בריכוז המסקלין בין קקטוסים שונים. בקקטוס סן פדרו מרבית המסקלין מרוכז ברקמה הירוקה מתחת לקליפת הקקטוס ומופק במגוון דרכים. ככלל, ריכוז המסקלין בקקטוס זה נמוך בהשוואה לפיוטה. קקטוסי הפיוטה, ה- Peruvian Torch והסן-פדרו מכילים עוד מגוון חומרים פעילים, ואולם, הידע לגבי השפעתם של חומרים אלה על הספיגה, הפירוק וההשפעה של מסקלין עדיין מוגבל. חשוב יהיה לבחון את **אפקט הפמלייה** של מסקלין, פלוטין [Pellotine] הורדנין [Hordenine] ושל אלקלואידים נוספים כפי שיוסבר להלן.

**ריכוז האלקלואידים בקקטוס הפאיוטה:**

מסקלין (36.6%) >> פלוטין (20.7%) > אנאלונידין [[Anhal**onidine** (17.1%) > אנאלאמין [ Anhal**amine**] (9.8%) = הורדנין (9.8%) > לופופורין [Lophophorine] (6.1%).

ד"ר הפטר ניסה בעצמו את האלקלואיד פלוטין בצורתו המבודדת והמליץ עליו כמרגיע ומרדים. עדויות נוספות תארו את השפעת הפלוטין כמבלבלת, גורמת לסחרחורת, היפנוטית וגורמת לחוסר רצון או יכולת לבצע פעילות מנטלית או גופנית. פלוטין מוריד את לחץ הדם וקצב הלב והשפעתו נחשבת כבלתי נעימה.

**האם פלוטין פועל ביחד עם מסקלין כמו ש-CBD פועל ביחד עם THC מצמח הקנביס?**

מסקלין היה החומר הפסיכדלי הראשון שבודד, כחמישים שנים טרם סונתז לראשונה ה- LSD, ולמעשה היווה את הפתח לחקר החומרים הפסיכדליים האחרים. ד"ר הפטר, אשר בודד את המסקלין לראשונה, ניסה את החומר על עצמו ודיווח על שינויים בתפיסה הוויזואלית. בהמשך, דיווחו שני חוקרים נוספים על השפעותיו הייחודיות של מסקלין והעלו לראשונה את האפשרות להשתמש בו כתרופה. חוקרים אלו דיווחו על שינויים בתפיסה הוויזואלית, תחושת אובדן-זמן, חוויה חוץ-גופית והקלה בתסמיני “נויראסתניה” ו”חולשת עצבים” - שמות כלליים בהם השתמשו בעבר לתיאור הפרעות דכאוניות וחרדתיות. חוקר נוסף שהתנסה בפיוטה בסוף המאה ה-19 דיווח על “חגיגה חושית” ועל “אורגיה של הראיה” יחד עם יכולת להתבונן בשינויים החושיים מתוך שליטה עצמית. אותו חוקר העריך כי כל אדם בריא יוכל לחוות חוויה בעלת “ערך חינוכי רב” על ידי השתתפות בטקס פיוטה. חוקרים בתחילת המאה העשרים הרחיבו את הממצאים בנוגע להשפעת המסקלין, כולל הממצא החשוב לפיו השפעת החומר על אותו אדם עשויה להשתנות באופן משמעותי בהזדמנויות שונות. זה היה אחד הממצאים הראשונים שסללו את הדרך להבנת חשיבות ה-set & setting [סט = הציפיות והערכים שעליהם נשען הטיפול - סטינג = הסביבה, המקום, הזמן, האנשים, התרבות והמוזיקה] בעת שימוש בחומרים פסיכדליים.

בשנות ה-50 של המאה העשרים התנסה הסופר אלדוס האקסלי במסקלין, התנסות שבעקבותיה כתב את ספרו הידוע “דלתות התודעה”, שם תיאר את החוויה הפסיכדלית ואת התיאוריה לפיה המוח משמש כ”ברז מצמצם” (Reducing valve) לתודעה, כאשר בעזרת החומר הפסיכדלי מסקלין ניתן להרחיב תודעה זו. מסקלין מפעיל את האונה הימנית ואת קליפת המוח הקידמית (Prefrontal cortex [**PFC**]) ויכול לדמות סוג של התקף שסעת (סכיזופרניה) ולכן יתכן שישמש כטיפול בהפרעה הנפשית הזאת ובאחרות.

מולקולת המסקלין **יציבה מאד** - ממצאים ארכאולוגיים אשר בדקו כפתורי פאיוטה מיובשים מטקסים שמאניים במרכז אמריקה אשר נערכו לפני כ-6,000 שנים, מצאו שתכולת המסקלין בתוכם הייתה דומה לזו שבכפתור פאיוטה מיובש מודרני. מולקולת המסקלין היא מרה, קוטבית, מסיסה במים ומתקשה לעבור את המחסום דם-מוח (.(Blood Brain Barrier [**BBB**]

**פרמקודינמיקה [PD] ופרמקוקינטיקה [PK]:**

מולקולת המסקלין המסיסה במים, נספגת בקלות ממערכת העיכול אל הדם ומובלת במהירות לכבד, שם היא נקשרת לחלבון נשא יחודי (שטרם זוהה בוודאות) ומגיעה ביחד איתו למוח ולראות. מסקלין לא נקשר לחלבון האלבומין בדם. המטבוליזם של המסקלין מתרחש בעיקר בראות. כ-50% ממולקולות המסקלין שנכנסו לגוף, מגיעות ללא כל שינוי כימי לכליות ומופרשות בשתן ללא שום מטבוליזם. מסקלין מתחיל להשפיע כ-1-2 שעות מנטילת החומר, ההשפעה מתגברת למשך עוד שעה ולאחר מכן מתייצבת למשך כ-3-5 שעות. המשך הכולל של השפעת החומר הוא בין 5-8 שעות, עם עוד 6-8 שעות של השפעות שאריתיות. **זמן מחצית החיים** של מסקלין באדם הוא 6 שעות. השפעת המסקלין דומה להשפעת חומרים פסיכדליים אחרים, אך עם השפעה בולטת על חוויות ויזואליות עוצמתיות. השפעות המסקלין כוללות תחושת תובנה עמוקה, התחזקות צבעים וצורות, אשליות והזיות, אופוריה, עוררות, התגברות תחושות מגע, סינסתזיה (עירוב חושים), תחושת חלום והתגברות חשיבה רוחנית ומיסטית עד כדי חוויה מיסטית מלאה עם תחושת אובדן גבולות האני. ההשפעה הכללית מתוארת כסימפטומימטית (מחקה השפעת דופאמין, אדרנלין ונור-אדרנלין) והיא בעקר ממריצה ומעוררת. בנוסף, מתוארים: ירידה בתיאבון, שינוי בתחושת הזמן והמרחב ושינוי בתחושת המציאות, התרחבות אישונים, דחף לתת שתן (בשלבי השימוש המוקדמים) ואי-שקט. מבחינת תופעות שליליות, מסקלין במינון גבוה אצל אדם שרגיש למולקולה עלול לגרום לבחילות והקאות, כאב בחזה ובצוואר, קוצר נשימה, עלייה בקצב הלב, עלייה בטמפרטורת הגוף המלווה בהזעה מוגברת וגם בצמרמורת, בלבול, קשיי ריכוז, קשיי שינה, מחשבות מעוררות אימה, חשיבה פרנואידלית והתקפי חרדה.

מרבית הסימפטומים הללו נעלמים במהירות אחרי **טיפול בתרופות הרגעה** בנזודיאזפינים כמו דיאזפם (וואליום). במקרים קשים יותר, מטפלים בעזרת תרופה אנטי-פסיכוטית כלורפרומזין .Chlorpromazine {CPZ-HCl]מסקלין שייך למשפחת הפנאתילאמינים (phenethylamines [**PEA**]) הכוללת בין השאר את מולקולות הדופמין, אדרנלין, נור-אדרנלין, אמפטמין, מתיל-פנידט (ריטלין) ו-MDMA. ההשפעה ההלוצינוגנית של מסקלין נובעת מהקשירה שלו בזיקה גבוהה לסוגים שונים של קולטני סרוטונין אשר מפעילה את קליפת המוח הקדם-מצחית [PFC]. קליפת המוח הקדם-מצחית היא החלק האחרון במוח להתפתח, והיא מסיימת את תהליך ההתפתחות שלה בסביבות גיל 25. היא אחראית על תפקודים ניהוליים כמו תכנון, ארגון, ניהול וקבלת החלטות, על זיכרון קצר, מניעת אימפולסיביות ובין היתר גם על ויסות רגשי.

בדומה לחומרים פסיכדלים אחרים, **מנגנון הפעולה** העיקרי של המסקלין קשור להפעלת מספר **קולטני סרוטונין** ( , 5-HT**2C** 5-HT**1A**, HT**2A**, 5-HT**2B**), ושל קולטן **TAAR1** Trace amine-associated receptor1 אשר קושר אמינים נדירים.

מסקלין נקשר ומפעיל גם קולטני דופאמין ונור-אפינפרין והוא גם אנטגוניסט של הקולטן הניקוטיני של אצטיל כולין.

במינון נמוך, המסקלין מפעיל קולטני סרוטונין מטיפוס 2**A** ובמינון גבוה את הקולטנים מטיפוס **C**2. הפעלת קולטן A**1** מרגיעה ומונעת חרדות. מעניין לציין שהקנבינואיד הלא-פסיכואקטיבי – CBD הוא אגוניסט חלקי בזיקה בינונית של הקולטן הזה ולכן גם מרגיע ומונע חרדות.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216487/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814854/>

ה-**TAAR1** הוא קולטן קושר חלבון ג'י [**GPCR**] אשר קשור לתת היחידות G**S** ו- G**Q** ומבוטא בקיבה, במעי הדק, בתרסריון, באסטרוציטים ובתאי דם לבנים. הקולטן הזה מבוטא בממברנה הקדם-סינפטית (בקצות אקסונים) בתאי עצבים מונואימנים במערכת העצבים המרכזית (CNS).

**אמינים נדירים**, שהם אגוניסטים פנימיים של 1TAAR, מצויים בחומר החוץ-תאי של ה-CNS במינונים מאד נמוכים [0.1-10 ננומולר] ומהווים כאחוז אחד מכלל האמינים הביוגנים במוח. אמינים נדירים נפוצים הם: טריפטאמין, PEA, טיראמין, אוקטופאמין וסינפרין.

TAAR1 ממלא תפקיד משמעותי בבקרה על שחרור שליחים עצביים מתאי עצבים: סרוטונין, דופאמין, ונור-אפינפרין. הקולטן הזה ממלא תפקיד חשוב גם בבקרה על מערכת החיסון. הליגנדים האנדוגניים לקולטן הזה על-פי סדר הפוטנטיות שלהם: טיראמין > PEA > דופאמין = אוקטופאמין. לאחרונה התברר ש-TAAR1 קושר בזיקה גבוהה גם אמפטאמין ומתאמפטאמין. מאחר שהקולטן הזה מצוי בתוך תאי העצבים, הליגנדים החיצוניים חייבים להיות מוחדרים דרך הממברנה הפרה-סינפטית בעזרת **חלבונים נשאים** (נשא סרוטונין, נשא דופאמין ונשא נור-אפינפרין). ליגנדים שעברו את הממברנה בעזרת נשא נור-אדרנלין אבל לא בעזרת נשא סרוטונין, יגרמו להשפעה מוגברת על נאורונים אדרנרגיים בהשוואה להשפעתם על נאורונים סרוטונינרגים ולהפך. מסקלין הוא אגוניסט **חלקי** של HT2AR-5 ולכן הוא משתחרר מהקולטן בקלות בניגוד למשני-תודעה חצי סינטתים אחרים שהם אגוניסטים מלאים ולכן גם מזיקים לאדם.

מסקלין נקשר בזיקה גבוהה ומפעיל **קולטני** **דופאמין** מסוג **D1** (מעורר) וגם מסוג **D2** (מרגיע). בצורה שכזאת המסקלין עוזר להגיע למצב של הומיאוסטזיס במוח מכיוון שבחלקי המוח השונים מבוטאים קולטני דופאמין מטיפוסים שונים. הקולטנים הללו משפיעים על התנהגות .Locomotion

<http://flipper.diff.org/app/items/5000>

באופן פחות חזק, מסקלין נקשר ומפעיל **קולטני** **נוראדרנלין [קולטנים אדרנרגיים]** (**α2A**). הפעלת הקולטנים הללו היא מעוררת וממריצה.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814854/>

בנוסף, מסקלין הוא גם אנטגוניסט של **הקולטן הניקוטיני של אצטיל-כולין**

((nicotinic acetylcholine receptor [**nAChR]**. אנטגוניזם של nAChR יכול למנוע וגם לטפל בהתמכרות לניקוטין. לאחרונה התברר שמוטציה נקודתית בגן המקדד לקולטן הזה ((Single nucleotide polymorphism [**SNP**] גורמת לנטייה תורשתית וביולוגית להתמכר ל-THC. המוטציה הנקודתית (החלפת חומצת גרעין אחת באחרת) גורמת לייצור קולטן ניקוטיני בעל פעילות חלשה בהשוואה לנורמלית ולכן האדם צורך ניקוטין מבחוץ.

**נובע מכך שהטבק הוא ה- GATEWAY DRUG המוביל לצריכת קנביס כרונית אשר מתוארת ב- DSM-5כ- Cannabis use disorder [CUD].**

ככל הנראה, בדומה לחומרים פסיכדלים אחרים, ההשפעה הפסיכואקטיבית, ההלוצינוגנית העיקרית של מסקלין קשורה להפעלת הקולטן לסרוטונין 2A, כאשר רצף התגובות מהפעלת הקולטן ועד להשפעה הקלינית עדיין אינו ברור במלואו. בסופו של דבר, הפעלת הקולטן 5-HT2A מובילה לירידה בקישוריות של הרשת המוחית הידועה בשם Default Mode Network (**DMN**), שינוי אשר מוביל לעליה בקישוריות המוחית הכללית ואשר מסביר את הדיווח על אובדן גבולות האני, קיום חוויות מיסטיות והשתחררות מחרדה ודיכאון.

**המסקלין האנדוגני [אנדומסקלין?] דומה בעקרון לאננדמיד (אנדוקנבינואיד) ומפעיל קולטני סרוטונין, דופאמין ואדרנלין ולכן מסקלין ממקור חיצוני [אקסומסקלין או פיטומסקלין?] מקקטוס קדוש מתפקד באותה צורה (כמו הפיטוקנבינואיד THC).**

**האם קיימת מערכת אנדומסקלינית בגופנו?**

אחת הסיבות שמסקלין נקשר ומפעיל סוגי קולטנים שונים היא הריכוז הגבוה יחסית של מולקולות המסקלין הנצרכת להשגת חוויה רוחנית מלאה אשר גבוה בשני סידרי גודל בהשוואה ל-LSD.

**בצמחים**, מסקלין הוא תוצר סופי של נתיבים אנזימטיים לפירוק קטכול אמינים Catechol amines [**CAs**] אשר נוצרים בתגובה לעקה. קטכולאמינים הם גם נוגדי חמצון חזקים ומשמשים כסיגנלים התפתחותיים. ה- CAs הם בעצם מרכיבים אינטגרליים מקרום התא הצמחי ומקנים עמידות לדגרדציה ע"י פתוגנים שונים.

**באדם**, דופאמין ונור-אדרנלין עוברים דה-אקטיבציה ע"י מתילציה אנזימטית ליצירת מולקולות אנדוגניות דמויות מסקלין.

**מסקלין לשימוש רפואי**

**בטיחות:**

על אף שהמסקלין היה החומר הפסיכדלי הראשון שנחקר, מאמצע המאה העשרים, עם הופעת ה-LSD וכניסת חומרים פסיכדלים סינתטים אחרים כ-MDMA לשימוש המוני, נזנח המחקר הקליני במסקלין כמעט לחלוטין. אחת הסיבות האפשריות לכך היא הפוטנטיות הנמוכה יחסית של מסקלין בהשוואה לחומרים פסיכדלים אחרים. LSD] הוא פי 4,000 יותר פוטנטי ממסקלין ופי 40 יותר פוטנטי מפסילוסין]. יתכן גם שתאגידי התרופות הפסיכיאטריות מנעו הקצאת תקציבי מחקר לבחינת ההשפעות הרפואיות של מסקלין ותמצית בוטנית מקקטוסים קדושים כדי לא לפגוע בהכנסות שלהם ממולקולות סינטתיות. המחקרים המוקדמים התמקדו בתיאור של השפעת המסקלין וכן בדרכים להפקה שלו באופן טבעי ומלאכותי. מחקרים שנעשו בקרב אוכלוסיית האמריקאים הילידים, בהם השימוש בקקטוסים מכילי מסקלין הוא שכיח, מצאו כי אין קשר בין שימוש רצוף במסקלין לקיום הפרעות נפשיות או ליקוי קוגניטיבי כלשהוא. התברר גם ששימוש רצוף בפאיוטה איננו טרטוגני לעוברים וגם מונע התפתחות סרטן אצל האינדיאנים הילידים. דו”ח אמריקאי של כלל ההרעלות מסמים ותרופות מצא כי פניות לחדרי מיון בעקבות שימוש במסקלין או בפיוטה היו מועטות, בד”כ בשל תסמיני חרדה או הזיות, וללא כל דיווח על הגעה למצב מסכן חיים. בדיקה אשר בחנה שינויים כרומוזומליים בקרב משתמשי מסקלין משני המינים וגם בעוברים לא מצאה קשר בין שימוש בחומר לשינויים טרטוגנים מעין אלה. ההשפעה העדינה של ממסקלין עדיפה על משני-תודעה אחרים. בניגוד לחומרים הלוצינוגנים אחרים, מסקלין לא גורם לתופעת FLASHBACK שהיא חזרת ה"טריפ" ההזייתי בהפתעה, זמן רב אחרי שהוא הסתיים, במהלך חיי היום-יום.

מספר מצומצם של מחקרים מתאר טיפול בהתמכרות לאלכוהול או לניקוטין בקרב אמריקאים ילידים ע”י שימוש רצוף בפיוטה, אולם עד כה לא נערך מחקר קליני אשר בחן נושא זה על פי אמות המידה המחקריות המקובלות.

קיים תיאור יחיד בספרות המחקרית המצביע על הטבה בתסמיני הפרעה טורדנית -כפייתית (OCD) אצל גבר בן 34 לאחר שימוש בפיוטה ובפסילוסיבין.

מחקרים בודדים הצביעו על השפעות רפואיות של מסקלין כטיפול בדיכאון, חרדה, התמכרות לסמים קשים ו-PTSD.

בשנים האחרונות החל עידן הרנסנס של הסם ההזייתי בישראל, ויותר ויותר צעירים וסטודנטים משתמשים בו אחרי שהם גונבים מחצרות או רוכשים את קקטוסי הסן-פדרו במשתלות. אופן הפקת המסקלין מהקקטוס הוא די פשוט, אבל אורך בין שש לשמונה שעות. אחרי שמקלפים את הקקטוס הזקוף (באורך כחמישים ס"מ למנה), מבשלים את החלק החיצון הירוק שעות רבות במיים ומערבבים, מגיעים כמה שלבים נוספים עד להפקת האלקלואיד, ועל פי אנשים שעוסקים בתחום, מכמה קקטוסים בודדים ניתן להפיק בערך ליטר של תמצית מסקלין לכעשרה משתתפים.

מסקלין אינו חוקי להחזקה ולשימוש ברוב מדינות המערב ומופיע בפקודת הסמים המסוכנים בישראל. בארה”ב מסקלין מוגדר מאז 1970 כחומר אסור בקטגוריית Schedule 1 שמשמעותה כי לחומר פוטנציאל גבוה לשימוש לרעה, אין לו שימוש רפואי ידוע ואין מידע מספק לגבי הבטיחות בשימוש תחת פיקוח רפואי. עם זאת, קיימת **החרגה בחוק** האמריקאי הנוגעת **לשימוש טקסי** על ידי אמריקאים ילידים, שימוש המוגדר כחוקי, כאשר גידול והפצה מתאפשרים באופן חוקי לאחר קבלת רישיון פדרלי. בקנדה ובמדינות נוספות מסקלין כלול בפקודת הסמים בעוד שקקטוס הפיוטה כשלעצמו הוא חוקי. גידול פאיוטה לנוי מותר ברחבי הגלובוס. בעיקרון, בארה"ב, כל מי שמתנסה בפאיוטה רק! למטרה דתית לא עובר על החוק הפדרלי.

**מינון** המסקלין **להשגת השפעה הלוצינוגנית מלאה** הוא 300-400 מיליגרם בצורת ה-FREEBASE וקצת פחות בצורה הקשורה ל- HCl או לחומצה גופרתית.

**המינון ההורג** **LD50**של מסקלין באדם הוא כ-880 מיליגרם לקילו.

**סבילות** **להשפעת מסקלין** מתפתחת אחרי 3-6 ימים של שימוש חוזר. נוצרת גם סבילות-צולבת לחומרים פסיכדליים סרוטונינרגים אחרים כפסילוסין ו-LSD. כחמישים אחוזים מהמסקלין שנבלע מופרש בשתן תוך 6 שעות ללא כל שינוי כימי (לא עבר מטבוליזם) בכלל.

**מטבוליזם של מסקלין**: חלק קטן מהמסקלין נהפך בראות לחומצה קרבוקסילית מחומצנת אשר עברה דהאמינציה כתוצאה מפעולת מונואמין אוקסידז [Monoamine oxidase (**MAO**)] ואנזימים נוספים. המטבוליט העקרי של מסקלין המצוי בגוף האדם הוא טרימתוקסיפנילאצטיק אסיד ((Trimethoxyphenylacetic acid [**TMPAA**] אשר נוצר עקב דאמינציה אוקסידטיבית. המטבוליט הזה נוצר מיד אחרי אכילת מסקלין ומגיע לשיא בשתן תוך 6 שעות.

**הורדנין** הוא פנילטיראמין (Phenylthyramine) אנטיביוטי המרוכז רק בשורשי הקקטוס ויש לו פעילות שמרחיקה חרקים והורגת מיקרואורגניזמים כדוגמת ((*Staphylococcus aureus*. באדם, הורדנין נקשר ומפעיל בעיקר קולטני דופאמין מטיפוס **D2** ועלול להיות ממכר. מכיוון שהורדנין נוצר בשורשי שעורה מונבטת, והוא חומר יציב שלא נהרס בחימום, כמות נכבדת ממנו מגיעה למשקה הבירה הסופי ותורמת להתמכרות למשקה האלכוהולי הפופולרי.

**כיצד מיוצר הורדנין בשורשי צמח השעורה וגם בשורשי קקטוס פאיוטה?**

**פטריות הזייה/ קסם רפואיות**

לאחרונה, פורסמו מאות מחקרים בארץ ובעולם שבדקו את השפעתן של "**פטריות הקסם**", ששמן המדעי הוא פטריות פסילוסיב ((Psilocybin בהקשר הטיפולי. אנשי טיפול שהוכשרו לכך, משתמשים בחומרים מרחיבי ומשני תודעה כפסילוסין מפטריות כדי לגרות חלקים במוח ולגשת למקומות מודחקים בנפש האדם. באופן הזה, ניתן לסייע בצורה מאוד אפקטיבית למי שמתמודד עם הפרעות נפשיות מורכבות, כמו פוסט טראומה, דיכאון, ואפילו הפרעות אכילה, ולא מצא מזור בטיפול תרופתי קונבנציונלי או פסיכותרפויטי. ואולם, השפעת הפסילוסין מאד אינטנסיבית וגורמת מלבד ההזיות גם לבלבול. תלוי בכמות הפטריות שנאכלו, יכולות להופיע תגובות פיזיות רבות: איבוד תיאבון, תחושת קור עז, עליה בדופק, חוסר תחושה בפה ותווי הפנים, בחילה, עליה בלחץ הדם, עייפות בגפיים (דבר המקשה על ניידות), רפיון שרירים, פיהוקים, נפיחות בפנים ואישונים מורחבים. שינויים בחושי השמיעה, הראיה והמישוש מורגשים אחרי עשר דקות עד שעה אחרי האכילה. השינויים הוויזואליים כוללים העצמת צבעים והניגודיות שלהם, מראה אור מוזר, עליה בחדות הראיה, משטחים נראים כגליים, מנצנצים או נושמים; מראות בעיניים פתוחות וסגורות של צורות גאומטריות ותמונות, חפצים מעוותים, או מחליפים צבעים חזקים. תחושת התמזגות עם הסביבה וראיית שובל אחרי חפצים זזים. צלילים נשמעים בבהירות רבה יותר; מוזיקה, למשל, מקבלת עומק חדש. יש משתמשים המדווחים על סינסתזיה, כאשר אדם רואה צליל מסוים כצבע. בשיעור לא ידוע של מקרים, שינויים אלה עלולים להפוך לארוכי טווח או קבועים, מצב הנקרא ((**HPPD** Hallucinogen Persisting Perception Disorder. התופעה מכונה גם "פלאש-בק" וגורמת במפתיע לחוויה מחדש של המסע הפסיכדלי בקונטקס של המציאות.

**מינון** אכילת פטריות המכילות פסילוסיבין תלוי בעוצמה של הפטריות (כמות הפסילוסיבין והפסילוסין שמכילה הפטריה), שמשתנה באופן משמעותי בין הזנים של הפטריות, אך לרוב היא ניתנת למדידה; 0.5%-**2%** ממשקל הפטריה המיובשת. המנה האופיינית לזן הנפוץ יחסית, *פסילוסיב קובנסיס*, היא בין 1 ל-2.5 גרם, כאשר בין 2.5 ל-5 גרם פטריות מיובשות נחשבת למנה חזקה. מעל 5 גרם של פטריות מיובשות נחשב למנה עוצמתית ביותר שלא מומלצת למתחילים/ות.

בפטריות הפסילוסיבין קיים **אפקט הפמלייה** של אלקלואידים שונים [בעיקר באיאוציסטין ואאורוגינצין]. השפעת האלקלואידים הללו שונה מזו של פסילוסין: באיאוציסטין ((Baeocystin מהפטריה *Psilocybe Baeocystis* גורם להשפעות הלוצינוגניות חלשות ונעימות בעוד שהאלקלואיד אאורוגינצין Aeruginascin (N,N,N-trimethyl-4-phosphoryloxytryptamine) מהפטריה *Inocybe Aeruginascens* לא מעורר הזיות בכלל אבל מרומם את מצב הרוח.

כמו-כן, קיימות פטריות הזייה שבראש הכובע שלהן מיוצר גם בטא-קרבולין (Beta-Carboline) שהוא מעכב חלקי והפיך של מונואמין אוקסידז [MAO] – האנזים שמפרק פסילוסין. כתוצאה מכך, השפעת הפסילוסין מתגברת. קיימות גם עדויות על אלקלואיד מפטריות קסם מסויימת שגורם לשיתוק זמני. מציאת אינדולאמין הלוצינוגני אחר בתמצית מפטריות קסם שמכילה פסילוסין גורמת **להשפעה סינרגיסטית** על הקולטנים לסרוטונין. מנגנון פעולה דומה מצוי כנראה גם בתמצית בוטנית מלאה מקקטוסים קדושים

מחקר עדכני מה- 3/10/22 הוכיח שהמוח של אנשים שנטלו פסילוסין או LSD הוא **יותר דינמי** ומצליח לעבור בקלות ממצב אחד לשני בהשוואה למוחם של מי שקבלו תרופת-דמה. החוקרים פתחו את תיאוריית "בקרת הרשת המוחית" והשתמשו באלגוריתם מקבצי כדי לנתח את המידע שנאסף בבדיקת functional magnetic resonance imaging (fMRI) בזמן המעבר ממצב למצב. חומרים פסיכדליים הורידו את מחסום מינימום האנרגיה הדרושה למעבר בין מצבים במוח. שני החומרים ההלוצינוגנים נקשרים ומפעילים קולטני 5-HT**2a** במוח ולכן הוסק שהרשת המוחית קולטת מידע מהקולטן הסרוטונינרגי הזה.

<https://www.nature.com/articles/s41467-022-33578-1>

עד כה, המחקר העולמי במסקלין מצומצם ביותר, ללא כל מחקר מקיף בנושא שבוצע בישראל. הידע הנרחב ביותר בנוגע לשימוש במסקלין, בעיקר על ידי צריכת פיוטה, מצוי בקרב אמריקאים ילידים המשתמשים בו במסגרת דתית-טקסית וכתרופה עממית מזה דורות. מהידע המגיע מקבוצת משתמשים זו עולה כי בשימוש במסגרת סדורה השימוש במסקלין הוא בטוח, וכי קיים פוטנציאל קליני לטיפול בהתמכרות לאלכוהול, לניקוטין ולסמים קשים וייתכן שאף להפרעות נפשיות אחרות כדיכאון, חרדה והלם-קרב.

**מטרת המחקר** המוצע בזאת הינה קידום המחקר במסקלין – ממחקר מדעי בסיסי וחקלאי ועד למחקרים קליניים בבני-אדם. כל מחקר שיסייע בהבנת ההשפעות המורכבות של מסקלין ואלקלואידים אחרים על הגוף והמוח האנושי, יקדם תהליכים שבסופם אפשרות לסיוע למטופלים וחולים רבים.

**מניעת הכחדת הפאיוטה בטבע:**

כתוצאה מהרחבת שטחי החקלאות (גדול צמחים ובעלי-חים), כריית המחצבים והתיעוש – מצטמצמים שטחי המחייה של הלופופורות בטבע. קקטוסים נדירים נאספו מהטבע ע"י אספנים לשם גדול (רווחי) לנוי ובמקביל, נוצרה אופנה ניו-אייג'ית של קורסי שמאניזם לאדם המערבי. בשל הקטיף המוגבר של קקטוס הפאיוטה, במסגרת "טיולי התנסות בפאיוטה" הצמח נהפך לאחרונה לנדיר וחייבים להגן עליו כדי שלא ייכחד לגמרי בטבע. קצב הגדילה של פאיוטה הוא איטי מאד ורק אחרי כעשור הצמח בוגר מבחינה מינית. הפאיוטה מתרבה בצורה א-מינית מיחורים אך לשם החלפת גנים ואון-כלאיים חשובה גם הרבייה המינית. לשם כך הקקטוס מייצר פרח סגול-וורוד מושך חרקים ובתוכו אבקנים וצלקות צהובים. את הפרי אפשר לאסוף, לייבש ולשמור את הזרעים במקום קריר ויבש במשך כשנתיים. בטבע, נמלים נמשכות לפרי האדום והמתוק, מביאות אותו לקן וכך מפזרות את הזרעים בטבע.

**מיקרו-פרופוגציה ((Micro propagation של פאיוטה**

בעיקרון מסירים כפתור פאיוטה צעיר ממושבה הגדלה בקרקע בצורה אספטית ומגדלים על מצע סטרילי חצי נוזלי מאגר.אגר וחומרי הזנה. הקקטוס הצעיר מפתח שורשים וגדל מעל לאגר. קצב הגדילה מואץ בצורה שכזאת.

**תרבית רקמה:**

על מצע חצי נוזלי מאגר בתוספת חומרי הזנה נוצרת רקמת קאלוס ((Callus אשר מורכבת מתאים לא ממוינים. מעבירים את רקמת הקאלוס למדיום גדילה מיוחד להמשך צמיחה. בעזרת תרבית רקמה ניתן לחקור את העקה שמגבירה יצור מסקלין או פלוטין או הורדנין.

**תרחיף תאים:**

פירוק מכני (ערבוב עוצמתי) ואנזימטי של הקשרים בין התאים יאפשר גדול של תאים מורחפים בתרבית. כאשר מזינים בחומרי המוצא דופאמין או L-DOPA יצור המסקלין יוגבר.

**ביו-ראקטור [החדרת הגנים שמקדדים לאנזימים המעורבים ביצור מסקלין לתאי שמרים והזנה בחומרי המוצא]**

השיטה יושמה בהצלחה ליצור קנבינואידים ואלקלואידים מפטריות פסילוסיב וכנראה תתאים גם ליצור אלקלואידים מקקטוסים לקראת צריכה מוגברת שלהם בארץ ובעולם כמרכיב בתרופות שונות.

**הפרדת אלקלואידים מתמצית בוטנית של פאיוטה בעזרת כרומטוגרפיה**

בשל המבנה היחודי [הווצרות טבעת נוספת בצד האמיני של המולקולה [Tetrahydroisoquinone {**THIQ**} נוכל לבודד בעזרת GEL FILTRATION פלוטין ואלקלואידים דומים מתמצית מלאה מהקקטוס. גם שינוי החומציות-בסיסיות [רמת ה- [PH של התמצית המתנולית מהקקטוס תוכל להפריד ולבודד אלקלואידים מסויימים מהתערובת.

**מיצוי וקביעת מינון המסקלין ואלקלואידים אחרים**

יעשה שימוש במדריך של האומות המאוחדות מ- 1989. לשם מיצוי האלקלואידים מהקקטוסים יעשה שימוש בתמיסת מתנול:אמוניה (99:1). בדיקה ראשונית Presumptive תבוצע במבחן הצבע עם ריאגנט מרקיז Marquis' reagent. רגישות השיטה כ-10 ננוגרם.

השיטות הנוספות הרגישות יותר הן Tin-layer chromatography [**TLC**]

Gas-liquid chromatography [**GLC**]

High performance liquid chromatography [**HPLC**]

ושיטות ספקטרוסקופיות (- UV – IR Mass).

<https://www.unodc.org/pdf/publications/st-nar-19.pdf>

**לשם מה נוצר המסקלין בקקטוסים?**

**ביוסינטזה** של מסקלין ושל אלקלואידים אחרים בקקטוסים:

חומצת האמינו פנילאלנין הופכת לטירוזין שממנה נוצר L-DOPA ובהמשך דופאמין, שממנו נוצר 3,4,5-**ט**רי**ה**ידרוקסי בטא-**פ**נאתילאמין אשר נהפך לבסוף למסקלין. נתיבים אנזימטיים אחרים מייצרים פלוטין ועוד נתיבים שונים מייצרים אלקלואידים אחרים כאנאלוניידין, אנאלונין, אנאלידין ואנאלאמין.

מסקלין מאד **מר** לאדם ואולי גם לבעלי-חים אחרים אוכלי סוקולנטים וקקטוסים בשרניים ותכונה זאת יכולה לעזור לקקטוס חסר קוצים לשרוד בטבע.

**איפיון התאים והרקמות שמייצרים אלקלואידים שונים בפאיוטה:**

עיקר המחקר על הביוסינטזה של אלקלואידים בקקטוסים נערך בסוף שנות ה-80 ושם גם נעצר. כנראה תאי פרנכימה מיוחדים דמויי בלון או שלפוחית ריקה מייצרים אותם בציטוזול שלהם ואוגרים בבועית [וואקואלה] מרכזית גדולה שתפקידה לאגור מים לקראת תקופות של יובש. האלקלואידים מסיסים במים ומאד יציבים מבחינה כימית. מעניין לציין שהאלקלואידים הללו נוצרים רק מעל לקרקע, ברקמה צמחית ירוקה שמבצעת פוטוסינטזה וואשר קרובה לפני השטח החיצוניים של הקקטוס, מתחת לקליפה הקשיחה השקופה (קוטיקולה) שמונעת התאדות. לפיכך, יתכן שהתאים מיצרי המסקלין רגישים ומגיבים לאור השמש.

במחקר המוצע בזאת נבדוק את הקשר בין עצירת תהליך הפוטוסינטזה בלילה לתחילת ייצור האלקלואידים בקקטוס. ניתן להשתמש בחומרי-מוצא מסומנים בטריטיום {3{H ו/או בפחמן-14 ולעקוב אחרי המיקום המדוייק של הביוסינטזה של מסקלין ואלקלואידים אחרים בחתכים היסטולוגיים שנחשפו לפילם הרגיש לקרינה מייננת בהשוואה לתמונה היסטולוגית קונבנציונלית. באותה צורה נוכל לבדוק את השפעת גורמי עקה כיובש, המלחה או קרינת UV-B על ייצור המסקלין, הפלוטין, ההורדונין ושאר האלקלואידים בפאיוטה.

**איפיון גורמי העקה שגורמים להגברת יצור המסקלין:**

יודעי-דבר מספרים שקקטוס הפאיוטה הפוטנטי ביותר מהטבע הוא מבוגר (מעל 30 שנה), עבר תקופות יובש קשות, שינויי טמפרטורה חדים בין היום והלילה, נחשף לקרינת השמש הישירה וגדל בהרים בגובה כ- 3,000 מטר מעל פני-הים שבהם רמת הקרינה העל-סגולה הבינונית [[UV-**B** גבוהה ביותר. לעומת זאת, קקטוסי פאיוטה שגודלו בתנאים מפנקים לנוי – מייצרים מעט מאד אלקלואידים. הרכבת קקטוס פאיוטה על כנה מקקטוס זקוף אחר (סן פדרו) מבטלת כמעט לגמרי את ייצור האלקלואידים בפאיוטה המורכב. עולה מכך שככל שתנאי הגדול מפנקים יותר – פחות מסקלין מיוצר בקקטוס הפאיוטה.

**הגברת יצור המסקלין בקקטוס:**

יובש, קור, עלייה בריכוז המלח, החשכה, תאורה על-סגולה בינונית

והזרקת חומרי המוצא (דופאמין אוL-DOPA ) לשורש ולחלק שמתחת לקרקע.

**השפעת מסקלין ואלקלואידים נוספים על תאי מערכת החיסון**

מעט מחקרים בדקו את השפעת המסקלין או תמצית בוטנית FULL SPECTRUM מקקטוס הפאיוטה על **תאי מערכת החיסון** ועל **התפתחות סרטן** ברקמות שונות באדם.

במחקר משנת 1975 Dorrance et al מצאו שמסקלין במינון מאד גבוה איננו טרטוגני (teratogenic) כלומר לא גורם לפגמים פיזיקלים ותפקודים בכרומוזומים של לימפוציטים בעובר.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1174242/>

בשנת 1978 החוקרים Sissors & Voss בדקו השפעת טיפול מוקדם במסקלין על תגובת **תאי T** ללקטין הצמחי קונקנבלין-איי [ConA] ומצאו דיכוי של התגובה הזאת התלוי במינון האלקלואיד. מכיוון שהלקטין הזה מצוי רק בצמחים, אין להסיק מכך שהמסקלין מדכא פעילות תאי T.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0006295278900461>

בשנת 1993 החוקרים Albina et al הוכיחו שתמצית מתנולית מפאיוטה מגבירה שחרור ניטריק אוקסיד [**NO**] מתאים בלעניים (מקרופאגים) של מכרסמים. שפעול מקרופאגים עם ליפופוליסכריד מדופן חיידק ביחד עם אינטרפרון גאמא גרם לאפופטוזיס בתאים ממאירים.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7684418/>

בשנת 2001 החוקר Gough הוכיח שתמצית מקקטוס פאיוטה הורגת תאים סרטניים שונים ומקטינה גדולים ממאירים.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11585761/>

בשנת 2003, החוקרים Tamez-Guerra & Franco- Mulina הוכיחו שמסקלין מצליח **להרוג** שני סוגי תאי סרטן (שד ולימפומה) בתרבית IN VITRO במינונים נמוכים, פיזיולוגיים. קווי תאי סרטן אחרים היו פחות רגישים לאלקלואיד. תמצית מפאיוטה גרמה **להגברת שחרור** **NO** **ממקרופאגים** של עכבר. החוקרים מצאו שתמצית מפאיוטה גם **הגבירה שגשוש** של למפוציטים **T** מהטימוס (בלוטת ההרת) של עכבר וגם העלתה את ייצור M-RNAאשר מקדד לאינטרלאוקינים 6,1, 8 ע"י לויקוציטים מאדם.

IL-1 הוא ציטוקין אשר מפקח על התגובות החיסוניות והאנטי דלקתיות.

IL-6 & IL-8 הם ציטוקינים שמפקחים על תגובה אנטי דלקתית של מונוציטים.

נובע מכך שלתמצית מקקטוס הפאיוטה יש פעילות רפואית חשובה על תאים שונים של מערכת החיסון וחשוב לבדוק השפעת טיפול במסקלין IN VIVO בחולות בסרטן השד ובחולי לימפומה.

<https://www.semanticscholar.org/paper/In-vitro-immunopotentiating-properties-and-tumour-Franco-Molina-Gomez-flores/04a4a10d6c3ec30d18b90ff642dc703a8a3a8b1a>

מוצע בזאת לבצע מחקר סיסטמתי לבדיקת השפעת אלקלואידים כמסקלין, פלוטין והורדנין על **תאים סרטניים בתרבית** באמצעות טכנולוגית HIGH THROUOT SCREENING (**HTS**) אשר פותחה במעבדות "קנביקס" ברחובות.

קווי התאים הסרטניים שיבדקו:

**MCF7 סרטן שד, L5178Y-R לימפומה מעכבר (רגישים למסקלין)**

U937 לימפומה היסטוציטית , L929 פיברובלסטומה (סרטן רקמת חיבור) מעכבר אשר נמצאו כעמידים לאלקלואידים מפאיוטה. יבדקו גם תאי HeLa שהם קוו תאים אימורטלי שמשמש כמודל לסרטן החולחולת Cervix באדם.

**מחקר של אפקט הפמליה**

אחרי שנאפיין את פרופיל האלקלואידים בפאיוטה ובסן-פדרו, נרכיב צרופים שונים ונבחן את השפעתם הרפואית על הפרעות נפשיות ועל תפקוד מערכת החיסון. חשוב לציין שבאינדיאנים מכנסיית הילידים האמריקאים אשר השתמשו ברציפות בתמצית הפאיוטה נמצאו פחות גידולים סרטניים בהשוואה לבני השבט שלא צרכו פאיוטה בכלל. נובע מכך שלאלקלואידים מפאיוטה יש השפעה שמגוננת מסרטן באדם.

**פרוטוקול מיקרודוזינג של מסקלין לתקופה ממושכת**

המינון היומי למיקרודוזינג הוא 30-10 מיליגרם. מכיוון שנבנית מהר בגוף **סבילות** להשפעת מסקלין מבודד (אבל לא של תמצית פאיוטה ספקטרום מלא!) חשוב לקחת יומיים ואז להפסיק במשך ארבעה ימים וחוזר חלילה עד כחודש ברציפות ואז להפסיק לגמרי לכמה חודשים.

**מנה מלאה לשם השגת חוויה הלוצינוגנית שלמה**

400 -300 מליגרם מסקלין מבודד Free base.

ריכוז המסקלין בקקטוס פאיוטה טרי הוא 0.4% ובקקטוס יבש 3-6%.

**מחקר לבחינת הרגישות התורשתית והביולוגית למשני תודעה כמסקלין**

בדגימת רוק של אדם יש מספיק DNA כדי לבצע אנליזה גנטית מפורטת ולזהות הופעת מוטציות נקודתיות [SNP] ואחרות בגנום של אדם. חלבוני המטרה לבדיקה הם: קולטנים, חלבונים נשאים ואנזימים מבצעי מטבוליזם. ואולם, במחקר תורשתי יתכנו גם הפתעות מכיוונים לגמרי לא צפויים אבל חשובים.

**יצור גלולה המאפשרת שחרור הדרגתי ומבוקר SLOW RELEASE**

בכוונתנו ליצר טיפול טבעי נגד דיכאון וחרדה במקום התרופות הקונבנציונליות **SSRI** Selective serotonin reuptake inhibitor או **SNRI** Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor שהשפעות הלוואי שלהן חמורות ולכשליש מהמטופלים/ות הן בכלל לא עוזרות ואפילו מחמירות את ההפרעות הנפשיות. תמצית בוטנית, ספקטרום רחב או מלא מקקטוס הפאיוטה או הסן פדרו, אשר תוכנס למעטפת ממטריקס המתכלה מעצמו תוך-כדי המעבר במערכת העיכול, תשחרר מנות נמוכות וקבועות של התרופה למשך תקופה ארוכה. בצורה שכזאת לא תתפתח במהירות סבילות להשפעת התרופה. שמירה על רמה נמוכה ואחידה של אלקלואידים בדם, תמנע הופעת הזיות ותאפשר טיפול יום-יומי יעיל בדכאון ובחרדות.

**מדבקה על העור TRANSDERMAL PATCH**

בכדי לעקוף את המטבוליזם (פאזה ראשונה) של מסקלין בכבד ובראות, מדבקה על העור מאפשרת את המעבר של מסקלין דרך העור אל מחזור הדם שמוביל את התרופה בצורה רצופה ובמינון נמוך ישירות למוח.

**מסקלין בהתזה לאף NASAL SPRAY**

כאשר מולקולת המסקלין המסיסה במים חודרת בהתזה לרירית האף, היא נספגת במהירות ומגיעה עם כלי הדם ישירות אל תוך המוח. דרך החדרה זאת עוקפת את המטבוליזם של המסקלין בכבד ובראות. לאחרונה פותחו בחברת "מדריגל" חלקיקי-ננו שעוברים פירוק ביולוגי Biodegradable nanoparticles שבתוכם פסילוסין או MDMA ובקרוב נבדוק גם מסקלין, פלוטין והורדנין מבודדים ותמציות בוטניות ספקטרום מלא של קקטוסי הפאיוטה והסן-פדרו.