



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

V. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2023ko maiatzaren 17, 18 eta 19a
Donostia, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 3.0

OSASUN ZIENTZIAK

**Psilozibinaren administrazio
akutuaren eraginen ebaluazioa
garun kortexean serotonina,
noradrenalina eta dopamina
mailak neurtuz: garun-
mikrodialisiaren bidez burututako
ikerlana esna dauden saguetan**

*Nerea Martínez Álvarez,
Inés Erkizia Santamaría,
Igor Horrillo Furundarena,
Jose Javier Meana Martínez eta
Jorge Emilio Ortega*

115-122 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.v.04.14>

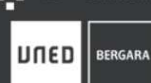
ANTOLATZAILEA:



BABESLEAK:



LAGUNTZAILEAK:



Psilozibinaren administrazio akutuaren eraginaren ebaluazioa garun kortexean serotonina, noradrenalina eta dopamina mailak neurtuz: garun-mikrodialisiaren bidez burututako ikerlana esna dauden saguetan

Nerea Martínez-Álvarez¹, Inés Erkizia-Santamaria¹, Igor Horrillo^{1,2,3}, Jose Javier Meana^{1,2,3},
Jorge Emilio Ortega^{1,2,3}

¹*Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU*

²*Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM*

³*Biocruces Bizkaia Osasun Ikerketa Institutua*

nerea.martineza@ehu.eus

Laburpena

Psilozibina eraginkortasun antidepresiboa duen haluzinatzaile naturala da. Bere ekintza mekanismoa nahiko ezezaguna da. Hori dela eta, lan honetan, psilozibinaren ekintza mekanismo akutua aztertu da monoamina maila estrazelularrak ebaluatuz, kortex frontalean egindako garun-mikrodialisia *in vivo* teknika erabiliz.

Erabilitako dosian, 1 mg/kg hain zuzen, ez da monoaminen kontzentrazioan aldaketa esanguratsurik ikusi eta, beraz, psilozibinaren ekintza antidepresiboak, egungo antidepresiboen kasuan ez bezala, ez du erlazio zuzenik kortex frontaleko monoaminen mailen igoerarekin.

Hitz gakoak: Psilozibina, depresioa, antidepresiboak, psikodelikoak.

Abstract

Psilocybin is a natural hallucinogenic compound that has been shown to have potential antidepressant effects. However, the mechanism of action is largely unknown. Therefore, in this study, we investigated the effect of psilocybin on the frontal cortex monoamine extracellular concentrations using in vivo brain microdialysis technique.

At the dose used (1 mg/kg), no significant changes in monoamine concentration were observed. This leads to the conclusion that the antidepressant mechanism of action of psilocybin, unlike current antidepressants, does not primarily involve an increase in extracellular monoamines in frontal cortex.

Keywords: Psilocybin, depression, antidepressants, psychedelics.

1. Sarrera eta motibazioa

Depresioa prebalentzia altuko gaixotasun mental larria da. Azken hamarkadan, gaixotasun horren intzidentzia etengabe hazi da (*GBD results, 2022a*), eta, gaur egun, gaixotasun mental ohikoena da (Erkizia-Santamaria et al., 2020). 2019. urtean, mundu-mailan, 280 milioi pertsona inguruk depresioa pairatu zutela kalkulatu da; hau da, biztanleria osoaren %3,8a (*GBD results, 2022b*). Horrez gain, 2019az geroztik, SARS-CoV-2 birusak eragindako pandemiaren ondorioz, depresioaren prebalentziak %27,6ko igoera globala izan duela estimatu da (COVID-19 Mental disorders Collaborators, 2021).

Depresioa desgaitasun kausa nagusia dela uste da (World Health Organization, 2021), pazienteen eguneroko bizitza nabari oztopa bailezake familia-, lan-, zein sozializazio-arloan, ohiko gaitasun eta energiarekin jardutea ekidinez. Gaitz hau ez da, beraz, gogo-aldartearen ohiko gorabeherekin nahastu behar, ezta eguneroko bizitzan ager daitezkeen arazoei emandako iraupen laburreko erantzun emozionalekin ere. Izan ere, aipatutako eragozpenez gain, depresioak eragindako gertakari larriek pazienteak bere buruaz-beste egitera eramaten dezakete (Osasun Eskola, 2019).

Depresioaren prebalentzia altua eta ondorio larriak aipatzekoak badira ere, gaur egun bere etiopatologia nahiko ezezaguna da (Sequeira eta Fornaguera, 2009), eta hainbat aukera terapeutiko dauden arren, muga handiak dituzte (Benedí eta Romero, 2005). Hori dela eta, ekintza mekanismo ezberdinen bidez

eragiten duten farmako antidepressibo berriak garatzea ezinbestekoa da. Horretarako, depresioaren aurkako potentzial terapeutikoa duten substantzia oro, psilozibina besteak beste, arretaz aztertzeak berebiziko garrantzia du (Alshammari, 2020).

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Azken hamarkadetan aurrerapauso handiak eman dira depresioaren teoria biologikoetan (Vazquez et al., 2000). Gaur egun, ezaguna da faktore anitz daudela depresioaren garapenean inplikaturik, eta ez dela zirkuitu neuroanatomiko bakar baten disfuntzioan oinarritzen. Emotibotasun, sari eta exekuzio funtzioetan inplikaturik zenbait garun gune ere identifikatu dira. Horietatik gehien ikasi direnak kortex frontala (FC), hipokanpoa, amigdala eta *nucleus accumbens* (NAc) izan dira (Sequeira eta Fornaguera, 2009).

Depresioaren tratamenduari dagokionez, serotoninaren birkaptazioaren inhibitzaileak (ISRS) dira orokorrean lehen aukera terapeutikoa (Osakidetza, 2017). Hala ere, klinikan erabilitako beste farmako antidepressibo gehienek, ISRSak kasu, monoaminen kontzentrazioa handitzen dute eragin akutu eta amankomun gisa, ekintza mekanismo ezberdinez baliatuz (Benedí eta Romero, 2017).

Farmako horiek, erabilgarriak diren arren, aintzat hartu beharreko 2-4 asteetako latentzia denbora aurkezten dute. Horrez gain, depresio nagusia duten pazienteen %37ak ez dio tratamendu antidepressiboari erantzuten 6-12 aste igarota, %53ak ez du erremisioa lortzen eta, gainera, farmakologikoki trataturikotako pazienteen %63ak efektu desiragaitz bat pairatzen du gutxienez (Osakidetza, 2017).

Terapia farmakologiko berrien beharrak ekintza mekanismo ezberdinen ikerketaz gain, psikiatria arloan iraganean oso erabiliak izan ziren substantziengan interesa berri du, substantzia psikodelikoengan hain zuzen.

Psikodelikoak, 1940an azido lisergikoaren dietilamida (LSD) lehen aldiz sintetizatu zenetik, asko aztertu ziren psikiatria arloan, batez ere LSD, psilozibina eta meskalina. Psikodelikoen erabilera irrazional eta orokortuaren ondorioz, 1971an UN Drogei buruzko konbentzioan Kontrolpeko Substantzien Legearen I sailkapenean (*Schedule I, Controlled Substance Act*) sartu ziren. Ondorioz, psikodelikoen erabilera naiz preskripzio klinikoa guztiz debekatu ziren, eta ikerketa erabat eten. Hala ere, 40 urte igarota, berpiztu berri da psikodelikoen gaineko interesa (Sessa, 2012; United Nations, 1971; Rucker et al., 2018).

2006tik aurrera, desoreka psikiatriko ez psikotikoetan hainbat auzakotutako entsegu kliniko kontrolatu egin dira substantzia horiekin (batez ere psilozibinarekin). Depresioa ez da salbuespena, eta egungo literatura zientifikoan psilozibinaren eraginkortasuna depresioaren tratamenduan hainbat entsegutan ebaluatu da, eta aldeko emaitzak lortu dituzte (Carhart-Harris et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2018; Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016; Goodwin et al., 2022). Are gehiago, berriki argitaratu den entsegu batean antidepressibo klasiko batekin konparatu zen, eszitalopram hain zuzen ere, eta psilozibinaren eraginkortasun antidepressiboa ISRS honekiko parekoa hala hobea izan zen (Carhart-Harris et al., 2021).

Psilozibina jatorri naturaleko alkaloide triptaminiko haluzinatzailea da. Hainbat onddo familiatan aurki daiteke, baina *Psilocybe* generoko onddoak dira potenteenak. Psilozibina hestean, plasman eta giblean era inespezifikoan desfosforilatzen da, eta psilozina izeneko metabolito aktibo bilakatzen da (1. Irudia). Metabolito hau da zehazki efektu psikoaktiboaren eragile nagusia (Tyls et al., 2014).

1. Irudia. *Psilocybe semilanceata* (Copyright © 2012 Alan Rockefeller) onddoa eta psilozibinaren psilozina sortzeko desfosforilazio erreakzioa.



Farmakologiari dagokionez, hartzaile serotonergikoez dauka afinitate handiena, antzeko efektu psikoaktiboak dituzten gainerako drogek bezala, 5-HT_{1D,2A,2B,2C,5,6,7} hartzaileekiko zehatz mehatz (Geiger et al., 2018) Horiez guztiez gain, 5-HT_{1A,1B} hartzaileekiko afinitate ertaina ere badauka, eta H₁ hartzaile histaminergikoez, D₃ dopaminergikoez eta α _{2A,2B} adrenergikoez ere elkarreagin dezake (Rickli et al., 2016; Erkizia-Santamaría et al., 2022).

Psilozibinaren farmakologia, beraz, oso konplexua da, eta nahiko ezezaguna oraindik. Gainera, depresioan eragin mesedegarriak dituela frogatu den arren, horiek sortzeko baliatzen duen ekintza mekanismoa ezezaguna da oraindik.

Hori dela eta, proiektu honen helburu orokorra psilozibinaren eragin akutuen ekintza mekanismoa aztertzea izan da. Gaurdaino depresioaren tratamenduan erabilitako farmako eraginkor gehienek sistema monoaminergikoan nolabaiteko eragina dutenez (Benedí eta Romero, 2005), psilozibinaren administrazio akutua noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) eta dopamina (DA) mailetan duen inpaktua aztertu dugu. Horretarako, garun-mikrodialisia teknika erabili da, teknika honek garunean ematen diren aldaketa kimikoen monitorizazio jarraitua baimentzen baitu, substantzia endogenoak konpartimendu extrazelularretik laginduz.

3. Ikerketaren muina

3.1. Materialak eta metodoak

Ikerlan hau burutzeko, Euskal Herriko Unibertsitateko (UPV/EHU) abeltegian jasotako 26 C57BL/6 sagu ar erabili ziren. Animalien zaintza eta esperimentazio protokoloek Europar Batasunak (2010/63/EU) eta estatuko gobernuak (E.D. 53/2013) ikerkuntzarako animalien maneirako ezarritako jarraibideak bete zituzten, eta Euskal Herriko Unibertsitateko Animaliekin egiten den Esperimentaziorako Etika Batzordeak (AEEB) onetsi zituen (CEEA: M20_2020_014). Gainera, horrek barne hartzen duen Russel eta Burch-ek (1959) proposatutako 3Ren (*Replacement, Reduction & Refinement*) metodologia aplikatu zen.

Saguak lau taldetan banatu ziren, jaso behar zuten tratamenduaren arabera: kontrol taldea, psilozibina taldea, MDL11939 (5-HT_{2A} hartzaileen antagonista) taldea eta blokeo taldea (psilozibina + MDL11939). Talde bakoitzak jasotako tratamendua hau izan zen:

- Kontrol taldea: gatz-seruma (SS), bi ziztada (5 mL/kg bakoitza).
- Psilozibina taldea: psilozibina (1 mg/kg) lehenengo ziztadan eta SS (5 mL/kg) bigarrean.
- MDL11939 taldea: MDL11939 (1 mg/kg) lehenengo ziztadan eta SS (5 mL/kg) bigarrean.
- Blokeo taldea: MDL11939 (1 mg/kg) lehenengo ziztadan eta psilozibina (1 mg/kg) bigarrean.

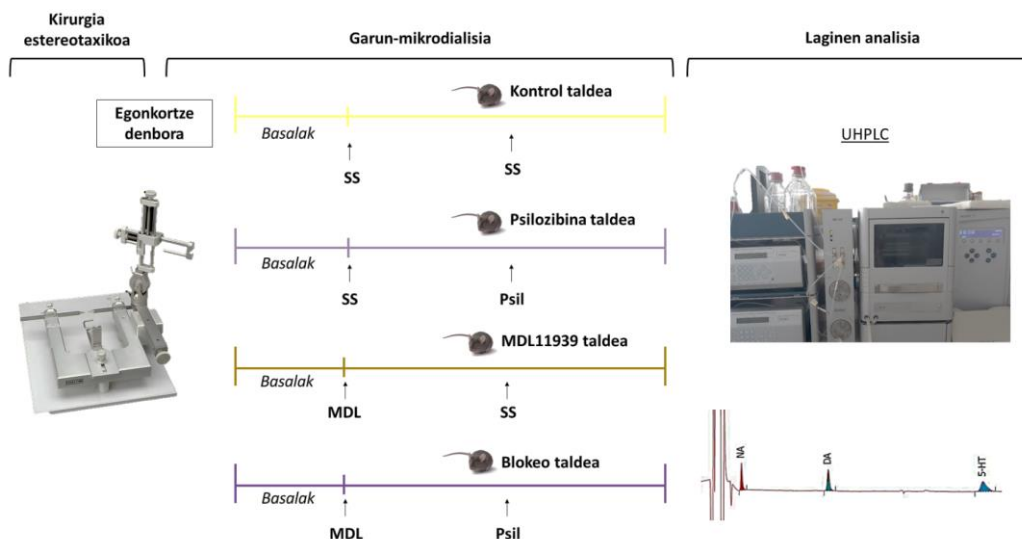
Sagu guztiek peritoneo barneko bi ziztada jaso zituzten, beraz: lehenengoa esperimentuaren 87,5. minutuan eta bigarrena 125. minutuan.

Kirurgia estereotaxikoaren bidez FCan UPV/EHUn eskuz egindako garun mikrodialisirako zunda zentrokideak ezarri zitzaizkien saguei. Mugimendu askea baimentzen zuen mikrodialisi ekipoa, monoaminarik gabeko likido zefalorrikideo (LZR) artifiziala perfunditu zitzaizkien saguei, 1,25 μ L/minko fluxuan eta, bi ordutako egonkortze denbora igaro ostean, 12,5 minuturo bildu ziren laginak (kontserbatzaile gisa 0,1N HCl erabiliz).

Laginen analisirako zehaztapan handiko kromatografia likidoa erabili zen, detektagailu elektrokimikoari lotua (ALEXYSTTM UHPLC). Lehen ziztada administratu baino lehen, 8 lagin jaso ziren saguen FCan monoaminen kontzentrazio estrazelular basalak ezartzeko. Taldeen arteko ezberdintasunak aztertzeko, berriz, 87,5. minututik 225. minutura lortutako balioekin kurba azpiko azalerak (AUC) kalkulatu ziren (2.Irudia).

Lortutako emaitzak, Graphpad PrismTM IX (GraphPad Software, San Diego, CA, EEUU) programarekin aztertu ziren, bide bakarreko ANOVA, bi bidetako ANOVA eta Bonferroni *post-hoc* testa erabiliz. Lortutako emaitzen artean ezberdintasuna esanguratsua zela determinatzeko ezarritako p balioa $p < 0,05$ izan zen.

2.Irudia. Esperimentuaren antolakuntza-diagrama: kirurgia estereotaxikoa, garun mikro dialisia (talde bakoitzak jasotako tratamendua zehaztuta) eta laginen analisia.

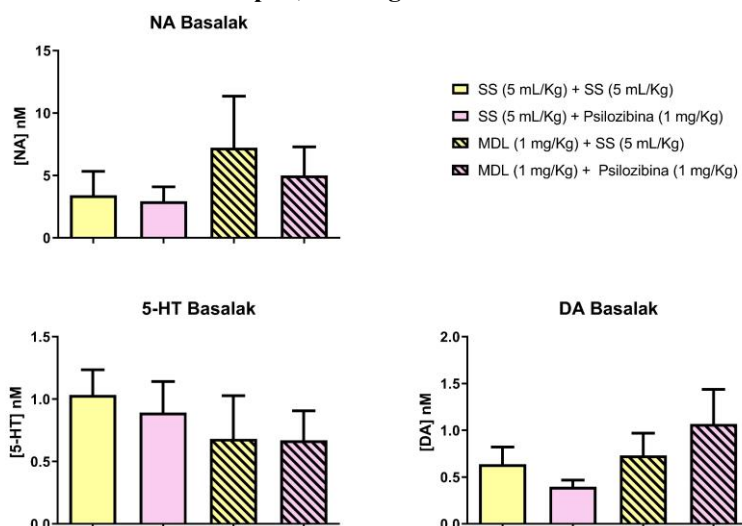


3.2. Emaitzak

Erabilitako animalien artean ezberdintasun esanguratsurik ez zegoela ziurtatzeko, lagin basalen NA, DA eta 5-HT mailak neurtu ziren administrazioaren aurretik, eta talde esperimentalak konparatu ziren bide bakarreko ANOVA erabiliz (3. Irudia).

- **NA.** NA maila basalen artean ez zen estatistikoki esanguratsua zen ezberdintasunik topatu psilozibina taldearen ($2,928 \pm 1,164$ nM; n=5), MDL taldearen ($7,237 \pm 4,108$ nM; n=4), MDL + psilozibina taldearen ($5,003 \pm 2,296$ nM; n=7) eta kontrol taldearen ($3,414 \pm 1,912$ nM; n=9) artean ($F[3,24]=0,532$; $p=0,665$).
- **DA.** DA maila basalen artean ere ez zen estatistikoki esanguratsua zen ezberdintasunik ikusi psilozibina taldearen ($0,397 \pm 0,071$ nM; n=5), MDL taldearen ($0,733 \pm 0,236$ nM; n=4), MDL + psilozibina taldearen ($1,068 \pm 0,369$ nM; n=7) eta kontrol taldearen ($0,639 \pm 0,181$ nM; n=7) artean ($F[3,22] = 1,137$; $p = 0,359$).
- **5-HT.** 5-HTren maila basalen kasuan ere ez zen estatistikoki esanguratsua zen ezberdintasunik behatu psilozibina taldea ($0,892 \pm 0,251$ nM; n=4), MDLtaldea ($0,682 \pm 0,345$ nM; n=3), MDL + psilozibin taldea ($0,671 \pm 0,236$ nM; n=5) eta kontrol taldea ($1,035 \pm 0,201$ nM; n=5) konparatzean ($F[3,16] = 0,533$; $p = 0,668$).

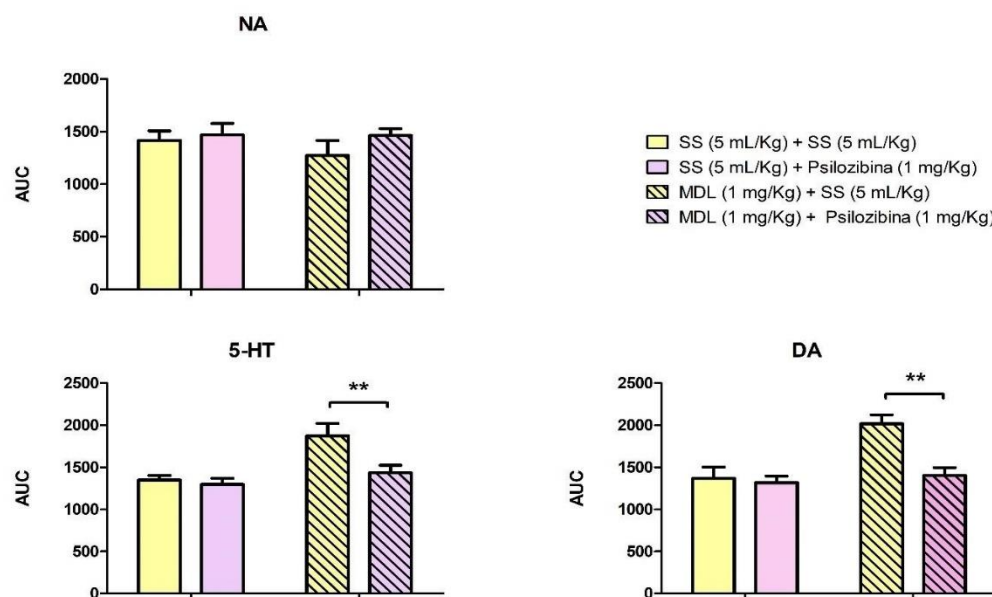
3.Irudia. FC-an kontrol, psilozibina, MDL11939 eta MDL11939 + psilozibina taldeetan neurtutako NA, DA eta 5-HT kontzentrazio estrazelular basalak (nM), hurrenez hurren, batzabestekoa \pm SEM gisa adierazita eta $p<0,05$ esanguratasun balioztat hartuta.



Peritoneo barnean emandako 1 mg/kg psilozibinak zuen eragina ebaluatzeko, FCan garun-mikrodialisiaren bidez monoamina maila estrazelularrak neurtu ziren, eta, ondoren, lau talde esperimentaletan denboran zehar lortutako monoamina bailoen kurbaren azpiko azalerak (AUC) konparatu ziren, jasotako tratamenduen (psilozibina edo/eta MLD11939) eragina aztertzeko. Lortutako emaitzak hauek izan ziren (4. Irudia):

- **NA.** Lau talde esperimentalak konparatzean, jasotako tratamenduak (psilozibina 1 mg/kg zein MDL11939 1 mg/kg, peritoneo barnean emanda) ez zuen estatistikoki esanguratsua zen aldaketarik eragin NA maila estrazelularretan ($F_{\text{Psilo}}[1,22]= 1,439$; $p= 0,245$; $F_{\text{MDL}}[1,22]= 0,509$; $p= 0,484$; $F_i[1,22]= 0,477$; $p= 0,498$).
- **DA.** Dopamina maila aztertzean, tratamenduak eragindako aldaketa estatistikoki esanguratsuak ikusi ziren, bai tratamendu bakoitza aztertzean bai horien arteko elkarreaginean ($F_{\text{Psilo}}[1,21]= 8,176$; $p= 0,010$; $F_{\text{MDL}}[1,21]= 9,986$; $p=0,005$; $F_i[1,21]= 5,869$; $p= 0,026$).
- **5-HT.** Aurreko kasuan bezala, estatistikoki esanguratsuak diren aldaketak ikusi ziren lau talde esperimentalak konparatzean, bai tratamendu bakoitza aztertzean eta baita horien arteko elkarreaginean ere ($F_{\text{Psilo}}[1,18]= 7,481$; $p=0,015$; $F_{\text{MDL}}[1,18]=13,430$; $p= 0,002$; $F_i[1,18]= 4,576$; $p=0,049$).

4.Irudia. Peritoneo barnetik emandako psilozibina 1 mg/kg duen eragina FCan neurtutako NA, DA eta 5-HT maila estrazelularretan, lau talde esperimentalen kurba azpiko azaleraren (AUC) batzbesteko balioak \pm SEM moduan adierazita.



4. Ikerlanaren ondorioak

Psilozibinak, 1 mg/kg-ko dosian, ez du modu akutuan FCan monoamina maila aldaketa esanguratsurik eragiten. MDL11939ak (5-HT_{2A} hartzaileen antagonista dena), ordea, DA eta 5-HT mailen igoera eragiten du eta, gainera, kontzentrazio aldaketa hauek lehenarazten ditu MDL11939ari jarraiki administratutako psilozibinak.

Psilozibinak, beraz, ez dauka egungo antidepresiboek duten monoaminen gaineko eragin akutu bera. Izan ere, gaur egun klinikan erabiltzen diren farmako antidepresiboek, eragina sortzeko 2-4 astetako latentzia denbora badute ere, modu akutuan monoaminen kontzentrazioa areagotzeko ahalmena dute FCan.

Guk erabilitako dosia, 1 mg/kg, aurretik egindako hainbat ikerlanetan sagu eta arratoietan eragin psikodelikoak zein antidepresibo atzeratuak eragiteko gai dela frogatu izan da (Halberstadt eta Geyer, 2013; Sakashita et al., 2015; Hibicke et al., 2020; Hesselgrave et al., 2021). Hori dela eta, lortutako

emaitzek psilozibina, era akutuan behintzat, erantzun hauek sortzeko ohiko bide monoaminergikoa ez den beste bide alternatibo bat pizteko gai dela pentsarazten digute.

5. Etorkizunerako norabidea

Psilozibinak, 1 mg/kg-ko dosian FCan monoaminen kontzentrazioan aldaketarik eragiteko gai ez bada ere, hainbat ikerlanetan frogatu da dosi altuagoek monoaminen maila estrazelularretan eragina badutela (Sakashita et al., 2015; Wojtas et al., 2022).

Dosi altuagoek sortutako eragin horretan 5-HT1A eta 5-HT2C hartzaileen partehartzea proposatu da, eta horiek eragin antidepresibo zein haluzinatzailean partehartzerik ez dutela uste izan den arren, psilozibinaren eragin neurokimiko akutuetan izan dezaketen rolari buruzko ideia bat ematen digute. Dosi altuagoak erabiltzea, beraz, interesgarria izan daiteke 5-HT1A eta 5-HT2C hartzaileen partehartzea aztertzeko. Izan ere, ikerlan berriek, Erkizia-Santamaría et al. (2022)-ek argitaratutako ikerlana esaterako, psilozibinaren eragin akutuan, buruaren bapateko aztintzean (*head-twitch response*-HTR) eta hiper/hipotermian besteak beste, hartzaile horien inplikazioa azpimarratzen dute. HTR buruaren alde batetik besterako mugimendu rotazionala da, 5-HT2A hartzaileen aktibazioaren indikatzaile gisa onartu dena, eta gizakian eragin haluzinogenoa izango duen auresateko froga gisa erabilgarria dena (Corne eta Pickering, 1967; Halberstadt eta Geyer, 2013).

Gainera, hemen aztertutako monoaminak ez ezik, glutamato (GLU) mailak neurtzea ere interesgarria liteke 1 mg/kg-ko dosian. Izan ere, dosi horrek, monoaminetan eragiten ez duen arren, HTR kopuru maximoa eragiteko gai dela jaso da literaturan. Eragin haluzinogenoa FCan GLU askatzearekin erlazionatuta egon zitekeela proposatu zuten Herian et al. (2019)-ek, eta, gainera, Muschamp et al. (2004) -ek burututako entseguetan, GLUren igoera 5-HT2A hartzaileekin erlazionatu zuten. Hori dela eta, etorkizunean GLU ere kontuan izatea komenigarria litzateke.

6. Erreferentziak

- Alshammari, T. K. (2020). The ketamine antidepressant story: New insights. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(23), 5777. <https://doi.org/10.3390/molecules25235777>
- Benedí, J. eta Romero, C. (2005). Antidepresivos. *Farmacia profesional (Internet)*, 19(10), 76–81. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antidepresivos-13081504>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., et al. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., et al. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month followup. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Carhart-Harris, Robin L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., et al. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet. Psychiatry*, 3(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- Corne, S. J., & Pickering, R. W. (1967). A possible correlation between drug-induced hallucinations in man and a behavioural response in mice. *Psychopharmacologia*, 11(1), 65–78. <https://doi.org/10.1007/bf00401509>
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Erkizia-Santamaría, I., Alles-Pascual, R., Horrillo, I., Meana, J. J., & Ortega, J. E. (2022). Serotonin 5-HT2A, 5HT2c and 5-HT1A receptor involvement in the acute effects of psilocybin in mice. *In vitro*

- pharmacological profile and modulation of thermoregulation and head-twitch response *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 154(113612), 113612. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113612>
- Erkizia-Santamaria, I., Ortega, J. E., & Horrillo, I. (2020). Terapia antidepresiboaren azken pausoak: oraina eta geroa. *Osagaiz osasun-zientzien aldizkaria*, 4(2). <https://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2020.311>
- GBD Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. (2022a). <https://vizhub.healthdata.org/gbdresults/?params=gbd-api-2019-permalink/d1e3cf597bd87387fdae2a35f9f94a8e>
- GBD Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. (2022b). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-resultstool?params=gbd-api-2019-permalink/5f06569d2df7c5199efc4a5140a8655c>
- Geiger, H. A., Wurst, M. G., & Daniels, R. N. (2018). DARK classics in chemical neuroscience: Psilocybin. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2438–2447. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00186>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., et al. (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *The New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2013). Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology*, 227(4), 727–739. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3006-z>
- Herian, M., Wojtas, A., Kamińska, K., Świt, P., Wach, A., & Gołembiowska, K. (2019). Hallucinogen-like action of the novel designer drug 25I-NBOMe and its effect on cortical neurotransmitters in rats. *Neurotoxicity Research*, 36(1), 91–100. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00033-x>
- Hesselgrave, N., Troppoli, T. A., Wulff, A. B., Cole, A. B., & Thompson, S. M. (2021). Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(17), e2022489118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2022489118>
- Hibicke, M., Landry, A. N., Kramer, H. M., Talman, Z. K., & Nichols, C. D. (2020). Psychedelics, but not ketamine, produce persistent antidepressant-like effects in a rodent experimental system for the study of depression. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(6), 864–871. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.9b00493>
- Muschamp, J. W., Regina, M. J., Hull, E. M., Winter, J. C., & Rabin, R. A. (2004). Lysergic acid diethylamide and [-]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. *Brain Research*, 1023(1), 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.044>
- Osakidetza (2017). Tratamiento de la depresión en la atención primaria: cuándo y con qué. EAE: INFAC. https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1_antidepresivos.pdf
- Osasun eskola (2019). *Depresioa*. Gipuzkoako Osasun mentalerako Sarea. <https://www.osakidetza.euskadi.eus/osasun-mentala-gaixotasunak/-/depresioa/>
- Rickli, A., Moning, O. D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2016). Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1327–1337. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.05.001>

- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>
- Sakashita, Y., Abe, K., Katagiri, N., Kambe, T., Saitoh, T., Utsunomiya, I., Horiguchi, Y., & Taguchi, K. (2015). Effect of psilocin on extracellular dopamine and serotonin levels in the mesoaccumbens and mesocortical pathway in awake rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 38(1), 134–138. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00315>
- Sequeira A. eta Fornaguera J. (2009). Neurobiología de la depresión. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 10 (6), 462-478. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2009/rmn096j.pdf>
- Sessa, B. (2012). Shaping the renaissance of psychedelic research. *Lancet*, 380(9838), 200–201. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60600-X)
- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342–356. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>
- United Nations. (1971). Convention on psychotropic substances. https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf
- Vázquez, F. L., Muñoz, R. F., Becoña, E. (2000). Depresión: diagnóstico, modelos teóricos y tratamiento a finales del siglo XX. *Psicología conductual*, 8 (3), 417-449. https://www.behavioralpsycho.com/wpcontent/uploads/2020/04/02.Vazquez_8-3oa-1.pdf
- World Health Organization (2021). *Depresión*. Geneva: World Health Organization c2020. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Wojtas, A., Bysiek, A., Wawrzczak-Bargiela, A., Szych, Z., Majcher-Maślanka, I., Herian, M., Maćkowiak, M., & Gołombiowska, K. (2022). Effect of psilocybin and ketamine on brain neurotransmitters, glutamate receptors, DNA and rat behavior. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6713. <https://doi.org/10.3390/ijms23126713>

7. Eskerrak eta aipamenak

Ikerketa hau ikerketa-gaietan hasi nahi duten unibertsitateko ikasleentzat Ikasiker lankidetzak eta Eusko Jaurlaritzaren Ikertzaileak prestazteko doktoretza-aurreko bekari (PRE_2022_1_0256) esker burutu da. Horrez gain, ikerlan hau MCIN/AEI/10.13039/501100011033 finantziatutako PID2021-123508OB-I00 proiektuari esker burutu da.