

Tecnología Sintética de Biosíntesis de Psilocibina: Producción Eficiente y Controlada en Huéspedes Procarióticos

Manuel Pérez López, Estudiante de ingeniería Biotecnológica; Universidad EIA

Nicolás Cuadrado Brango, Estudiante de ingeniería Biotecnológica; Universidad EIA

Tomas Avendaño Parra, Estudiante de ingeniería Biotecnológica; Universidad EIA

Profesor: Simón Villegas Velázquez

Proyecto de ingeniería I

Envigado, 2023

Introducción

La producción a gran escala de psilocibina, el compuesto psicodélico presente en varios hongos, ha sido un objetivo desafiante en la búsqueda de nuevas terapias. La modificación genética de bacterias para sintetizar y expulsar psilocibina ha abierto un horizonte novedoso en la obtención de esta molécula terapéutica. Este artículo científico se centra en los recientes avances en la producción de psilocibina a través de huéspedes procarióticos, destacando su impacto potencial en la industria farmacéutica y la medicina.

La psilocibina, conocida por sus propiedades psicodélicas y alucinógenas, ha ganado atención en la investigación médica debido a su posible eficacia en tratar la depresión resistente al tratamiento. A pesar de su potencial terapéutico, la producción a gran escala a partir de hongos ha sido limitada por restricciones de tiempo y espacio en el cultivo de estos organismos. La estrategia involucra la introducción de genes productores de psilocibina del hongo *Psilocybe cubensis* en la bacteria *Escherichia coli*, reconocida por su versatilidad genética. La modificación genética de estas bacterias ha permitido la producción y liberación exitosa de psilocibina en concentraciones notables, alcanzando hasta 1,16 gramos por litro, superando registros previos de cualquier organismo modificado.

El equipo científico ha demostrado la capacidad de mejorar significativamente la producción de psilocibina en un corto periodo, logrando aumentar la producción en casi 500 veces, un logro innovador en la síntesis de este compuesto terapéutico. Mientras los ensayos clínicos sobre el uso de la psilocibina para tratar la depresión continúan, este avance tecnológico ofrece una prometedora alternativa para la producción

controlada de psilocibina a gran escala, apuntando a una potencial democratización de tratamientos innovadores para enfermedades mentales.

Este artículo científico detalla la evolución, logros actuales y el futuro prometedor de la producción de psilocibina en huéspedes procarióticos, ofreciendo una visión integral sobre los avances tecnológicos y terapéuticos en este campo emergente de la investigación científica.

Planteamiento del problema

Para lograr una verdadera síntesis del problema fue necesario identificar la población objetivo, es decir la población que necesita que se le dé solución a una problemática que precisamente era la que iba a conducir el enfoque del anteproyecto. De este modo al hacer una revisión de literatura (tabla 1), se llegó a la conclusión de que existen moléculas como la Psilocibina¹ que podrían servir de tratamiento y mostrar mejores resultados que los medicamentos actualmente utilizados para tratar trastornos mentales como la ansiedad, la depresión y la esquizofrenia, debido a que estos no son del todo eficaces, de hecho, el tiempo en el que se empieza a notar una mejoría en el estado de ánimo del paciente es relativamente largo, de manera que tienen riesgo de sufrir recaídas o de hacerse daño en este tiempo en el que el medicamento no ha comenzado a actuar (Carretero Colomer, 2005). En consecuencia, se concluyó que estos tratamientos podrían mejorar o incluso, como lo es el caso de la formulación de este documento, se pudo ofrecer una alternativa natural y efectiva a estos tratamientos convencionales.

¹ 4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina, es una molécula presente en alrededor de 200 especies de hongos que ha sido usada desde la antigüedad por sus propiedades psicoactivas.

Tabla 1: Matriz consolidada de estudios recientes de tratamientos con Psilocibina en pacientes con trastornos psiquiátricos, elaboración propia

TÍTULO	AÑO	BASE DE DATOS	REVISTA	FOCO DE ESTUDIO	SEXO	RANGO EDAD	NIVEL EDUCATIVO	TIPO DE TRASTORNO	RESULTADOS	DOSES
Assessing the risk of symptom worsening in psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and individual participant data meta-analysis.	2023	SiienceDirect	Psychiatry Research	Efectos negativos de la psilocibina	M y F	21-75	N/D	depresión	Los participantes en las condiciones de psilocibina y escitalopram mostraron grandes reducciones en los síntomas depresivos después de la prueba en ambas condiciones (SMD = -2,38 y -1,56, SD = 1,69 y 1,36, respectivamente), mientras que los participantes en el control de la lista de espera mostraron un empeoramiento de los síntomas en promedio (SMD = 0,26, SD = 1,06). Una minoría de participantes en las afecciones de psilocibina y escitalopram mostró un empeoramiento de los síntomas clínicamente significativo (5,7% y 10,3%, respectivamente).	N/D
PM506. Psilocybin Clinical Trial: Acute Effects and its relationship to the brain activity as measured by quantitative EEG	2016	Oxford Journals	International Journal of Neuropsychopharmacology	Medición de los efectos de la psilocibina en pacientes con esquizofrenia	M y F	N/D	N/D	Esquizofrenia	Se confirma la seguridad y los efectos beneficiosos de la administración de psilocibina en un ensayo clínico en condiciones experimentales controladas. La disminución de la actividad alfa del EEG se observó principalmente en las estructuras cerebrales involucradas en la red de modo predeterminado, que se cree que representa procesos introspectivos.	0,26 mg/kg
Psilocybin does not significantly improve depressive scores compared to escitalopram	2021	Access Medicine	2 Minute Medicine	Comparación sobre el efecto de la psilocibina y escitalopram	M y F	18-80	N/D	trastorno depresivo mayor de moderado a grave	los pacientes que recibieron psilocibina informaron de una mejora en la mayoría de las medidas de resultados secundarios, incluida la sensación de bienestar, medida por la escala de bienestar mental de Warwick-Edimburgo (WEMWBS), en 8,1 puntos y una disminución de la ansiedad, medida por el inventario de Ansiedad de Rasgos de Spielberger (STA), en 9,0 puntos.	N/D
Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression	2022	ScienceDirect	The new engl and journal of medicine	Medición de los efectos de la psilocibina en comparación al escitalopram	M y F	N/D	N/D	Depresión	Sobre la base del cambio en las puntuaciones de depresión en el QIDS-SR-16 en la semana 6, este ensayo no mostró una diferencia significativa en los efectos antidepresivos entre la psilocibina y el escitalopram en un grupo seleccionado de pacientes. Los resultados secundarios generalmente favorecieron a la psilocibina sobre el escitalopram, pero los análisis de estos resultados carecían de corrección para múltiples comparaciones. Se requieren ensayos más largos y más largos para comparar la psilocibina con los antidepresivos establecidos.	25 mg y 1 mg
Psilocybin in neuropsychiatry: A review of its pharmacology, safety, and efficacy	2023	Scopus	CNS Spectrums	Revisión de la psilocibina. Potencial y advertencias	M y F	N/D	N/D	Ansiedad y Depresión	Falta investigación para poder afirmar la efectividad de la psilocibina para tratar la depresión, no obstante, según los resultados, parece ser una alternativa para pacientes que sufren de depresión resistente a otros medicamentos.	N/D
Potential Therapeutic Effects of Psilocybin	2017	Scopus	Springer Nature	Posibilidades frente al uso abierto de la psilocibina como tratamiento establecido.	M y F	N/D	N/D	Ansiedad y Depresión	tres ensayos controlados han sugerido que la psilocibina puede disminuir los síntomas de depresión y ansiedad en el contexto de la angustia psiquiátrica relacionada con el cáncer durante al menos 6 meses tras una única administración aguda.	2 dosis agudas
A review of psilocybin: chemistry, clinical uses and future research directions	2023	Scopus	Australian Journal of Chemistry: Curo	Estado actual de la psilocibina frente al uso farmacológico	M y F	N/D	N/D	Depresión	antes de que pueda establecerse una aplicación clínica general, es necesaria una investigación clínica significativamente mayor que incluya la dosificación, la comparación con placebo y las mejores prácticas actuales	N/D
Single dose of psilocybin decreases depression scores in patients with treatment-resistant depression	2022	Access Medicine	New England Journal of Medicine	efectos de la psilocibina en pacientes con un episodio único o recurrente de trastorno depresivo mayor, sin características psicóticas respecto a la dosis administrada	M Y F	>18	N/D	depresión	En este ensayo de fase 2 en el que participaron participantes con depresión resistente al tratamiento, la psilocibina en una dosis única de 25 mg, pero no de 10 mg, redujo las puntuaciones de depresión significativamente más que una dosis de 1 mg durante un periodo de 3 semanas, pero se asoció con efectos adversos. Se requieren ensayos más grandes y largos, incluida la comparación con los tratamientos existentes, para determinar la eficacia y la seguridad de la psilocibina para este trastorno.	25, 10, 1 mg diario

Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression	2017	Springer	Psychopharmacology	Investigar si la psilocibina, altera los sesgos de procesamiento emocional de los pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD).	M y F	18-60	N/D	depresión	se demostró que los pacientes deprimidos en este ensayo tenían un déficit global en el procesamiento de las caras emocionales en comparación con los controles sanos, lo que se reflejaba en tiempos de reacción más largos para identificar todos los tipos de emociones. Después del tratamiento, esta diferencia entre grupos se corrigió, con los pacientes desempeñándose bien.	10mg y 25mg
Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance	2017	Scopus	Drug metabolism review	Investigación de los efectos fisiológicos por metabolismo de psilocibina	M y F	N/D	N/D	Depresión	La psilocibina es predominantemente desforforilada en el intestino y el hígado por la alcalofosforilasa a psilocina, que es el principal compuesto psicoactivo. Se necesitan más estudios para identificar metabolitos adicionales, así como la influencia de las interacciones farmacológicas y los polimorfismos en la farmacocinética y la farmacodinámica.	N/D
Attenuation of psilocybin mushroom effects during and after SSRIs/SNRI antidepressant use	2023	Sage Journal	Journal of Psychopharmacology	El objetivo del estudio es determinar en qué medida los antidepresivos pueden reducir los efectos de los hongos que contienen psilocibina, ya sea cuando se consumen simultáneamente o después de suspender el uso de antidepresivos.	M y F	18>	N/D	depresión	se requieren más estudios para guiar la investigación y posibles aplicaciones médicas futuras.	25mg
Psilocybin's effects on cognition and creativity: A scoping review	2023	Sage Journal	Journal of Psychopharmacology	Artículo de revisión con el objetivo de evaluar los efectos en la cognición de pacientes con ansiedad y depresión que se les suministró Psilocibina	M y F	N/D	N/D	Ansiedad y Depresión		N/D
Subtypes of the psychedelic experience have reproducible and predictable effects on depression and anxiety symptoms	2022	Science Direct	Journal of Affective Disorders	experiencias psicodélicas pueden ser particularmente efectivos para abordar los problemas de depresión y ansiedad.	M y F	18>	N/D	Ansiedad y Depresión	El análisis indica que las experiencias psicodélicas, especialmente las que conducen a mejoras duraderas en la salud mental, pueden categorizarse en subtipos consistentes y predecibles en términos de sus efectos subjetivos. Estos subtipos se distinguen por diferencias significativas en cuanto a las características demográficas iniciales, las mediciones iniciales de la salud mental y el tipo y cantidad de la sustancia psicodélica utilizada. Estos hallazgos sugieren que es importante enfocarse en promover experiencias de percepción personal y mística relacionadas con los psicodélicos para maximizar los beneficios terapéuticos en el contexto clínico.	
Human Cortical Serotonin 2A Receptor Occupancy by Psilocybin Measured Using [11C]MPS 100,907 Dynamic PET and a Resting-State fMRI-Based Brain Parcellation	2022	Frontiers	Clinical Neuroergonomics	uso de PET para ver cómo la psilocibina afecta la actividad de los receptores de serotonina 2A en el cerebro humano y cómo esta actividad se relaciona con la actividad cerebral en reposo medida mediante resonancia magnética funcional	M y F	N/D	N/D	Ansiedad y Depresión	El informe actual demuestra una ocupación generalizada y sustancial de los receptores corticales 5-HT 2A por parte de la psilocibina. Las investigaciones futuras sobre la relación entre la ocupación del receptor 5-HT 2A y los efectos subjetivos de la psilocibina y una gama más amplia de otras medidas derivadas del cerebro pueden arrojar información importante sobre los mecanismos que subyacen a las diferencias individuales tanto en la respuesta aguda a los psicodélicos como en las respuestas terapéuticas duraderas a los psicodélicos en poblaciones de pacientes.	10mg
Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: Considering weight-adjusted and fixed dosing approaches	2021	Sage Journal	Journal of Psychopharmacology	determinar si los efectos subjetivos de la psilocibina se ven afectados por el peso corporal cuando la psilocibina se administra ajustada al peso y cuando la psilocibina se administra como una dosis fija.	M y F	N/D	N/D	depresión y ansiedad	los resultados actuales no mostraron evidencia de que el peso corporal afectara los efectos subjetivos de la psilocibina.	20mg-30mg
Estudio Revela Que La Terapia Psicodélica Con Psilocibina Alivia La Depresión Mayor	2020	Jhon Hopkins	Jhon Hopkins	Prueba de efectos sobre personas con antecedentes documentales de depresión a largo plazo	M y F	-39	N/D			
Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases—A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials	2020	N/A	Biomedicines	Análisis de 3 estudios para medir los efectos de la psilocibina para la ansiedad y depresión en pacientes oncológicos	M y F	N/D	N/D	Depresión y ansiedad	Se concluyó que el grupo de intervención fue significativamente favorecido en comparación con el grupo de control, pero además, efectos adversos mencionados, la psilocibina también puede causar síntomas somáticos como mareos, debilidad, temblores, somnolencia, bostezos, parestesia, visión borrosa y aumento de los reflejos tendinosos.	0.2 y 0.4 mg/kg
Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer	2011	N/A	JAMA Psychiatry	Análisis de efectos de psilocibina en pacientes con estrés agudo y ansiedad causados por su estado avanzado de cáncer	F	36-58	N/D	Estrés agudo y ansiedad causados por su condición	El estado de ánimo también mejoró durante 2 semanas después del tratamiento con psilocibina, con una mejora sostenida de la BDI alcanzando importancia en el punto de seguimiento de 6 meses. Las puntuaciones de POMS también reflejaron una mejora del estado de ánimo 2 semanas después de recibir psilocibina. Aunque no fue estadísticamente significativo, hubo una tendencia hacia un resultado positivo. Con una cohorte más grande de sujetos y el uso de una dosis más alta de psilocibina, parece posible que se obtengan resultados significativos en estas medidas.	0.2 mg/kg
Experiences of microdosing psychedelics in an attempt to support wellbeing and mental health	2023	Scopus	BMC Psychiatry	Análisis de los efectos de la microdosis de psilocibina	M y F	18>				

Actualmente, los números muestran que estos trastornos han venido afectando a un mayor número de personas a nivel nacional, y es que en una encuesta realizada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE - Encuesta Pulso Social, 2023) que revela un aumento significativo respecto al año anterior en síntomas

como preocupación y nerviosismo, tristeza o soledad que son propios de estos trastornos, confirmando la importancia de generar un tratamiento útil y eficaz.

Teniendo claro el hecho de que es necesario producir un medicamento que sea lo suficientemente eficaz y seguro como para competir con los medicamentos convencionales y, además, presentar ventajas que puedan hacer de este, un tratamiento más efectivo, la opción más estudiada y que se ha venido probando desde hace décadas es la Psilocibina, molécula producida por una gran cantidad de hongos y que ha demostrado una efectividad superior a cualquier medicamento con el que se le haya comparado (Carhart-Harris et al., 2021).

Ahora bien, tomando en cuenta que el propósito de este anteproyecto es desarrollar exclusivamente una forma fácil, rápida y efectiva de producir Psilocibina aplicando biotecnología, se tuvo que realizar análisis, comparaciones y caracterización de distintos estudios en los cuales se aplicaban diferentes métodos de producción con diferentes organismos como *Psilocybe cubensis*, *Aspergillus nidulans* y *Escherichia coli* (Adams et al., 2019; Blei et al., 2018; Hoefgen et al., 2018), tomando en cuenta aspectos como la cantidad en la producción, rentabilidad, facilidad de cultivo y aventurándose un poco más a la estabilización de la molécula para su distribución como medicamento, se logró llegar a una síntesis del problema que atiende a la necesidad de las personas que sufren de trastornos como la depresión y la ansiedad, de tener un tratamiento rápido y efectivo, siendo este puntualmente: como aumentar la producción de la molécula Psilocibina haciendo uso de cepas modificadas genéticamente de *E. coli* para su distribución como medicamento.

Hipótesis

Mejorar la producción de psilocibina a través de vías biosintéticas optimizadas, como la vía identificada por el grupo de Hoffmeister (Fricke et al., 2017), y emplear estrategias de ingeniería genética en organismos hospedadores, podría resultar en una síntesis más eficiente y rentable de la psilocibina. Este avance permitiría una mayor producción de psilocibina para su aplicación en el campo farmacéutico, especialmente en tratamientos terapéuticos alternativos en psiquiatría, enfocados en tratar la depresión. Esta optimización se plantea como una alternativa prometedora a los métodos convencionales de síntesis química, reduciendo los costos de producción y posibilitando un acceso ampliado a la psilocibina para investigaciones médicas (Adams et al., 2019).

Objetivo general

El objetivo general del proyecto se centra en hallar una forma de producir Psilocibina de manera óptima y efectiva en biorreactor, usando bacterias modificadas de *Escherichia Coli* para la síntesis de la molécula objeto de estudio. Todo esto con el objetivo de tener un tratamiento más eficaz contra depresión, ansiedad generalizada y esquizofrenia, pudiendo así dar una alternativa viable de tratamiento a los medicamentos tradicionales (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

Objetivo 1

Específico. Caracterizar la ruta metabólica y los genes involucrados en la producción de Psilocibina en bacterias modificadas de *Escherichia Coli*.

Medible. La producción de psilocibina en el *Psilocybe Cubensis* varía entre 0,37 y 1,3% del peso seco del hongo. Ahora, la producción de la molécula se puede ver incrementada al escalar el proceso en biorreactor y sintetizar las bacterias de *E. Coli*. De esta forma, se verá un incremento del producto final, siendo el resultado 500 veces mayor., ya que con este método se genera una concentración de 1,16 gramos por litro.

Alcanzable. Por medio de una búsqueda exhaustiva, se planea esquematizar la parte productiva del proyecto, con fundamentos intelectuales en los procesos realizados en la compañía Psybio Therapeutics (<https://www.psybiolife.com/>), que se centra en la síntesis de Psilocibina con bacterias de *E. Coli* como intermediarias.

Realista. Con los recursos de la EIA se podría llegar a hacer un cultivo de *E. Coli* como una prueba. Teniendo en cuenta, claramente, ciertas medidas de seguridad para evitar una crisis sanitaria. No obstante, al ser bacterias modificadas para la síntesis de una molécula en específico, se necesitaría de una investigación más extensa, con la idea de experimentar con el material genético de la bacteria. Sin embargo, al ser un proceso tan costoso, sería un trabajo teórico más que práctico.

Tiempo. El tiempo necesario es menor al esperado al empezar con la investigación, pues se puede seguir un proceso estipulado anteriormente por otra compañía. No obstante, el costo de la operación sería un factor determinante para el desarrollo de la misma, ya que harían falta inversores que se interesen por la producción de psilocibina.

Objetivo 2

Específico. Aprender a modificar genéticamente bacterias de E. Coli con el objetivo de producir grandes cantidades de psilocibina.

Medible: Formar una relación con Psybio Therapeutics podría ayudar al proyecto, incrementando la probabilidad de éxito en la replicación del proceso de cultivo y de modificación.

Alcanzable. De la mano de la facultad de ciencias de la vida de la EIA, se puede empezar el proceso investigativo y aplicativo. Además, se podría hacer un acercamiento a la empresa Psybio Therapeutics para intentar generar una relación académica y comercial.

Realista. A partir de los cuerpos de investigación de la Universidad EIA, se puede empezar un estudio, haciendo uso de los laboratorios y el personal calificado para hacer pruebas controladas en las que se experimentaría con la modificación de cultivos de la bacteria.

Tiempo. Para alcanzar este objetivo se requiere un vasto conocimiento de genética y los métodos para la edición de la misma. Por esto mismo, se requeriría ayuda externa para poder efectuar esta parte del proyecto, puesto que de esta forma se reduciría el tiempo necesario muy considerablemente.

Tecnología Sintética de Biosíntesis de Psilocibina: Producción Eficiente y Controlada en Huéspedes Procarióticos

Justificación del proyecto

La historia de la humanidad ha estado entrelazada con el uso ritual y ceremonial de los hongos que albergan psilocibina, una molécula con propiedades excepcionales. Desde tiempos antiguos, culturas de diferentes latitudes han empleado estos hongos en ceremonias religiosas y rituales, atribuyéndoles un carácter sagrado por sus efectos en la mente y la espiritualidad (Proley Silva, 2022). Este uso ancestral ha servido como punto de partida para el reconocimiento de las propiedades terapéuticas de la psilocibina en la medicina moderna.

El avance significativo en el conocimiento actual sobre la psilocibina se debe en gran medida a la investigación llevada a cabo por distintas culturas, particularmente en el valle de México y sus alrededores, donde el hongo fue denominado teonanácatl. Estas culturas ancestrales empleaban esta sustancia en ceremonias de adivinación y curación, estableciendo la base para futuros descubrimientos sobre sus propiedades. El interés y el impulso hacia la investigación científica moderna en torno a la psilocibina se vio reforzado por figuras pioneras, como María Sabina, quien, en una ceremonia con hongos, motivó a Gordon Wasson y su esposa Valentina Pavlovna, fomentando investigaciones detalladas sobre estos hongos. La intervención de Albert Hofmann, en 1958, marcó un hito al lograr aislar y caracterizar por primera vez la psilocibina y la psilosina (Serrano, 2009).

Desde entonces, los estudios sobre la psilocibina han revelado una amplia gama de efectos positivos, especialmente en trastornos psicológicos como la depresión, ansiedad y esquizofrenia (Goodwin et al., 2022; Ross et al., 2020). Un hito significativo en esta trayectoria fue el estudio de Grob et al. (2011), que demostró mejoras notables en el estado de ánimo y la calidad de vida de pacientes con cáncer en etapa terminal. A medida que la investigación avanzó, se descubrió que diferentes dosis de psilocibina mostraban efectos variables; dosis más altas resultaron en mayores mejoras, aunque también provocaron efectos secundarios leves pero significativos (Goodwin et al., 2022).

La comparación entre la psilocibina y medicamentos convencionales, como el Escitalopram, ha demostrado las ventajas de la psilocibina en términos de tiempo de inicio de mejoría, falta de dependencia y, aunque con efectos secundarios a dosis altas, su manejo es más viable que con el Escitalopram (Carhart-Harris et al., 2021; Wong & Shah, n.d.). La utilidad de la psilocibina como alternativa de tratamiento ha llevado a una exploración más amplia, no solo en términos de efectos sino también en su producción para su posible comercialización.

La serotonina, neurotransmisor fundamental en la regulación del estado de ánimo, sueño, apetito y procesos cognitivos, se relaciona directamente con trastornos psiquiátricos como la depresión, la ansiedad y otros desafíos de salud mental. La psilocibina, al compartir una estructura molecular similar a la serotonina, se cree que interactúa con los mismos receptores y vías neuronales involucradas en estos trastornos, lo que podría ofrecer nuevas posibilidades terapéuticas (Arora, 1986).

La afinidad estructural entre la psilocibina y la serotonina sugiere la capacidad de la primera para influir en los mismos circuitos cerebrales que la serotonina, abriendo la puerta a la exploración de su potencial en el tratamiento de afecciones mentales. La interacción de la psilocibina con los receptores de serotonina en el cerebro puede provocar efectos profundos en la percepción, el estado de ánimo y la cognición, ofreciendo alternativas de tratamiento para trastornos psiquiátricos donde la serotonina desempeña un papel crucial.

Además, la producción con huéspedes procarióticos atiende uno de los principales desafíos en el uso de la psilocibina: la recolección de hongos silvestres. Al reducir esta dependencia, se mitiga la presión sobre los ecosistemas naturales, contribuyendo a la preservación del medio ambiente. Asimismo, La eficiencia en la producción también podría llevar a economías de escala, lo que a su vez puede reducir los costos unitarios de producción. Esto sería beneficioso para los sistemas de atención médica y, en última instancia, para los pacientes, ya que se traduciría en tratamientos más accesibles y asequibles. En un país como Colombia, donde el acceso a la atención médica de calidad es un desafío en algunas regiones, la reducción de costos puede marcar la diferencia en la calidad de vida de las personas que luchan contra la depresión.

La producción de psilocibina en huéspedes procarióticos plantea la oportunidad de establecer un marco más regulado y controlado para el suministro terapéutico. Dado que la psilocibina no es legal en la mayoría de los países, producirla utilizando medios procarióticos proporciona una vía para un monitoreo más efectivo por parte de entidades gubernamentales y sanitarias. Este método de producción podría facilitar un

seguimiento más preciso y riguroso de la cantidad y calidad de psilocibina generada, asegurando una mayor confiabilidad en la administración de esta molécula a los pacientes. Este enfoque podría despejar obstáculos legales y regulatorios, permitiendo a las autoridades tener un control más efectivo y garantizar la seguridad y eficacia en el suministro de psilocibina para su uso médico controlado.

Empresas e instituciones de renombre, como la Clínica Johns Hopkins, COMPASS Pathways y MindMed, han mostrado un interés significativo en la psilocibina debido a sus resultados prometedores en el tratamiento de diversas problemáticas psiquiátricas. Estudios clínicos y experimentales respaldan la eficacia de la psilocibina en comparación con los tratamientos convencionales, mostrando mejoras notables en la salud mental de los pacientes como en el caso del escitalopram que fue mencionado anteriormente.

la producción de psilocibina en huéspedes procarióticos no solo responde a la necesidad de una fuente confiable y regulada de esta sustancia para su uso médico, sino que también aborda desafíos ambientales y económicos. Esta estrategia promete no solo facilitar el acceso a tratamientos eficaces para trastornos psicológicos, sino también respaldar la preservación del medio ambiente y la sostenibilidad en la fabricación de medicamentos. Esta conjunción de beneficios tanto en el ámbito médico como en el ambiental justifica la producción controlada de psilocibina a través de huéspedes procarióticos como una dirección valiosa para la investigación y la implementación futura.

Marco teórico

Desde la antigüedad las propiedades especiales de la Psilocibina han convertido a los hongos productores de este compuesto en insumos indispensables en ceremonias rituales alrededor de todo el mundo (Proley Silva, 2022). De hecho, las bases del conocimiento actual y los amplios estudios sobre sus propiedades se los debemos a las culturas precolombinas del valle de México y sus alrededores. Para la población del actual territorio de México y Centroamérica, el hongo era conocido como *teonanácatl*² y lo usaban en muchas ceremonias de adivinación y de curación. De hecho, fue una descendiente mazateca; María Sabina, la que durante una ceremonia de hongos incentivó a Gordon Wasson y a su esposa Valentina Pavlovna, los cuales potenciaron muchas investigaciones con distintos tipos de hongos debido al gran interés que tenían en estos, específicamente en *Psilocybe mexicana*. De manera que con la intervención de Albert Hofmann³, se logró aislar y caracterizar por primera vez la Psilocibina y la Psilosina en 1958 (Serrano, 2009).

Desde entonces, se han hecho una gran cantidad de estudios con la molécula, los cuales han demostrado una amplia variedad de efectos positivos sobre todo en pacientes con depresión, ansiedad y esquizofrenia, incluso en pacientes en estados avanzados de cáncer que sufren depresión mayor y moderada (Goodwin et al., 2022; Ross et al., 2020; Vargas et al., 2020). Por ejemplo, en 2011 se pudo demostrar una mejoría significativa en el estado anímico y en la calidad de vida de 10 pacientes en

² Del Náhuatl teotl (dios) y nācatl (alimento), para los mexicas hacía referencia a la carne de los dioses, demostrando el lugar y la importancia del hongo en la cultura mexicana.

³ Químico suizo que logró sintetizar por primera vez el LSD, aislar por primera vez la Psilocibina y la Psilosina.

estado terminal de cáncer, apenas dos semanas después de iniciado el tratamiento (Grob et al., 2011).

En otro estudio donde se realizaron pruebas con diferentes dosis de psilocibina; 25, 10 y 1 mg en una población de 79 personas se concluyó que a mayor dosis se presenta una mayor mejoría. Sin embargo, esto resultó contraproducente en la medida en que los pacientes que recibieron la mayor dosis (25mg) presentaron efectos adversos (no graves) significativos para el estudio, como náuseas, mareos e intenciones suicidas leves (Goodwin et al., 2022). Algo similar sucedió en otro estudio al momento de probar los efectos conjuntos de la molécula con otros medicamentos que si bien se obtuvieron beneficios al momento de administrar la dosis, (como lo podrían ser la disminución de los efectos psicodélicos,) se potenciaron los efectos adversos como una disminución del efecto de la Psilocibina o incluso conducir a un síndrome serotoninérgico⁴ (Gukasyan et al., 2023). La presencia de estos síntomas dio pie para enfocarse en estudios donde se realizaron comparaciones de los efectos de la molécula con otros medicamentos utilizados para tratar estos trastornos.

En un estudio publicado en The new England journal of medicine, se compara su efecto con medicamentos convencionales como Escitalopram⁵, que es uno de los medicamentos más ampliamente utilizados para tratar los trastornos depresivos, demostrando las ventajas que esta molécula presenta sobre estos medicamentos como lo pueden ser, un menor tiempo de inicio de la mejoría del paciente y no generar dependencia. Ahora bien, a pesar de que grandes dosis de la molécula generan

⁴ Este síndrome es la consecuencia de una alteración en la concentración de la serotonina en el cerebro y se manifiesta en fiebre, hipertensión y es potencialmente mortal.

⁵ Es un medicamento Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (hace que se aumente la concentración extracelular de la serotonina), utilizado ampliamente para tratar la depresión.

síntomas en los pacientes, estos son tratables y menores a los del Escitalopram (Carhart-Harris et al., 2021; Wong & Shah, 2021). Si bien los dos estudios citados concluyen que la diferencia entre los efectos de la psilocibina no es significativamente mayor a los del Escitalopram en materia de tratamiento del trastorno, también se dice que, por las diferencias anteriormente mencionadas, es una muy buena alternativa.

Como se refleja en los estudios previamente citados, la mayoría de las pruebas realizadas son efectuadas sobre pequeñas poblaciones, posiblemente por las restricciones existentes en casi todos los países y el primitivo estado en el que se encuentra la literatura sobre psilocibina que apenas a partir de la década anterior está tomando auge.

Precisamente la evidencia de la utilidad de la psilocibina en tratamientos psiquiátricos ha potenciado muchos estudios no solo en efectos, sino también en la producción de la molécula para su comercialización; aspecto que para efectos de este anteproyecto es primordial y es en lo que se profundizará.

Por otro lado, es importante mencionar que uno de los hongos más utilizados en la producción de la molécula y con el cual se han realizado más ensayos es el *Psilocybe cubensis*. Este hongo de origen asiático se caracteriza por producir altos niveles de Psilocibina con relación a otros hongos. Gracias a esta propiedad, en 2017 se logró identificar la vía enzimática del hongo y se ha logrado sintetizar la molécula a partir del 4-hidroxitriptófano⁶ que está presente en la síntesis de la molécula (Adams et al., 2019; Fricke et al., 2017).

⁶ Es un aminoácido presente en los humanos y es el precursor de neurotransmisores como la serotonina a partir del triptófano y es usado actualmente para tratar la depresión.

Recientemente se ha buscado ampliar el abanico de opciones de organismos capaces de producir la molécula de una forma más eficiente. Por ejemplo, organismos como *Aspergillus nidulans*, en producción, reporta títulos⁷ de cerca de 100 mg/L (Blei et al., 2018; Hoefgen et al., 2018). En un intento más atrevido, un grupo de investigación del departamento de Ingeniería Química, Papel y Biomédica en conjunto con el departamento de Química y Bioquímica de la universidad de Miami, decidió aventurarse a la producción de psilocibina utilizando *E.coli*, cuyas rutas metabólicas son conocidas a detalle, de manera que al hacer una inserción de genes, estos fueron expresados por la bacteria y se obtuvieron resultados positivos con concentraciones de aproximadamente 2,19 mg/L de psilocibina lo que resultó en o que resultó en una mejora de 32 veces en el título de psilocibina respecto al *Psilocybe cubensis* (Adams et al., 2019).

Después de la síntesis de la psilocibina, probablemente el problema más grande sería su almacenamiento para evitar su posterior degradación, ya que la molécula tiende a degradarse relativamente rápido (Bigwood & Beug, 1982), atendiendo a esta necesidad, se realizó una serie de experimentos con el hongo *Psiloybe cubensis*, sometiendo los cuerpos fructíferos a diferentes condiciones de temperatura, humedad, exposición a la luz y comparando los cuerpos fructíferos secos con los de control para analizar las concentraciones de los compuestos del hongo (Gotvaldová et al., 2021). El experimento arrojó una serie de resultados diferentes dependiendo de las condiciones a las que se sometieron, permitiendo así un mayor conocimiento en el caso en el que se quiera distribuir como tratamiento en un futuro.

⁷ Es un término utilizado en el campo de la salud y de la biología en general y se refiere a la concentración de cierto tipo de anticuerpo, enzima o molécula presente en un fluido propio del organismo.

De hecho, aunque muy anterior a los estudios actuales, se realizó un experimento en 1999 que para el momento en el que se quiera distribuir un tratamiento resulta de vital importancia analizarlo. Partiendo del hecho de que la psilocibina es una molécula que tiende a desestabilizarse muy rápido, los investigadores lograron producir una prodroga⁸ de O-Aceto de Psilocina; compuesto que tiene la capacidad de estabilizarse hasta ingresar al organismo, aun mas importante es el hecho de que en muchos casos ayuda a inhibir los síntomas mencionados anteriormente, mejora el factor de biodisponibilidad⁹ y ejerce un control de liberación de la Psilocibina en el organismo (Nichols & Frescas, 1999).

Todos estos estudios han sido una parte central para la formulación del anteproyecto, cada aspecto que se ha analizado ha ayudado a comprender mejor las necesidades y adecuaciones que se requieren para la producción a gran escala de la Psilocibina, han sido indispensables al momento de abrir la posibilidad a que otros organismos sean empleados en su síntesis, y en una dimensión más primordial, nos ha permitido evidenciar la necesidad imperativa de iniciar un proceso de producción para ayudar a los pacientes que sufren de trastornos como depresión, ansiedad o esquizofrenia para ofrecerles un tratamiento rápido y efectivo y lograr una mejora en su calidad de vida.

⁸ Es un compuesto químico que al momento de estar en contacto con cierto tejido, fluido o sustrato en general (dentro del cuerpo) se activa y empieza a hacer efecto.

⁹ Mide la cantidad de sustancia que es absorbida, metabolizada o asimilada por el cuerpo.

Metodología

Las personas con trastornos depresivos necesitan una alternativa de tratamiento ya que los medicamentos tradicionales (inhibidores receptivos de recaptación de serotonina) muestran no ser efectivos en un tiempo prudente para el paciente.

En busca de implementar un nuevo medicamento que cumpla con un mejor tiempo de bio absorción, este proyecto se compromete con la investigación metodológica de una alternativa de tratamiento. Para lo cual, se compromete a la revisión de artículos y emprendimientos que tengan como foco de estudio la producción de psilocibina en biorreactor.

Al hacer esta búsqueda, nos encontramos con un método de cultivo muy productivo e innovador, que aprovecha las bacterias de E. Coli y las modifica genéticamente para producir psilocibina como parte de su ciclo metabólico. No obstante, es un proceso costoso, pues modificar todas y cada una de las bacterias necesarias en un cultivo para producir cantidades decentes de la molécula buscada cuesta tiempo y dinero.

Aún así, la producción de psilocibina es mucho mayor, puesto que las bacterias producen psilocibina con un 500% de productividad en comparación al *Psilocybe Cubensis*, uno de los hongos psicodélicos que producen psilocibina naturalmente.

El proceso a seguir para realizar el proyecto empezaría con la obtención de bacterias de E. Coli, presentes normalmente en la fauna intestinal de los organismos vivos. Luego de tomar la muestra de bacteria e iniciar el cultivo, se deben hacer modificaciones a los códigos genéticos de los organismos para así poder generar una

producción de psilocibina constante como producto del metabolismo normal de las bacterias.

Una vez producida la molécula buscada, se recolecta y se almacena para, eventualmente y con las cantidades necesarias, poder empezar una ruta comercial para la producción de medicamentos para el tratamiento de trastornos depresivos.

Bibliografía

- Adams, A. M., Kaplan, N. A., Wei, Z., Brinton, J. D., Monnier, C. S., Enacopol, A. L., Ramelot, T. A., & Jones, J. A. (2019). In vivo production of psilocybin in *E. coli*. *Metabolic Engineering*, 56, 111–119. <https://doi.org/10.1016/J.YMBEN.2019.09.009>
- Bigwood, J., & Beug, M. W. (1982). VARIATION OF PSILOCYBIN AND PSILOCIN LEVELS WITH REPEATED FLUSHES (HARVESTS) OF MATURE SPOROCARPS OF PSILOCYBE CUBENSIS (EARLE) SINGER. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 5).
- Blei, F., Baldeweg, F., Fricke, J., & Hoffmeister, D. (2018). Biocatalytic Production of Psilocybin and Derivatives in Tryptophan Synthase-Enhanced Reactions. *Chemistry – A European Journal*, 24(40), 10028–10031. <https://doi.org/10.1002/CHEM.201801047>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2032994>
- Fricke, J., Blei, F., & Hoffmeister, D. (2017). Enzymatic Synthesis of Psilocybin. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(40), 12352–12355. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201705489>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Brusch, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2206443>
- Gotvaldová, K., Hájková, K., Borovička, J., Jurok, R., Cihlářová, P., & Kuchař, M. (2021). Stability of psilocybin and its four analogs in the biomass of the psychotropic mushroom *Psilocybe cubensis*. *Drug Testing and Analysis*, 13(2), 439–446. <https://doi.org/10.1002/dta.2950>
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstad, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2010.116>
- Gukasyan, N., Griffiths, R. R., Yaden, D. B., Antoine, D. G., & Nayak, S. M. (2023). Attenuation of psilocybin mushroom effects during and after SSRI/SNRI antidepressant use. *Journal of Psychopharmacology*, 37(7), 707–716. <https://doi.org/10.1177/02698811231179910>

- Hoefgen, S., Lin, J., Fricke, J., Stroe, M. C., Mattern, D. J., Kufs, J. E., Hortschansky, P., Brakhage, A. A., Hoffmeister, D., & Valiante, V. (2018). Facile assembly and fluorescence-based screening method for heterologous expression of biosynthetic pathways in fungi. *Metabolic Engineering*, 48, 44–51. <https://doi.org/10.1016/J.YMBEN.2018.05.014>
- Nichols, D. E., & Frescas, S. (1999). Improvements to the synthesis of psilocybin and a facile method for preparing the O-acetyl prodrug of psilocin. *Synthesis*, 6, 935–938. <https://doi.org/10.1055/S-1999-3490>
- Proley Silva, J. (2022). *Psilocibina en Psicoterapia: Antecedentes, Actualidad y Oportunidades*.
- 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. (2020). Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases—A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines* 2020, Vol. 8, Page 331, 8(9), 331. <https://doi.org/10.3390/BIMEDICINES8090331>
- Serrano, D. (2009). *LA PSILOCIBINA: PERSPECTIVA HISTÓRICA y FARMACOLÓGICA E INVESTIGACIONES ACTUALES AUTORIZADAS PSILOCyBIN: HISTORICAL AND PHARMACOLOGICAL PERSPECTIVE AND CURRENT AUTHORIZED RESEARCH aBSTraCT*.
- Vargas, A. S., Luís, Â., Barroso, M., Gallardo, E., & Pereira, L. (2020). Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases—A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines* 2020, Vol. 8, Page 331, 8(9), 331. <https://doi.org/10.3390/BIMEDICINES8090331>
- Wong, B., & Shah, H. (n.d.). Psilocybin does not significantly improve depressive scores compared to escitalopram. 2021.
- Arora, D. (1986). *Mushrrom Demystified*. Secaucus, NJ, U.S.A.: Ten Speed Press.
- Brailowsky, S. (2013). *Las Sustancias De Los Sueños: Neuropsicofarmacología*. México: Darkest Marck.