

O impacto da psilocibina versus extrato de *Psilocybe cubensis* na microbiota intestinal de ratos Wistar Han

Francisco Sacadura^{1,2,3}, Cláudia Marques⁴, Andreia Machado Brito-da-Costa^{1,2,3,5,6}, Mariana Carvalho^{2,3,7}, Helena Carmo^{5,6}, Ricardo Jorge Dinis-Oliveira^{2,7,8}, Áurea Madureira-Carvalho^{2,3}, Diana Dias da Silva^{1,2,3,5,6,*}

¹ LAQV/REQUIMTE, ESS, Polytechnic of Porto, Porto, Portugal

² Associate Laboratory i4HB - Institute for Health and Bioeconomy, University Institute of Health Sciences - CESPU, Gandra, Portugal

³ UCIBIO – Research Unit on Applied Molecular Biosciences, Forensic Sciences Research Laboratory, University Institute of Health Sciences (1H-TOXRUN, IUCS-CESPU), Gandra, Portugal

⁴ CHRC, NOVA Medical School, NOVA University Lisbon, Lisbon, Portugal

⁵ Associate Laboratory i4HB - Institute for Health and Bioeconomy, Laboratory of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal

⁶ UCIBIO – Research Unit on Applied Molecular Biosciences, Laboratory of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal

⁷ UCIBIO – Research Unit on Applied Molecular Biosciences, Translational Toxicology Research Laboratory, University Institute of Health Sciences (1H-TOXRUN, IUCS-CESPU), Gandra, Portugal

⁸ Department of Public Health and Forensic Sciences, and Medical Education, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

* Autor correspondente: dds@ess.ipp.pt

Enquadramento: A psilocibina, composto psicoativo principal de cogumelos *Psilocybe*, tem suscitado interesse pelo potencial terapêutico em perturbações neuropsiquiátricas [1]. Para além dos efeitos centrais, a evidência sobre o eixo intestino-cérebro sugere que os psicadélicos podem influenciar a microbiota intestinal. Extratos integrais contêm compostos bioativos adicionais, mas os dados pré-clínicos comparativos com a psilocibina pura são limitados [2,3]. **Objetivo:** Avaliar *in vivo* o impacto da psilocibina pura e do extrato de *Psilocybe cubensis* na microbiota intestinal. **Métodos:** Dezoito ratos Wistar Han machos (250–275 g; 8–9 semanas) foram distribuídos aleatoriamente por três grupos (n=6): controlo (NaCl 0,9%), psilocibina (3 mg·kg⁻¹) e extrato de *P. cubensis* (equivalente a 3 mg·Kg⁻¹ de psilocibina/psilocina). Os tratamentos foram administrados por gavagem (0,5 mL·Kg⁻¹). Amostras fecais foram recolhidas antes do tratamento (T1) e aos dias 7 (T7) e 14 (T14). O perfil microbiano foi obtido por sequenciação de amplicões *long-read* do gene do ácido ribonucleico ribossómico 16S (16S rRNA), utilizando a tecnologia SMRTbell e a plataforma PacBio. A análise estatística incluiu análise de variância (ANOVA) e beta-diversidade multivariada (p<0,05). Todos os procedimentos foram aprovados pelo comité institucional de bem-estar animal (ORBEA) e pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), de acordo com a legislação europeia e nacional. **Resultados:** A composição basal (T1) da microbiota foi semelhante entre grupos e manteve-se comparável em T7 e T14, no controlo. Os grupos tratados apresentaram alterações na estrutura da comunidade microbiana, com separação face ao basal e controlo em T7 e maior divergência em T14, mais marcada com a psilocibina. **Conclusões:** Ambos os tratamentos modularam a microbiota intestinal de forma dependente do tempo, com magnitude distinta entre composto puro e extrato.

Palavras-chave: psilocibina; microbiota intestinal; psicadélicos

Reconhecimentos

Financiamento: Este trabalho recebeu apoio financeiro de fundos nacionais portugueses (FCT/MECI, Fundação para a Ciência e Tecnologia e Ministério da Educação, Ciência e Inovação) através do **projeto 2024.06933.RESTART**. São também reconhecidos os projetos UID/50006 - Laboratório Associado para a Química Verde - Tecnologias e Processos Limpos e os projetos PsiloTox_GI2-CESPU-2023 da 1H-TOXRUN; UIDP/04378/2020 e UIDB/04378/2020 da UCIBIO, LA/P/0140/2020 e a bolsa de doutoramento 2021.04999.BD.

Referências

- [1] Erkizia-Santamaría, I. et al. Role of endogenous serotonin in psychedelic-like effects of psilocybin in mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 2025, 28(6), pyaf035, doi:10.1093/ijnp/pyaf035
- [2] Ali, A.; Gifford, M.E.; Lowe, H.; Gordon, L.; Grant, J. Natural vs. synthetic psilocybin: The same or completely different? In *Mushrooms with Therapeutic Potentials: Recent Advances in Research and Development*; Springer Nature: Singapore, 2023; pp. 479–492, doi:10.1007/978-981-19-9550-7_18
- [3] Johnson-Groh, M. Addressing a critical knowledge gap in psychedelic research. *ACS Cent Sci* 2025, 11(8), 1256–126