

# ***Psilocybe cubensis*: potencial neuropsicofarmacéutico de la psilocibina y psilocina**

## ***Psilocybe cubensis*: neuropsychopharmaceutical potential of psilocybin and psilocin**

Frank Carlos Barrientos-Alfaro<sup>1</sup>, Valeria Herrera-Rojas<sup>2</sup>, Michelle Montero-Quesada<sup>3</sup>, Jose Julián Picado-Morales<sup>4</sup>, Magally María Sanabria-Brenes<sup>5</sup>

Barrientos-Alfaro, F.C; Herrera-Rojas, V; Montero-Quesada, M; Picado-Morales, J.J; Sanabria-Brenes, M.M. *Psilocybe cubensis*: potencial neuropsicofarmacéutico de la psilocibina y psilocina. *Tecnología en Marcha*. Vol. 37, N° especial. 30 Aniversario del Centro de Investigación en Biotecnología. Noviembre, 2024. Pág. 132-142.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v37i9.7618>

- 1 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.  
 frankca37@gmail.com  
 <https://orcid.org/0000-0001-8961-4110>
- 2 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.  
 valeherrerojas@hotmail.com  
 <https://orcid.org/0000-0001-5857-8858>
- 3 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.  
 michellemonteroq@gmail.com  
 <https://orcid.org/0000-0003-4862-3680>
- 4 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.  
 josejpicado@icloud.com  
 <https://orcid.org/0000-0003-2116-8577>
- 5 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.  
 magallymaria2001@gmail.com  
 <https://orcid.org/0000-0002-9289-9548>

## Palabras clave

Alcaloides psicoactivos; hongos; potencial biomédico; fármaco con fines médicos; fármaco alucinógeno.

## Resumen

Los hongos juegan un papel clave en el mantenimiento de la vida en la tierra, ya que desempeñan múltiples funciones a nivel ecológico. Adicionalmente, son productores de diversos metabolitos secundarios, entre estos, los alcaloides, los cuales en ciertos casos pueden proveer propiedades alucinógenas. *Psilocybe cubensis* es una especie común de hongos alucinógenos conocida como “hongos mágicos”. Esta especie del filo Basidiomycota, originaria de Mesoamérica, produce alcaloides como la psilocibina y su derivado desfosforilado, la psilocina. Se ha estudiado el potencial de estos compuestos en el tratamiento contra distintas enfermedades como la depresión, la ansiedad, el trastorno de déficit de atención, el estrés postraumático y el trastorno obsesivo-compulsivo. Los hongos que acumulan psilocibina no suelen ser tóxicos para el consumo, pero sí pueden tener efectos colaterales como náuseas, vómito, dolor de cabeza, aumento del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea. Dado esto y a limitaciones legales, este hongo y sus compuestos no se encuentran inmersos en el mercado; sin embargo, nuevas investigaciones demuestran su potencial y evidencian la necesidad de considerar su comercialización.

## Keywords

Psicoactive alkaloid; fungi; biomedical potential; drug for medical purposes; hallucinogenic drug.

## Abstract

Fungi play a key role in maintaining life on Earth, as they perform multiple ecological functions. Besides, they are producers of various secondary metabolites, among these, alkaloids, which in certain cases can provide hallucinogenic properties. *Psilocybe cubensis* is a common species of hallucinogenic mushrooms known as “magic mushrooms”. This species of the phylum Basidiomycota, native to Mesoamerica, produces alkaloids such as psilocybin and its dephosphorylated derivative, psilocin. The potential of these compounds in the treatment of various illnesses such as depression, anxiety, attention deficit disorder, post-traumatic stress disorder, and obsessive-compulsive disorder has been studied. Mushrooms that accumulate psilocybin are usually not toxic for consumption, but they can have side effects such as nausea, vomiting, headache, increased heart rate, and blood pressure. Given this and legal limitations, this mushroom and its compounds are not available in the market; however, new research demonstrates their potential and why their commercialization should be considered.

## Introducción

Los hongos son los microorganismos eucariotas y heterótrofos que conforman el reino Fungi [1]. Las especies dentro de este reino se clasifican en los filos Neocallimastigomycota, Blastocladiomycota, Chytridiomycota, Mucoromycota, Glomeromycota, Zoopagomycota, Ascomycota y Basidiomycota [2]. De estos, sólo las especies de los dos últimos filos son capaces de producir cuerpos fructíferos [3]. Los hongos han sido utilizados por el ser humano para diversos fines, incluyendo la ingesta directa, la producción de diversos alimentos como el pan y distintas bebidas alcohólicas, y la producción de antibióticos y enzimas para procesos

químicos [4]. En el ecosistema, los hongos juegan un papel clave, debido a su alta producción de enzimas descomponedoras de materia orgánica [5]. Algunos desempeñan un rol simbiótico y otros, parasítico, tanto para plantas como animales [6]. También pueden ser utilizados como biocontroladores por la competencia natural que tienen con otros organismos [7].

Los hongos producen una amplia diversidad de metabolitos secundarios, incluyendo terpenos, indol alcaloides y policétidos [8]. En algunos casos, los alcaloides confieren propiedades alucinógenas, las cuales pueden causar ilusiones visuales y auditivas durante varias horas [9]. El género *Psilocybe*, perteneciente al filo Basidiomycota [10], agrupa hongos alucinógenos, utilizados ampliamente por sus características psicotrópicas [11]. En México se han descrito 57 especies de *Psilocybe* con estas cualidades, originalmente utilizadas para rituales en distintas culturas alrededor del mundo [12].

*Psilocybe cubensis* es una de las especies más comunes de hongos “psicodélicos” [13]. Los principales componentes activos de esta especie son la psilocibina y su derivado desfosforilado, la psilocina [12]. Recientemente, se ha determinado que dichos compuestos tienen potencial terapéutico en el tratamiento de diversas enfermedades neurológicas por sus propiedades neuropsico-farmacológicas [14]. Además, al igual que otros hongos, también producen compuestos con propiedades antibacterianas, antivirales, antiparasitarias, antitumorales, antioxidantes, antidiabéticas, cardiovasculares, hepatoprotectoras e inmunomoduladoras [15].

El objetivo de este artículo es sintetizar la información más reciente sobre *Psilocybe cubensis* y sus metabolitos secundarios, psilocibina y la psilocina, así como sus efectos, contradicciones, mercado y potencial neuropsico-farmacéutico. Para ello, se realizaron búsquedas de artículos científicos publicados en los últimos cinco años en Google Scholar y Pubmed.

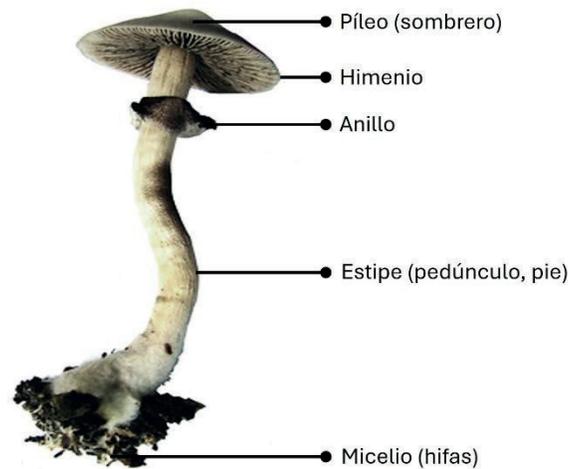
### ***P. cubensis* a través de la historia**

La utilización de *P. cubensis* se puede rastrear a principios de los años 1500 en Mesoamérica [12]. Sin embargo, se cree que su consumo se extiende hasta hace aproximadamente 3000 años [16]. Las investigaciones con estos hongos iniciaron en la década de 1950, gracias a expediciones realizadas por R. Gordon Wasson [17]. Posteriormente, en 1957, múltiples especies del género *Psilocybe* fueron clasificadas sistemáticamente por Roger Heim [17]. La psilocibina y la psilocina fueron aisladas e identificadas por primera vez en 1958 y sintetizadas en 1959 [18].

Actualmente, el uso de *Psilocybe spp.* continúa en grupos autóctonos de la región mesoamericana como parte de ceremonias sagradas y para tratar enfermedades como ansiedad, reumatismo, dolor de muelas y estómago [12]. Los usuarios le atribuyen experiencias subjetivas y encuentros sobrenaturales, que han impactado positivamente su vida [17].

### **Descripción del hongo *Psilocybe cubensis***

Perteneciente a la familia Strophariaceae, *P. cubensis* es un hongo nativo de Mesoamérica, el cual se caracteriza por su naturaleza estercolera, coprofilica y gregaria, pues sus esporas germinan en el estiércol de mamíferos rumiantes durante los meses de mayo y junio, específicamente en la región centroamericana [19]. La mayoría de las especies de *Psilocybe* son hongos pequeños, de tallo delgado, largo y fibroso, los cuales presentan basidiosporas de color café oscuro en un sombrerillo convexo [12], [20]. *P. cubensis* presenta un anillo senescente y hematomas azules en el estipe, el píleo y el micelio (Figura 1), y se encuentran en una diversidad de sustratos, incluidos estiércol de herbívoros, pastos, raíces, madera y suelo [20].



**Figura 1.** Morfología macroscópica de *P. cubensis*. Modificado de [21].

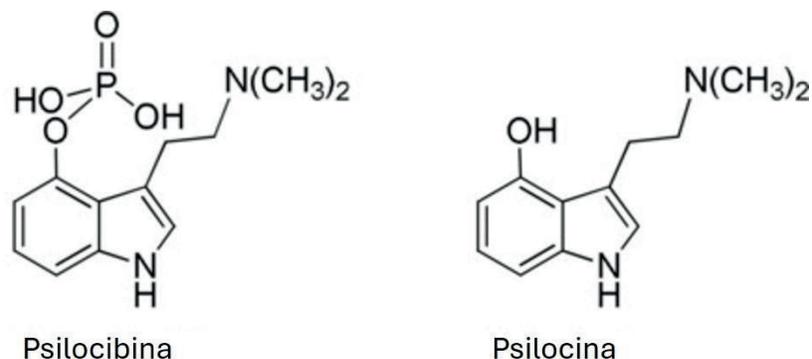
En extractos de *Psilocybe* se han encontrado alcaloides, flavonoides, taninos, saponinas y carbohidratos [11]. Se han reportado distintas concentraciones por órgano de los alcaloides psilocina y psilocibina, entre las cuales se ha determinado que la concentración de psilocina es de 0.17% - 0.78% en el sombrerillo y 0.09% - 0.30% en el tallo [22]; mientras que de psilocibina se han reportado concentraciones de 0.44% - 1.35% en el sombrerillo y 0.05% - 1.27% en el tallo [22].

### Descripción de la psilocibina

La psilocibina (Figura 2), 3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-4-ol dihidrógeno fosfato o 4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina ( $C_{12}H_{17}N_2O_4P$ ), es un alucinógeno serotoninérgico y dopaminérgico, termolábil, fotosensible e hidrosoluble, perteneciente al grupo de las triptaminas [14], [15], [17]. La psilocibina es un compuesto derivado de la ruta del shikimato y, por ende, de la ruta de las pentosas fosfato, siendo el triptófano su principal precursor [12] [21].

En la biosíntesis de la psilocibina, el triptófano es descarboxilado a triptamina por acción de la enzima triptófano descarboxilasa (*PsiD*), compuesto que es hidroxilado por la psilocibina hidroxilasa (*PsiH*) para formar 4-hidroxitriptamina [12], [21]. Posteriormente, la 4-hidroxitriptamina sufre una fosforilación mediada por la psilocibina fosfotransferasa (*PsiK*), dando origen a la norbaeocistina, la cual, mediante una metilación por parte de la psilocibina *N*-metiltransferasa (*PsiM*), da origen a la baeocistina [12], [21]. Finalmente, la baeocistina es metilada por *PsiM*, obteniendo psilocibina como producto de dicha reacción [12], [21], [23].

Debido a su síntesis a partir de triptamina, la psilocibina comparte similitudes estructurales con neurotransmisores endógenos como la serotonina [24]. Sin embargo, es importante destacar que la psilocibina es rápidamente desfosforilada por una fosfatasa alcalina o esterases no específicas, produciendo psilocina [25], [26].



**Figura 2.** Estructura química de la psilocibina (izquierda) y la psilocina (derecha). *Modificado de [21].*

### Descripción de la psilocina

La psilocina o 3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-4-ol, es una molécula que corresponde a la forma activa de la psilocibina [27]. Ambas moléculas pueden existir en equilibrio bioquímico a nivel metabólico en los hongos del género *Psilocybe* gracias a la enzima *PsiK* [27]. La psilocina presenta una hidrosolubilidad menor que la de la psilocibina; sin embargo, presenta una mayor liposolubilidad que su precursor [28]. Al igual que la psilocibina, la psilocina es un análogo estructural de la serotonina, razón por la cual, la psilocina es capaz de unirse a 15 receptores relacionados a la serotonina [26].

### Mecanismo fisiológico de la psilocibina y psilocina

Posterior a ser ingerida, la psilocibina es rápidamente desfosforilada en las condiciones ácidas del estómago; o bien, por la acción de fosfatasa alcalinas y otras esterasas en la mucosa intestinal y el hígado, previo a ingresar al sistema circulatorio en forma de psilocina [29], [30]. Este último compuesto se caracteriza por poseer una mayor actividad metabólica y psicoactiva que su precursor [29], [30]. Además, su hidrosolubilidad facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica [31].

De acuerdo con Dodd *et al.* [32], la concentración máxima de psilocina en sangre se alcanza 2-3 horas después de la ingesta. Sus efectos pueden durar entre 4 y 6 horas [31]. Metabólicamente, la psilocina es degradada en el hígado por acción de la monoamina oxidasa; o bien, de la aldehído deshidrogenasa [30]. Finalmente, los metabolitos producto de la degradación de la psilocina son eliminados vía urinaria, siendo el principal de estos, la psilocina-*O*-glucuronida [31]. Por otra parte, entre el 2% y el 4% de la psilocina es excretada sin haber sufrido ninguna modificación [31].

En el cerebro, la psilocina presenta una fuerte afinidad hacia los receptores de la familia 5-HT; especialmente, los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> [30], [32]. Producto de dicha interacción, se desencadena una cascada metabólica que finaliza con la movilización del calcio intracelular y la despolarización de la membrana de las neuronas [30], [33]. La despolarización de las neuronas incrementa la liberación de glutamato al medio extracelular [30]. Esta última molécula es considerada el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central (SNC) y posee un rol fundamental en diversas funciones cerebrales como la modulación de la plasticidad sináptica [34].

La activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en la corteza prefrontal del cerebro genera cambios en las conexiones neuronales y en el flujo sanguíneo en regiones como el lóbulo parietal inferior, el hipocampo y la amígdala [30]. Estos cambios generan modificaciones en procesos como la cognición, el procesamiento de emociones y la percepción sensorial [30]. Adicionalmente, existe evidencia de cómo la activación de estos receptores puede influenciar la expresión y modulación de genes, lo cual podría causar cambios neuronales beneficiosos para las personas afectadas por un padecimiento mental [35].

## Uso de la psilocibina y psilocina con fines terapéuticos

Los trastornos de la salud mental y la adicción al consumo de drogas representan una carga global importante [36]. Para el año 2020, se estimó que cerca de mil millones de personas podrían estar afectadas por alguna enfermedad mental [14]. Específicamente, la ansiedad se posicionó como la enfermedad más común, afectando a 284 millones de personas a nivel mundial en 2018; seguida de la depresión, la cual afectó a 264 millones de personas; mientras que, el consumo de alcohol y otras drogas perjudicó a cerca de 200 millones de personas [14]. Después de décadas de investigación, se ha demostrado la utilidad de la psilocibina como un tratamiento potencial para el manejo de múltiples trastornos de la salud mental por su capacidad para inducir cambios en la conectividad funcional [37], [38]. Se han demostrado efectos beneficiosos contra la depresión, la ansiedad, el consumo de drogas, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés postraumático, el desorden bipolar, la fobia social y los trastornos dismórficos corporales [14], [37], [38], [39].

La terapia asistida por psilocibina para la depresión posee la evidencia clínica más sólida hasta el momento [40]. La depresión suele ser una enfermedad crónica y recurrente que perjudica en gran medida la calidad de vida de los pacientes y de las personas a su alrededor; además, se relaciona con cierta discapacidad funcional [41]. Los principales tratamientos actuales se enfocan en el apoyo de un profesional de la salud en conjunto con el uso de fármacos; específicamente, se acostumbra utilizar los antidepresivos de segunda generación, tales como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) o de serotonina y norepinefrina (IRSN) [41]. No obstante, estos antidepresivos suelen tener efectos secundarios como el aumento de peso y disfunción sexual; además, gran parte de los pacientes no responde apropiadamente a este tipo de terapias y, si lo llegase a hacer, la reincidencia es bastante común [41].

Se han reportado ensayos con personas con depresión resistentes a los tratamientos convencionales y se descubrió que una dosis activa de psilocibina (25 mg) mostró una mayor capacidad de respuesta de la amígdala, mostrando gran eficacia en comparación con métodos antes probados [42]. Por su parte, los tratamientos antidepresivos típicos, como los ISRS, pueden tardar de semanas a meses en surtir efecto [42]. Un ejemplo de este efecto se encuentra en estudios mencionados por Nichols [17], los cuales tratan pacientes con depresión y ansiedad relacionada al cáncer; en los cuales se demostró que la psilocibina redujo en gran medida la desmoralización y desesperanza, al mismo tiempo que mejoró el bienestar espiritual y la calidad de vida. Tras seis meses de seguimiento a los pacientes tratados, entre el 60 y 80% mantuvieron reducciones significativas de su depresión y ansiedad.

Haijen *et al.* [43] llevaron a cabo una revisión donde se demuestran efectos beneficiosos de la psilocibina en comparación con los tratamientos convencionales para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Por otra parte, Bogadi & Kaštelan [37] describieron el caso de un adolescente de 16 años diagnosticado con fobia social, el cual

presentó problemas de aprendizaje, falta de motivación y aislamiento. Posterior al consumo de psilocibina, presentó mejoras en su comportamiento, pues tuvo mayor facilidad para expresar sus emociones y para participar en actividades grupales.

En cuanto a la dependencia del consumo de sustancias, se han realizado estudios acerca de la adicción al tabaco y al alcohol y cómo la psilocibina ayuda a tratarla. Por ejemplo, Bogenschutz *et al.* [44], llevaron a cabo un estudio en el que administraron psilocibina (25-30 mg/70 kg) a pacientes con un diagnóstico de dependencia al alcohol. Este tratamiento, en conjunto con sesiones de psicoterapia, permitió observar una considerable y sostenida disminución en el consumo de alcohol sin efectos adversos severos. Por otra parte, Santos & Marques [45] mencionan dos estudios clínicos en los que se evaluó la eficacia de la psilocibina para tratar la adicción al tabaco en pacientes con un consumo mínimo de 10 cigarrillos diarios. Después de administrar una dosis moderada del psicodélico, estos autores observaron abstinencia en el 80% de los participantes después de tres meses del consumo de la última dosis de psilocibina y en el 67% luego de 9 meses.

Es importante destacar que la psilocibina no sólo resulta útil para tratar enfermedades mentales, sino que también puede utilizarse para la psicología positiva, la cual puede ser una de las aplicaciones más beneficiosas del compuesto [46]. El enfoque actual consiste en aplicar terapias psicoterapéuticas únicamente cuando se sufre de un trastorno mental; sin embargo, la psilocibina también podría funcionar como una terapia preventiva para disminuir la probabilidad de que las personas con una salud mental estable desarrollen alguno de los trastornos mentales mencionados con anterioridad [46]. Algunos autores describen que el uso de este alucinógeno se encuentra asociado a una menor probabilidad de ser partícipe de diversas conductas delictivas, un mayor aprecio y respeto por la naturaleza, y una baja en la simpatía por comportamientos políticos autoritarios [47], [48].

## Contraindicaciones

Los hongos que acumulan psilocibina han demostrado aumentar el ritmo cardiaco y la presión sanguínea; por ende, aumentan el riesgo de sufrir lesiones o enfermedades cardiovasculares, tales como infartos [21], [49]. Generalmente, los hongos alucinógenos no son considerados tóxicos; no obstante, las intoxicaciones fatales debido a la exposición a este tipo de hongos son extrañas y suelen darse por combinarlos con otras drogas [50]. De acuerdo con Sottile *et al.* [33], la dosis letal media de psilocibina en humanos corresponde a 22.1 g/kg para un adulto de 77.5 kg.

Regularmente, la dosis de consumo recreativo varía entre 0.1% y 0.2% del peso seco [17]. Los efectos psicológicos perceptibles de la psilocina han sido correlacionados con rápidos aumentos de los niveles de plasma entre 4 ng/mL y 6 ng/mL [14]. Por otro lado, se estima que la biodisponibilidad del compuesto es de 52.7%, después de una ingesta de 10-20 ng/mL [14].

Otros síntomas principales causados por la ingesta de estos hongos incluyen distorsión perceptual (incluyendo alucinaciones visuales), náusea, vómito, dolor de cabeza, escalofríos, somnolencia, euforia, ansiedad, agitación, midriasis y enrojecimiento; estos síntomas suelen presentarse entre 20 y 60 minutos después de la ingesta y se disipan aproximadamente entre 4 y 6 horas después [12], [46]. Las intoxicaciones por hongos alucinógenos también conllevan otros riesgos un poco más severos tales como enfermedades gastrointestinales como la gastroenteritis, eritromelalgia, rabiomielolisis, fibrosis intestinal, hipertensión, hiperreflexia, insuficiencia hepática, convulsiones, bradicardia y taquicardia [14], [46]. Cabe destacar que no es recomendable la ingesta de psilocibina ni psicodélicos similares si dicho individuo tiene historial personal o familiar de trastornos psicóticos o psiquiátricos severos [51].

## Mercado

La eficacia de la psilocibina para el tratamiento de diversas enfermedades mentales ha despertado el interés científico y comercial en este compuesto; sin embargo, no es un compuesto que se encuentre disponible en el mercado [52]. El estudio de Kargbo [53] resalta el interés que la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) han tenido en la psilocibina, describiendo este compuesto para el tratamiento de estrés postraumático, desórdenes mentales y adicción.

Se estima que el mercado de las drogas psicodélicas alcanzará los \$10.000 millones en 2027 [54], y se proyecta que la integración de un nuevo narcótico de este tipo al mercado norteamericano podría requerir una inversión de 3 billones de dólares; sin embargo, su valor económico podría superar en gran medida dicha cifra [53]. Del mismo modo, este tipo de compuesto podría ser incluido en el mercado con relativa facilidad debido a que es producido naturalmente, se necesita una dosis muy baja, no es adictivo, y puede servir para tratamientos de por vida [53].

En los últimos 20 años, se han registrado más de 130 ensayos clínicos con psilocibina en ClinicalTrials.gov, no obstante, ninguno de ellos ha sido clasificado como Fase 4, debido a la falta de aprobación de la FDA [55]. Además, actualmente, existen 24 patentes registradas de psilocibina para estudios farmacológicos y ensayos clínicos; sin embargo, estos productos no han llegado a ser formulados ni incorporados al mercado para su comercialización, debido a la situación legal y dilemas éticos asociados a este alucinógeno [56].

## Conclusiones

El hongo *Psilocybe cubensis*, originario de Mesoamérica, ha sido históricamente utilizado en rituales culturales y ha captado el interés científico debido a sus potenciales beneficios terapéuticos. La psilocibina y la psilocina han demostrado tener efectos prometedores en el tratamiento de enfermedades como la depresión, la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, y el estrés postraumático. A pesar de estos hallazgos positivos, el consumo de estos hongos puede causar efectos secundarios como náuseas, vómitos y aumentos en la presión sanguínea, y su comercialización está restringida por limitaciones legales.

En Costa Rica, en el Centro de Investigación en Biotecnología (CIB) del Instituto Tecnológico de Costa Rica se cuenta con experiencia en investigaciones con hongos de interés biotecnológico con aplicaciones a nivel industrial, biomédico y ambiental; el desarrollo en el futuro de investigaciones en sustancias psicoactivas de origen fúngico sería de gran valor para revelar el gran potencial biomédico de estos compuestos en el país.

## Referencias

- [1] Y. Wang *et al.*, "Divergent evolution of early terrestrial fungi reveals the evolution of *Mucormycosis* pathogenicity factors", *Genome Biology and Evolution*, vol. 15, no. 4, pp. 1-19, 2023. <https://doi.org/10.1093/gbe/evad046>
- [2] G. Ángeles de Paz, U. Conejo Saucedo, R. León Morcillo, E. Aranda, "World of fungi and fungal ecosystems", en *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*, M. J. Taherzadeh, J. A. Ferreira, A. Pandey, Eds. Amsterdam: Elsevier, 2023, pp. 1-29. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91872-5.00010-7>
- [3] A. L. Rúa-Giraldo, "Taxonomía de los hongos: Un rompecabezas al que le faltan muchas piezas", *Biomédica*, vol. 43, no. 1, pp. 288-311, 2023. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7052>
- [4] P. J. Strong *et al.*, "Filamentous fungi for future functional food and feed", *Current Opinion in Biotechnology*, vol. 76, no. 102729, pp. 1-10, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2022.102729>



- [5] S. R. Prabhu, "Infectious and communicable diseases: An overview", en *Textbook of General Pathology for Dental Students*, S. R. Prabhu, Ed. Cham: Springer, 2023, pp. 63-72. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-31244-1\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-031-31244-1_9)
- [6] M. Bahram, T. Netherway, "Fungi as mediators linking organisms and ecosystems", *FEMS Microbiology Reviews*, vol. 46, no. 2, pp. 1-16, 2022. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab058>
- [7] P. Peiris, S. Upamali, Y. Li, P. Brown, C. Xu, "Fungal biocontrol against *Meloidogyne* spp. in agricultural crops: A systematic review and meta-analysis", *Biological Control*, vol. 144, no. 104235, pp. 1-11, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2020.104235>
- [8] A. Shankar, K. K. Sharma, "Fungal secondary metabolites in food and pharmaceuticals in the era of multiomics", *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 106, no. 9-10, pp. 3465-3488, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-11945-8>
- [9] J. G. Zorilla, A. Evidente, "Structures and biological activities of alkaloids produced by mushrooms, a fungal subgroup", *Biomolecules*, vol. 12, no. 8, pp. 1-25, 2022. <https://doi.org/10.3390/biom12081025>
- [10] M. Gressler, N. A. Löhr, T. Schäfer, S. Lawrinowitz, P. S. Seibold, D. Hoffmeister, "Mind the mushroom: Natural product biosynthetic genes and enzymes of Basidiomycota", *Natural Product Reports*, vol. 38, no. 4, pp. 702-722, 2021. <https://doi.org/10.1039/d0np00077a>
- [11] D. Dhanasekaran *et al.*, "Taxonomic identification and bioactive compounds characterization of *Psilocybe cubensis* DPT1 to probe its antibacterial and mosquito larvicidal competency", *Microbial Pathogenesis*, vol. 143, no. 104138, pp. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104138>
- [12] R. C. Van Court *et al.*, "Diversity, biology, and history of psilocybin-containing fungi: Suggestions for research and technological development", *Fungal Biology*, vol. 126, no. 4, pp. 308-319, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2022.01.003>
- [13] D. Strauss, S. Ghosh, Z. Murray, M. Gryzenhout, "Psilocybin containing mushrooms: A rapidly developing biotechnology industry in the psychiatry, biomedical and nutraceutical fields", *3 Biotech*, vol. 12, no. 339, pp. 1-15, 2022. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03355-4>
- [14] H. Lowe *et al.*, "The therapeutic potential of psilocybin", *Molecules*, vol. 26, no. 2948, pp. 1-33, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26102948>
- [15] K. Gotvaldová, K. Hájková, J. Borovičková, R. Juroka, P. Cihlářová, M. Kuchař, "Stability of psilocybin and its four analogs in the biomass of the psychotropic mushroom *Psilocybe cubensis*", *Drug Testing and Analysis*, vol. 13, no. 2, pp. 439-446, 2020. <https://doi.org/10.1002/dta.2950>
- [16] T. J. Wolff, "Historical approaches on DMT" en *The Touristic Use of Ayahuasca in Peru: Expectations, Experiences, Meanings and Subjective Effects*, T. J. Wolff, Ed. Wiesbaden: Springer VS, 2020, pp. 29-38. [https://doi.org/10.1007/978-3-658-29373-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-658-29373-4_6)
- [17] D. E. Nichols, "Psilocybin: From ancient magic to modern medicine", *The Journal of Antibiotics*, vol. 73, pp. 679-686, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0311-8>
- [18] R. Serreau, A. Amirouche, A. Benyamina, S. Berteina-Raboin, "A review of synthetic access to therapeutic compounds extracted from *Psilocybe*", *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 1, pp. 1-18, 2023. <https://doi.org/10.3390/ph16010040>
- [19] J. Guerrero-Paredes, J. Pineda, D. A. Barrigas, C. A. Pineda, "Producción del hongo (*Psilocybe cubensis*): Una revisión", *Revista Biorrefinería*, vol. 4, no. 4, pp. 1-6, 2021. ISSN: 2602-8530.
- [20] L. F. Arce-Torres, I. Gómez-Díaz, M. Monge-Artavia, J. Prado-Cordero, "Metabolitos secundarios con actividad medicinal extraídos de hongos provenientes de Centroamérica", *Tecnología en Marcha*, vol. 33, no. 3, pp. 80-89, 2020. <https://doi.org/10.18845/tm.v33i3.4416>
- [21] C. Lenz *et al.*, "Injury triggered blueing reactions of *Psilocybe* "magic" mushrooms", *Angewandte Chemie*, vol. 132, no. 4, pp. 1466-1470, 2020. <https://doi.org/10.1002/anie.201910175>
- [22] R. Goff *et al.*, "Determination of psilocybin and psilocin content in multiple *Psilocybe cubensis* mushroom strains using liquid chromatography–tandem mass spectrometry", *Analytica Chimica Acta*, vol. 1288, no. 342161, pp. 1-9, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.342161>
- [23] S. Dörner *et al.*, "Genetic survey of *Psilocybe* natural products", *ChemBioChem*, vol. 23, no. 14, pp. 1-8, 2022. <https://doi.org/10.1002/cbic.202200249>
- [24] X. Du, "Pharmacology and therapeutic effects of psilocybin", *Highlights in Science, Engineering and Technology*, vol. 65, pp. 134-139, 2023. <https://doi.org/10.54097/hset.v65i.11331>

- [25] A. Sarparast, K. Thomas, B. Malcolm, C. S. Stauffer, "Drug-drug interactions between psychiatric medications and MDMA or psilocybin: A systematic review", *Psychopharmacology*, vol. 239, no. 6, pp. 1945-1976, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06083-y>
- [26] N. Milne, P. Thomsen, N. Mølgaard, P. Rubaszka, M. Kristensen, I. Borodina, "Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the *de novo* production of psilocybin and related tryptamine derivatives", *Metabolic Engineering*, vol. 60, pp. 25-36, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2019.12.007>
- [27] M. K. Madsen *et al.*, "Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels", *Neuropsychopharmacology*, vol. 44, pp. 1328-1334, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0324-9>
- [28] M. Coppola, F. Bevione, R. Mondola, "Psilocybin for treating psychiatric disorders: A psychonaut legend or a promising therapeutic perspective?", *Journal of Xenobiotics*, vol. 12, no. 1, pp. 41-52, 2022. <https://doi.org/10.3390/jox12010004>
- [29] E. Dahmane, P. R. Hutson, J. V. Gobburu, "Exposure-response analysis to assess the concentration-QTc relationship of psilocybin/psilocin", *Clinical Pharmacology in Drug Development*, vol. 10, no. 1, pp. 78-85, 2021. <https://doi.org/10.1002/cpdd.796>
- [30] A. Wojtas, K. Golembiowska, "Molecular and medical aspects of psychedelics", *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 1, pp. 1-21, 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25010241>
- [31] Y. Carvajal, "Productos y hongos que contienen psilocibina y psilocina", *Cuaderno Médico Sociales*, vol. 63, no. 4, pp. 57-65, 2023. <https://doi.org/10.56116/cms.v63.n4.2023.1765>
- [32] S. Dodd *et al.*, "Psilocybin in neuropsychiatry: A review of its pharmacology, safety, and efficacy", *CNS Spectrums*, vol. 28, no. 4, pp. 416-426, 2023. <https://doi.org/10.1017/s1092852922000888>
- [33] R. Sottile, H. Singh, A. Weisman, T. Vida, "Unraveling the mysteries of mental illness with psilocybin", *Cureus*, vol. 14, no. 5, pp. 1-13, 2022. <https://doi.org/10.7759/cureus.25414>
- [34] K. Dommaneg, W. H. Sommer, M. W. Meinhardt, "Psychedelic targeting of metabotropic glutamate receptor 2 and its implications for the treatment of alcoholism", *Cells*, vol. 12, no. 6, pp. 1-20, 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12060963>
- [35] B. Yu, D. M. Battaglia, T. P. Foster, C. D. Nichols, "Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor activity mediates adipocyte differentiation through control of adipogenic gene expression", *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, pp. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98970-1>
- [36] M. Moeti, G. F. Gao, H. Herrman, "Global pandemic perspectives: Public health, mental health, and lessons for the future", *The Lancet*, vol. 400, no. 10353, pp. e3-e7, 2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01328-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01328-9)
- [37] M. Bogadi, S. Kaštelan, "A potential effect of psilocybin on anxiety in neurotic personality structures in adolescents", *Croatian Medical Journal*, vol. 62, no. 5, pp. 528-530, 2021. <https://doi.org/10.3325/cmj.2021.62.528>
- [38] C. S. Peritore, "The promise of psychedelic research", *Future Drug Discovery*, vol. 4, no. 1, pp. 1-16, 2022. <https://doi.org/10.4155/fdd-2021-0012>
- [39] R. Zeiss, M. Gahr, H. Graf, "Rediscovering psilocybin as an antidepressive treatment strategy", *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 985, pp. 1-14, 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14100985>
- [40] S. Ling *et al.*, "Molecular mechanisms of psilocybin and implications for the treatment of depression", *CNS Drugs*, vol. 36, no. 1, pp. 17-30, 2022. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00877-y>
- [41] G. A. Higgins *et al.*, "Low doses of psilocybin and ketamine enhance motivation and attention in poor performing rats: Evidence for an antidepressant property", *Frontiers in Pharmacology*, vol. 12, no. 640241, pp. 1-19, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.640241>
- [42] L. J. Mertens, M. B. Wall, L. Roseman, L. Demetriou, D. J. Nutt, R. L. Carhart-Harris, "Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression", *Journal of Psychopharmacology*, vol. 34, no. 2, pp. 167-180, 2020. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>
- [43] E. C. Haijen, P. P. Hurks, K. P., "Microdosing with psychedelics to self-medicate for ADHD symptoms in adults: A prospective naturalistic study", *Neuroscience Applied*, vol. 1, no. 101012, pp. 1-9, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2022.101012>
- [44] M. P. Bogenschutz *et al.*, "Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: A randomized clinical trial", *JAMA Psychiatry*, vol. 79, no. 10, pp. 953-962, 2022. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>
- [45] H. C. Santos, J. G. Marques, "What is the clinical evidence on psilocybin for the treatment of psychiatric disorders?", *Porto Biomedical Journal*, vol. 6, no. 1, pp. 1-11, 2021. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000128>

- [46] D. E. W. McCulloch, M. Z. Grzywacz, M. K. Madsen, P. M. Fisher, D. S. Stenbæk, "Psilocybin-induced mystical-type experiences are related to persisting positive effects: A quantitative and qualitative report", *Frontiers in Pharmacology*, vol. 13, no. 841648, pp. 1-17, 2022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.841648>
- [47] G. M. Jones, M. K. Nock, "Psilocybin use is associated with lowered odds of crime arrests in US adults: A replication and extension", *Journal of Psychopharmacology*, vol. 36, no. 1, pp. 66-73, 2022. <https://doi.org/10.1177/02698811211058933>
- [48] K. Paterniti, S. Bright, E. Gringart, "The relationship between psychedelic use, mystical experiences, and pro-environmental behaviors", *Journal of Humanistic Psychology*, vol. 0, no. 0, pp. 1-29, 2022. <https://doi.org/10.1177/00221678221111024>
- [49] S. M. Nkadimeng, C. M. L. Steinmann, J. N. Eloff, "Effects and safety of *Psilocybe cubensis* and *Panaeolus cyanescens* magic mushroom extracts on endothelin-1-induced hypertrophy and cell injury in cardiomyocytes", *Science Reports*, vol. 10, no. 22314, pp. 1-11, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79328-5>
- [50] A. K. Schlag, J. Aday, I. Salam, J. C. Neill, D. J. Nutt, "Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science", *Journal of Psychopharmacology*, vol. 36, no. 3, pp. 258-272, 2022. <https://doi.org/10.1177/02698811211069100>
- [51] K. Corrigan *et al.*, " Psychedelic perceptions: Mental health service user attitudes to psilocybin therapy", *Irish Journal of Medical Science*, vol. 191, no. 3, pp. 1385-1397, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02668-2>
- [52] D. Fradkin, "Psilocybin: A brief overview for psychiatric mental health nurse practitioners", *Perspectives in Psychiatric Care*, vol. 58, no. 3, pp. 1200-1203, 2021. <https://doi.org/10.1111/ppc.12888>
- [53] R. B. Kargbo, "Psilocybin therapeutic research: The present and future paradigm", *ACS Medicinal Chemistry Letters*, vol. 11, no. 4, pp. 399-402, 2020. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00048>
- [54] A. Ali, M. E. Gifford, H. Lowe, L. Gordon, J. Grant, "Natural vs. synthetic psilocybin: The same or completely different?", en *Mushrooms with Therapeutic Potentials*, D.C. Agrawal, M. Dhanasekaran, Eds. Singapore: Springer, 2023, pp. 479-492. [https://doi.org/10.1007/978-981-19-9550-7\\_18](https://doi.org/10.1007/978-981-19-9550-7_18)
- [55] S. A. Norring, M. G. Spigarelli, "The promise of therapeutic psilocybin: an evaluation of the 134 clinical trials, 54 potential indications, and 0 marketing approvals on ClinicalTrials.gov", *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 18, pp. 1143-1151, 2024. <https://doi.org/10.2147/dddt.s443177>
- [56] K. Gerber, I. G. Flores, A. C. Ruiz, I. Ali, N. L. Ginsberg, E. E. Schenberg, "Ethical concerns about psilocybin intellectual property", *ACS Pharmacology & Translational Science*, vol. 4, no. 2, pp. 573-577, 2021. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.0c00171>