EKAIA (2026), artikulua prentsan/article in press.
https://doi.org/10.1387/ekaia.28550

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN: 0214-9001
e-ISSN: 2444-3255
©UPV/EHU Press

Usaimen-neuroepitelioa: biomarkatzaileak bilatzeko tresna berria psikiatrian

(Olfactory neuroepithelium: a new tool to look for biomarkers in psychiatry)

Paula Unzueta-Larrinaga[1,2,3], Ane González-Uriarte[1], Leyre Urigüen[1,2,3], Luis F. Callado[1,2,3]*

[1]Farmakologia Saila, Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU). Leioa

[2]BioBizkaia Osasun Ikerketa Institutua. Barakaldo

[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

LABURPENA: Gaur egungo psikiatriak behaketetan eta pazienteen portaeraren deskribapenetan oinarritzen ditu bere diagnostikoak. Zoritxarrez, klinika psikiatrikoak ezin du markatzaile edo alterazio behagarririk erabili diagnostikoa zehazteko, adibidez, neuroirudi-tekniken edo laborategi-frogen bidez, espezialitate mediko gehienetan gertatzen den bezala. Testuinguru honetan, beharrezkoa da gaixotasun hauen mekanismo molekularrak eta euren adierazle diren biomarkatzaileak aurkitzeko eredu eraginkorrak lortzea. Hau lortzeko, azken urteetan eredu zelular berri bat proposatu da nerbio-sistemaren leiho gisa: usaimen-neuroepitelioa. Epitelio honen oinarritik zelula amak erauztearen bidez neuronak lor daitezke, zelula horietan dauden markatzaile molekularren egoera zuzenean aztertu ahal izateko. Izan ere, gaur egun paziente zein kontrol osasuntsuen usaimen-neuroepitelioaren laginak modu anbulatorio ez-inbasiboan erauzteko aukera dago, eta honen bidez, aitzindari neuronalak eta neuroesferak hazi daitezke ikerkuntzan beharrezkoak diren eredu zelularrak lortzeko. Beraz, usaimen-neuroepitelioa erabiliz, gaixotasunaren etiologia ulertu, diagnostikoa hobetu, tratamenduaren jarraipena egin edo botika berrien garapena bultzatu ahal izango dugu. Horregatik guztiagatik, berrikuspen honen helburua usaimen-neuroepitelioaren erabilgarritasuna aztertzea da, gaixotasun psikiatrikoen ikerketarako eredu zelular gisa duen potentziala eta biomarkatzaile berrien identifikazioan izan dezakeen ekarpena laburbilduz.

GAKO-HITZAK: Biomarkatzaileak, usaimen-neuroepitelioa, neuronak, neuroesferak eta gaixotasun mentalak.

ABSTRACT: *Current psychiatry usually based diagnosis on observations and descriptions of patients' behaviour. Unfortunately, the psychiatrics cannot use observable markers or alterations to establish the diagnosis, for example by means of neuroimaging techniques or laboratory tests, as in the case of most medical specialties. In this context, it is necessary to obtain effective models to find the molecular mechanisms of these diseases and the biomarkers that represent them. To achieve this, a new cellular model has been proposed recently as a window into the nervous system: the olfactory neuroepithelium. The extraction of stem cells from the base of this epithelium makes it possible to obtain neurons in order to directly analyse the state of molecular markers present in the neurons. In fact, it is now possible to obtain samples of olfactory neuroepithelium from patients and healthy controls on a non-invasive outpatient basis, allowing the growth of neuronal progenitors and neurospheres to obtain the cellular models needed. Therefore, thanks to the use of olfactory neuroepithelium, we will be able to understand the aetiology of the disease, improve diagnosis, monitor treatment or promote the development of new drugs. For all these reasons, the aim of this*

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author**: Paula Unzueta-Larrinaga, Farmakologia saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea EHU. https://orcid.org/0000-0001-8325-2235, paula.unzuetal@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite:.Unzueta-larrinaga, Paula; González-Uriarte, Ane; Urigüen, Leyre; Callado, Luis F.(2026). << Usaimen-neuroepitelioa: biomarkatzaileak bilatzeko tresna berria psikiatrian >>, Ekaia, 50, xx-xx. (https://doi.org/10.1387/ekaia.28550)

Jasoa: maiatzak 13, 2026; Onartua: urriak 26, 2026

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2026 UPV/EHU

Obra *Creative Commons Atribución 4.0 Internacional*-en lizentziapean dago

review is to analyze the utility of the olfactory neuroepithelium, summarizing its potential as a cellular model for the study of psychiatric diseases and its possible contribution to the identification of new biomarkers

KEYWORDS: biomarkers, olfactory neuroepithelium, neurons, neurospheres and psychiatric disorders.

1. SARRERA: PSIKIATRIAREN ERRONKAK

Gaur egungo medikuntzan, teknologia aurreratuak aukera ematen du gaixotasunen mekanismoak sakon aztertzeko, batez ere maila molekularrean gertatzen diren desoreka eta aldaketetan arreta jarriz. Ikerketa horiek funtsezkoak dira gaixotasunen fisiopatologia ulertzeko, diagnostiko goiztiarrak egiteko, pronostiko zehatzagoa burutzeko eta tratamendu pertsonalizatu eta eraginkorragoak eskaintzeko [1]. Onkologia arloan, adibidez, prozesu hori asko aurreratu da; gaur egun, tumoreen leinu genetikoa ezagutzea, askotan, haren kokapena baino garrantzitsuagoa da [2].

Psikiatrian, aldiz, diagnostikoak oraindik pazienteen portaeraren eta sintomen behaketaren araberakoak dira. Honela, ezin izan da aurkitu neuroirudi-tekniketatik edo laborategiko probetatik abiatuta diagnostikoa zehaztea ahalbidetzen duen biomarkatzailerik.

Horrek askotan diagnostikoak eztabaidaezinak izatea eragozten du, psikiatraren iritzi kliniko subjektiboan oinarritzen baitira. Horregatik, kasu askotan, paziente beraren diagnostikoa aldatu daiteke bere eboluzioan zehar, sintoma berriak agertzearen edo beste psikiatra batek diagnostikatzearen arabera. Gainera, kasu askotan, gaixotasun psikiatrikoaren diagnostiko zehatza ezin da egin gaixotasunaren hasierako faseetan. Horrek zaildu egiten du subjektu kalteberetan prebentzio-neurriak edo tratamendu goiztiarrak ezartzea. Honetaz gain, psikiatriako pazienteek pairatzen duten gizarte-estigma oraindik ere oztopo handia da, bai diagnosirako bai tratamendurako [3]. Adibide gisa, nahasmendu bipolarra duten pazienteek hasieran diagnostiko okerra jasotzeko arriskua izan dezakete, besteak beste eskizofreniarekin nahastu daitekeelako, eta diagnostikoan eta tratamendu egokia ezartzean izandako atzerapenak emaitza kliniko okerragoekin lotuta egon daitezke [4], [5].

Gainera, gaixotasun mentalen tratamenduari dagokionez, paziente gehienek farmako bat baino gehiago erabiltzera behartuta daude, eta horrek tratamenduaren konplexutasuna eta albo-ondorioen arriskua areagotu ditzake [6]. Era berean, diagnostiko horiek ez dute laguntzen gaixotasunen mekanismo biologikoak eta markatzaile kognitibo/biologikoak identifikatzen [7].

Beraz, gaixotasun psikiatrikoak populazioaren ehuneko handi batean eragina duten arazo larriak direnez [8], estandarizatutako diagnostiko gisa erabil daitezkeen biomarkatzaileak garatzea beharrezkoa da [9]. Helburu horrekin, ikertzaileek diagnostiko balio handiko biomarkatzaile molekular

eta biologikoak identifikatu eta baliozkotu nahi dituzte, espezifikotasun eta erreproduzigarritasun egokia dutenak, diagnostiko erabakiak modu objektiboagoan eta zehatzagoan gidatzeko [10].

Azken finean, ikerketa hauen helburua eguneroko praktika klinikoan erabil daitezkeen markatzaileak aurkitzea da. Biomarkatzaile gisa definitzen dena honela laburbil daiteke: objektiboki neurtu eta balioztatu daitekeen ezaugarria, zeinak prozesu biologiko fisiologikoak, patologikoak edo erantzun farmakologikoak adierazten dituen. Aipatu bezala, biomarkatzaileek praktika klinikoan hainbat helburu bete ditzakete: gaixotasunen mekanismoak ezagutzea, diagnostiko goiztiarrak egitea, eboluzioa adieraztea, pronostikoa ebaluatzea eta tratamenduen erantzuna monitorizatzea, besteak beste. Beste aldetik, terapeutikan ere erabilgarriak dira, tratamenduarekiko erantzuna aurresateko edo horren eraginkortasuna monitorizatzeko [11].

2. GAIXOTASUN MENTALEN IKERKETA-EREDUAK ETA MUGAK

Gaixotasun mentalak gizakiaren berezkoak dira eta ez dira beste animalia mota batzuetan gertatzen. Horregatik, animalia-ereduetan biomarkatzaileak bilatzeko saiakerak erabateko porrota ekarri du.

Azken hamarkadetan, ez-inbasiboak diren teknologiak garatu dira garunaren egitura eta funtzioa aztertzeko. Hala ere, neuroirudi klinikoaren metodo hauek ez dute ahalbidetu gaixotasun mentaletarako biomarkatzaileak garatzea.

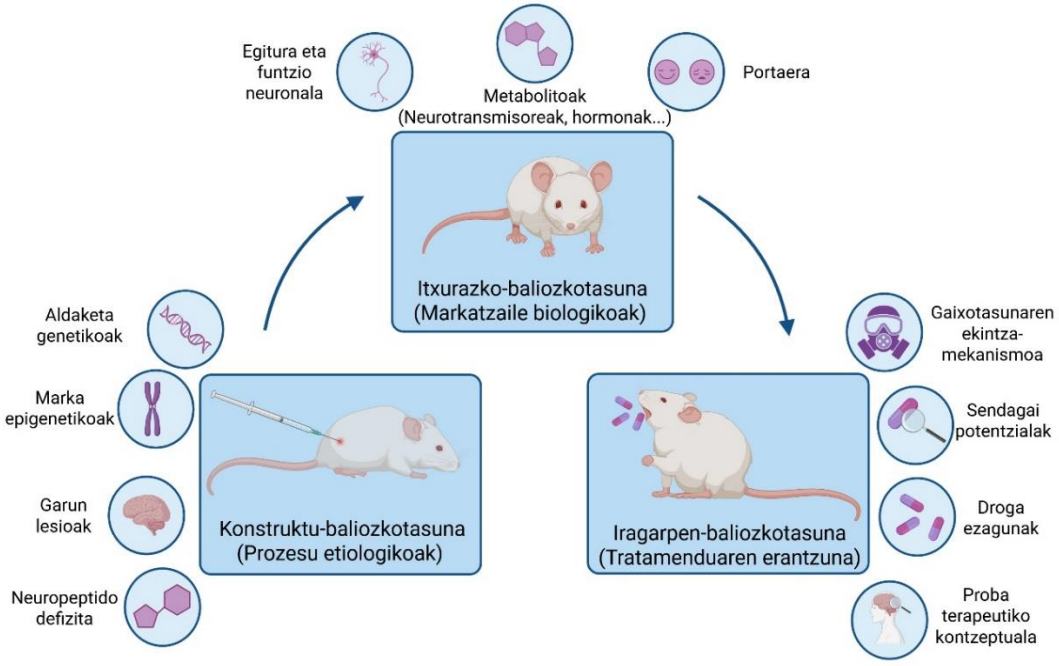
Horregatik guztiagatik, eta gaixotasun mentalak zuzenean pazientearen garunari eragiten dionez, *postmortem* burmuineko ehuna aztertzea izan da orain arte biomarkatzaile posibleak bilatzeko modurik onena [12].

Edonola ere, gaur egun, hainbat eredu mota erabiltzen dira psikiatria ikerketarako: *postmortem* garun-ehuna, odola, likido zefalorrakideoa eta ingeniaritza genetiko bidez sortutako zelulak, hala nola zelula ama pluripotente induzituak eta neurona induzituak. Hala ere, lagin hauek oraindik ez dute biomarkatzaile diagnostiko edo pronostiko erabilgarririk eskaintzen, eta zelula ez-neuronalen erabilgarritasuna mugatua da gaixotasun neuropsikiatrikoen oinarri zelularra ulertzeko [13], [14].

2.1. Animalia ereduak

Animalia ereduak, batez ere arratoiak, oso erabiliak izan dira ehun neuronalaren egitura eta ezaugarriak aztertzeko, baita genetikoki edo farmakologikoki eragindako alterazioen bidez eskizofrenia bezalako gaixotasunak ikertzeko ere. Hala ere, gaixotasun psikiatrikoak animalietan modelatzea oso zaila da, sintoma nagusi asko subjektiboak direlako, biomarkatzaile fidagarririk eta diagnostiko objektiborik ez dagoelako, eta oraindik neurobiologia zein genetikaren ezagutza mugatua delako. Ingurumenaren eta genotipoaren arteko elkarrekintzak ere oso konplexuak dira, eta ondorioz, ez dira lortu gaixotasunaren benetako ezaugarriak islatzen dituzten ereduak [15], [16]. Orain arte, zenbait ereduk portaera sozialaren, motibazioaren, kognizioaren eta emozioaren alterazioekin lotutako ezaugarriak erreproduzitzea lortu dute; hala ere, gizakiengan zuzenean ebaluatzen diren sintoma subjektiboak, hala nola haluzinazioak eta delirioak, ezin dira zuzenean neurtu animalietan, eta horrek eredu horien baliozkotasun translazionala mugatzen du [17], [18].

Gaixotasun neuropsikiatrikoen animalia eredua erabilgarritzat eta eraginkortzat jotzeko, hiru baliozkotasun-irizpide nagusi bete behar dira (1. irudia): itxurazko-baliozkotasuna (gaixotasunaren sintomekin antzekotasuna izatea), konstruktu-baliozkotasuna (gaixotasunaren oinarri neurobiologiko eta patologikoak fidagarri islatzea) eta iragarpen-baliozkotasuna (antipsikotiko ezagunekiko eta tratamendu berriekiko espero den erantzun farmakologikoa erakustea) [19]. Gaixotasun neuropsikiatrikoen –modelatzeko erabiltzen diren animalia ereduek, beraz, hiru irizpide horiek bete behar dituzte eredua fidagarritzat jotzeko.



1. Irudia. Gaixotasun neuropsikiatrikoen animalia-ereduek bete behar dituzten hiru balidatzaile moten eskema. [20] Mabunga et al. 2015 BioRender.com erabiliz egokitua.

Azken urteetan aurrerapenak egin dira "clustered regularly interspaced short palindromic repeats" (CRISPR) sistemaren bidez gene-mutazio zehatzak eragiteko, baina oraindik beharrezkoa da gaixotasun bakoitzean gertatzen diren mutazio espezifikoak zehaztea [21]. Hori dela eta, oraindik ez dago gaixotasun mentalak modu fidagarrian islatzen dituen animalia-eredu egokirik. Izan ere, espezie ez-gizakietan ezin dira ondo adierazi gizakien sintoma kognitibo eta afektiboak.

2.2. Postmortem ehuna

Urte hauetan zehar, *postmortem* lortutako giza garun-ehunak informazio baliotsua eman du gaixotasun neuropsikiatrikoen inguruan; izan ere, paziente biziengan garuneko biopsiak ezin direnez egin, ehun neuronala *postmortem* aztertzea izan da aukera bakarra gaixotasun neuropsikiatrikoen ikerketan [12]. Lortutako ehunek garunaren eremu zehatzetako datu biologiko eta molekularrak eskaintzen dituzte, baita aldaketa epigenetikoei buruzko informazioa ere [22]. Hala ere, eredu honek muga nabarmen bat dauka: une bakarreko informazioa soilik eskaintzen du, eta ez du gaixotasunaren bilakaera denboran zehar islatzen. Horregatik, bizirik dauden pazienteengan biomarkatzaileak erabiltzea ezinbestekoa da gaixotasunaren fase desberdinak identifikatzeko eta tratamendu eraginkorrak garatzeko [23], [24].

Eskizofrenia eta antzeko gaixotasun neuropsikiatrikoetan, autopsietan lortutako ehunek datu baliagarriak eskaintzen dituzten arren, haurtzaro edo garapen goiztiarreko aldaketa patologikoak ezin dira ikusi, izan ere, horietako asko bizitzan zehar konpentsatu egiten direlako [25]. Horrez gain, emaitzen interpretazioan hainbat faktorek eragiten dute: medikazioaren eragina, drogen kontsumoa, estresa, bizimodua edo ehunaren hondatze *postmortema*. Gainera, ehuna aztertzeko prestakuntzek ere aldaketak eragin ditzakete, eta, laginean egindako analisi biokimikoak alterazio hauen aurrean sentikorrak dira [26], [27].

Beraz, *postmortem* ehunek garunaren egitura eta konplexutasun molekularra aztertzeko aukera ematen dute, baina ez dute pazienteen egoera funtzional edo dinamikoari buruzko daturik eskaintzen. Horregatik, nahiz eta hauei esker gaixotasun neuropsikiatrikoen inguruko informazio baliotsua jaso den, ematen duten informazioa mugatua da ere [28].

2.3 Ingenieritza genetikoaren bidez programatutako zelulak

Aipatutako mugak gainditzeko helburuarekin, azken urteotan pazienteen neuronak *in vitro* sortzeko estrategiak garatu dira. Horien artean, ingeniaritza genetikoaren bidez programatutako zelulak dira arreta handiena jaso dutenak [29]. Teknologia horri esker, transkripzio faktore espezifikoak erabilita, zelula somatikoak birprogramatu egiten dira, eta horien bidez aitzindari neuronalak eta, ondoren, neurona funtzionalak lor daitezke [29]. Metodo honek aukera ematen du paziente bakoitzaren arkitektura genetiko konplexua islatzen duten mekanismo neuronalak aztertzeko.

Bi dira horren bidez lortu diren eredu zelularrak: induzitutako zelula neuronalak eta induzitutako zelula ama pluripotenteetatik eratorritako neuronak.

- Induzitutako Zelula Ama Pluripotenteak*:* pazienteen zelula somatikoak birprogramazio faktoreen bidez egoera pluripotente batera eraman daitezke, eta ondoren hainbat zelula neuronal mota sor daitezke, hala nola neurona dopaminergikoak edo GABAergikoak [29]. Eredu hauek neurogarapeneko prozesuak islatzeko gai dira, bai *in vitro* (geruza bakar edo organo antzeko kulturetan), bai *in vivo* (arratoien burmuinean ezartzen) [30]. Hala ere, prozesua nahiko luzea eta konplexua izan daiteke, eta gainera, nahiz eta sinapsiak sortu, euren arteko sare neuronalak sortzeko gai diren zalantza dago [31].
- Induzitutako zelula neuronalak: kasu honetan, zelula somatikoak zuzenean neuronatan bihurtzen dira, egoera pluripotentetik igaro gabe. Zuzeneko birprogramazio neuronalak prozesua sinplifikatu eta laburtzeko aukera ematen du, eta pazienteetatik eratorritako

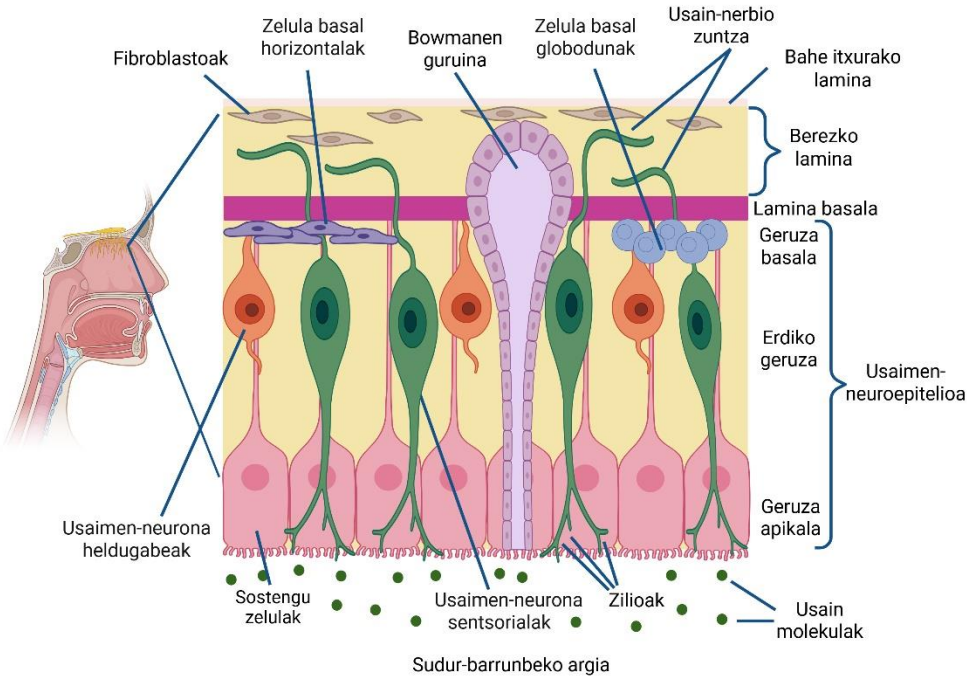
neurona-ereduak sortzeko erabil daiteke [32]. Horri esker, neuronen ezaugarri morfologikoak, fisiologikoak eta molekularrak azter daitezke, baita gaixotasunekin lotutako alterazio zelularrak ere [33]. Hala ere, oraindik badaude mugak neuronen heldutasunari, birprogramazioaren eraginkortasunari eta sortutako sare neuronalaren konplexutasunari dagokienez [34].

Eredu hauek garuneko zelulen ezaugarriak zehatzago islatzen dituzten arren, ezin dituzte aldaketa molekularrak guztiz erreproduzitu. Hori dela eta, nahiz eta informazio baliotsua eman, gaixotasun mentalen fisiopatologiaren eta bilakaeraren azterketan oraindik ere mugak dituzte.

2.4 Ehun periferikoak

Nerbio-sistema zentraleko (NSZ) ehuna lortzeko zailtasunak direla eta, ikerketa askok lagin periferikoak erabili izan dituzte gaixotasun neuropsikiatrikoak aztertzeko. Horien artean, odola eta likido zefalorrakideoa (LZR) biomarkatzaileak aztertzeko erabiltzen diren lagin nagusietako batzuk dira [35]. Bi lagin mota horiek eskuragarriagoak dira garuneko ehunarekin alderatuta, eta gaixotasunaren fase desberdinetan zehar jarraipena egiteko aukera ematen dute. Hala ere, zelula periferikoek geneak partekatzen badituzte ere, ez dituzte beti modu fidagarrian islatzen NSZko prozesu molekularrak, eta, beraz, zenbait prozesu neuronal patologiko ezin dira zuzenean aztertu lagin horien bidez [36]. Horren ondorioz, NSZko biomarkatzaile batzuen kontzentrazioa oso baxua izan daiteke odolean, eta horrek haien identifikazioa eta neurketa fidagarria zaildu dezake [36].

3. USAIMEN-NEUROEPITELIOAREN ANATOMIA ETA EGITURA



2. Irudia. Usaimen-neuroepitelioaren irudikapen eskematikoa. Usaimen-neuroepitelioa sudur-barrunbean dago eta usaimen-neuronalak edo sostengu zelulak ditu, besteak beste. Informazioa errezeptoreetatik usaimen-erraboilera transmititzen da garunean. Gómez-Virgilio et al. 2021 BioRender.com erabiliz egokitua.

Usaimen-neuroepitelioa (ON) epitelio zilindriko sasigeruzatua da, sudur barrunbean kokatua dagoena bahe itxurako laminaren azpian, eta usaimen pertzepzioan espezializatua dago. Garunetik kanpo egon arren, bertako usaimen-neuronen axoiak berezko laminan zehar luzatzen dira eta usaimen-erraboilera iristen dira; bertan, erraboileko neuronekin sinapsiak ezartzen dituzte. Ondoren, usaimen-erraboileko neuronek informazioa usaimenaren lehen mailako guneetara bidaltzen dute, hala nola amigdalara, kortex piriformera eta entorrinalera. Egitura horiek, aldi berean, hipokanpoarekin, kortex prefrontalarekin eta hipotalamoarekin lotzen dira, eta, horrela, usaimen informazioa prozesu kognitibo, emozional eta erraietakoekin erlazionatzen da [38], [39].

ON-a hiru geruzaz osatzen da: geruza apikala, erdikoa eta basala. Geruza apikalak sudur barrunbearen kanpoko aldea hartzen du, beraz, kanpoko ingurunearekin harreman zuzena du. Bertan aurkitzen dira sostengu-zelulak, eta usaimen-neuronen zilioak. Zilio hauetan dauden hartzaile espezifikoek inguruko substantzia usaintsuak hautematen dituzte. Erdiko geruzan, berriz, usaimen neurona heldu eta heldugabeen somak daude, eta hauen bidez substantzia odoriferoen informazioa usaimen-erraboilera transmititzen da. Azkenik, erdikoaren azpian geruza basala dago. Geruza hau

lamina basal batez bereizten da berezko laminatik, eta bi zelula ama mota ditu: horizontalak eta forma globodunak [40], [41].

Geruza horietan, hainbat zelula-mota aurki daitezke. Hauek dira ON-a osatzen duten zelula-motak (2. irudia): usaimen-neurona sentsorialak (ORN) eta haien aitzindariak (usaimen-neurona heldugabeak), sostengu-zelulak, bowmanen guruinak eta ama-zelulak (horizontalak eta forma globodunak)

Usaimen-neurona sentsorialak (ORN)

Lehen aipatu bezala, ON-an usaimen-neurona sentsorial helduak eta heltze-prozesuan dauden neuronak aurki daitezke. ORN-ak neurona bipolarrak dira; euren somak epitelio olfatiboaren barrualdean kokatzen dira, eta neurona bakoitzak dendrita bakarra luzatzen du epitelioaren gainazaleraino. Dendritaren muturrean usaimen-botoia dago, eta bertatik usaimen-zilioak ateratzen dira; zilio horietan kokatutako hartzaileek usain molekulak detektatzen dituzte. Bestalde, neuronen axoi bakarra, mielinarik gabea, epitelioaren geruza basala zeharkatu eta berezko laminan sartzen da, non beste ORN batzuen axoiekin batera faszikuluak eratzen dituen. Ondoren, axoi-fasziku hauek bahe itxurako laminatik igarotzen dira eta usaimen-erraboileraino iristen dira, bertan usaimen-informazioa transmititzeko [41].

Sostengu-zelulak

Sostengu-zelulak glia motakoak dira eta ORN-en inguruan kokatzen dira. Zelula hauek epitelio olfatiboaren zati apikaletik lamina basaleraino hedatzen dira, eta ORN-ei laguntza fisikoa eta metabolikoa ematen diete. Haien alde apikalak mikrobilo ugari ditu, eta mikrobilo horiek epitelioa estaltzen duen muki-geruzan barneratzen dira. Gainera, sostengu-zelulek ORNen dendritak inguratzen dituzte eta epitelioaren egitura eta homeostasia mantentzen laguntzen dute [40], [41].

Haien konposizio neurokimikoa aztertzean, hainbat proteina mota aurki daitezke, beste zelula mota batzuetan ere agertzen direnak, hala nola astrozitoetan, oligodendrozitoetan edo hauen aitzindarietan. Gainera, garapen neuronalaren prozesuetan funtsezkoak diren proteina batzuk ere adierazten dituzte [42]. Funtzio ugari betetzen dituztela uste da, substantzia toxikoen neutralizazioa eta usaimen-seinalearen prozesamendua, besteak beste. Horrez gain, sostengu-zelulek hainbat seinaleztapen- eta neuromodulazio-molekula ekoizten dituzte, hala nola ATPa, intsulina eta endokanabinoideak [43]. Bereziki, ikerketek erakutsi dute ATP molekulak funtzio garrantzitsua izan dezakeela usaimen-epitelioaren neurobabesean eta neurona berrien sorreraren erregulazioan [44].

Zelula hauen berezitasun eta ezaugarri molekularrak asko ikertu izan dira, eta interes handia piztu dute medikuntza birsortzailearen esparruan. Zelula glial espezializatu horiek axoien hazkundea eta nerbio-ehunaren birsorkuntza sustatzeko gaitasuna erakutsi dute, eta, horregatik, bereziki ikertu dira orno-muineko lesioen tratamendurako transplante estrategietan [45].

Ama-zelulak

Usaimen-neuroepitelioan neurogenesiak bizitza osoan zehar jarraitzen du, eta prozesu hori, batez ere, zelula basal horizontalek eta zelula basal globudunek osatutako zelula-progenitoreen konpartimentuaren bidez gauzatzen da.

Zelula horizontalak, "ama-zelula erreserba" gisa deskribatzen dira; beraz, orokorrean, "lotan" daude, eta usaimen-neuroepitelioan lesio larriak gertatzen direnean aktibatzen dira, epitelioaren birsorkuntzan parte hartuz eta haren zelula-populazioak berritzeko gaitasuna izanik [46]. Zelula basal globudunek, berriz, zeregin garrantzitsua dute epitelioaren homeostasian eta neurona hartzaile olfaktiboen etengabeko berritzean. Horrela, bi zelula-populazioek, mekanismo desberdinen bidez, ON-ren mantentzean eta lesioen ondorengo birsorkuntzan laguntzen dute [40].

Zelula horiek auto-berritzeko eta zelula neuronalak zein glialak sortzeko gaitasuna dute. Gainera, *in vitro*, usaimen-neuroesferak eratzeko eta mantentzeko gai dira [47]. Zelula hauek hazkuntza faktore epidermikoak (EGF) eta fibroblastoen hazkuntza faktore basikoa (bFGF) dituzten medio definitu batean hazten direnean, beren gaitasun mitotikoari esker, neurosfera moduko multzo esferikoak eratzen dituzte [48]. Zelula ama neuronalek duten gaitasun berezi honek usaimen mukosatik lortutako egitura hauek oso erakargarriak egiten ditu nerbio-sistema zentralaren gaixotasunen ikerketarako modelo berriak sortzeko. Gainera, berrantolaketa genetikorik behar ez izateak baliabide baliotsu bihurtzen ditu gaixotasunen etiologia ulertzeko, diagnostikoa hobetzeko, tratamenduaren jarraipena egiteko eta farmako berriak garatzeko [47], [49].

4. USAIMEN NEUROEPITELIOKO EZAUGARRIAK ETA BEREZITASUNAK

4.1. Beste zelula ereduekin alderatuta dituen abantailak

Erauzi eta hazteko prozesuen abantailak

ON-eko laginak erabilita, zelulak erauzi eta hazteko denbora gutxi gorabehera lau astekoa da. Aldiz, teknika genetikoen bidez sortutako zelulekin prozesua askoz luzeagoa da. Gainera, ON zelulak erraz ugal daitezke, eta denbora laburrean ikerketa zabaletan behar den zelula kopuru handia lortzen da. Horrek ikerketa-prozesua eraginkorragoa bihur dezake, denbora eta baliabideak optimizatuz. Izan

ere, zelulak lortzeko behar den denbora laburragoak pazientearen ezaugarriak hobeto mantentzen dituzten zelulak lortzea ahalbidetzen du [32], [48], [50].

Bestalde, kultiboan denbora luzez mantendu behar direnean, pazientearen egoeratik urruntzen hasten dira, denborarekin aldaketak izan baititzake eta, gainera, garunetik kanpo hainbeste denboraz kultiboan egoteak ere aldaketa gehiago eragiten ditu.

Programazio genetikoaren beharrik ez izatea

Birprogramazio teknikek aldaketa epigenetikoak eragiten dituzte, eta horrek kontuan hartu beharreko ondorioak izan ditzake zelulen gene-adierazpena eta ezaugarri biologikoak aztertzean. Ondorioz, teknika horietan oinarritutako ereduek nolabaiteko aldakortasuna izan dezakete eta birprogramazio-prozesuak berak eragindako zenbait muga [32]. Halaber, induzitutako zelula ama pluripotenteak lortzeko prozesua garestia da eta denbora asko eskatzen du, eta ez du errendimendu handirik eskaintzen [51].

ON zelulen kasuan ez dago arazo hori, haien ezaugarri neurobiologiko eta epigenomikoak oso antzekoak direlako neuronekin konparatuz, eta, beraz, birprogramazio genetikoa ez da beharrezkoa [51], [52]. Zelulak neuroepitelio olfatibotik zuzenean lor daitezke eta in vitro hedatu eta aztertu daitezke. Izan ere, ONeko zelulak subjektu bizien laginetatik zuzenean isolatu, kultiboan ugaldu eta neurona zein glia-zeluletan bereiz daitezke [48].

Aldaketa dinamikoak detektatzeko aukera

ON zelulak erauzi eta berehala haz daitezke, beraz, une horretako egoera molekularrak modu zehatzean azter daitezke [51], [52]. Induzitutako zelula ama pluripotenteen kasuan, berriz, birprogramazioa eta mantenua egitean egoera zelularraren ezaugarriak galtzeko arriskua dago [53]. Sistema honek tratamendu farmakologikoei edo gaixotasunaren garapenari erantzunez momentuko aldaketa molekularrak aztertzeko aukera ematen du [52], [54].

4.2. Nerbio-Sistema Zentralaren ispilu eredu gisa

ON-an aurkitzen diren zelulek antzekotasun handia dute enbrioi-garaiko hodi neuralaren neuroepitelioarekin, batez ere neurogenesia modu jarraituan egiteko duten gaitasunagatik [55]. Are gehiago, neurona hauek jatorri enbrioniko ektodermikoa partekatzen dute NSZko neuronekin, gandor neural eta plakoda enbrionikoetatik baitatoz [56].

Gainera, zelula hauen gene-adierazpen profila neuronen antzekoagoa da odol-zelulena baino, eta bereziki mesenkimalen ama-zelulen eta nerbio-sistemako zelulen profilen antzekotasunak erakusten ditu. Horrek iradokitzen du usaimen neuronak nerbio-sistema zentraleko prozesu molekularrak aztertzeko eredu periferiko baliagarria izan daitezkeela [57].

ON zeluletan NSZko neuronetan adierazitako ehunka gene aurkitzen dira, besteak beste PACAP edo glutamato hartzaileak [42]. Bestalde, Alzheimer gaixoen postmortem laginen neurona kortikal eta subkortikaletan ikusitako tau proteina eta B amiloide plaka berak aurkitu izan dira usaimen neurona hauetan [58].

Honek guztiak usaimen neuroepitelioaren erabilgarritasuna indartzen du NSZean emandako aldaketa molekularren ispilu eredu bezala.

Usaimen sistemaren alterazioak gaixotasun neuropsikiatrikoetan

Usaimen-neuroepitelioak ezaugarri bereizgarri eta espezifikoak ditu, eta horiek nerbio-sistema zentralaren eredu periferiko gisa erabiltzea ahalbidetzen dute. ONa usaimen-zirkuituaren osagai periferikoa da; usaimen-errezeptoreen neuronak usaimen-erraboilera konektatzen dira, eta azken hori, usaimen-kortexarekin eta eremu linbikoekin lotzen da [42].

Nerbio-sistemako hainbat gaixotasun eta nahasmendutan (Alzheimer, Parkinson, eskizofrenia eta aldarte zein antsietate desorekak) usaimen alterazioak agertzen dira askotan, eta pazienteen ON laginek aldaketa molekular eta zelularrak erakusten dituzte. Zehazki, transkriptomika ikerketek erakutsi dute ONeko zelulen adierazpen- profilek garunaren garapenarekin lotutako profilen antzekotasun handia dutela [57]. Gainera, mikroRNA espezifikoen erregulazio okerra ere identifikatu da; adibidez, miR-382-5p-ren adierazpena handituta aurkitu da eskizofrenia duten pazienteen ONeko laginetan, eta horrek garapen neuronalarekin lotutako bide molekularretan izan ditzakeen alterazioak iradokitzen ditu [59].

Adierazpen geniko globalaren osagai nagusien azterketek frogatu dute ONeko zelulek zelula amekin, batez ere zelula ama mesenkimatikoekin, eta fetu zein helduen garun-ehunarekin duten antzekotasun transkriptomiko handia, odol-zelulen profilekin alderatuta. Horrela, ONaren bidez lortutako kultiboak garunaren garapenaren eta nahasmendu neuropsikiatrikoen eredu periferiko irisgarri gisa sendotzen dira, giza prozesu patologikoak zelula-mailan aztertzea ahalbidetuz [57].

Eskizofrenian usaimen-funtzioaren hainbat alterazio deskribatu dira, besteak beste, usaimenaren detekzioan, diskriminazioan eta identifikazioan; gainera, ikerketek usaimen-erraboilaren bolumenaren murrizketa ere erakutsi dute [60], [61]. Asaldura bipolarrari dagokionez, usaimenaren identifikazioan zailtasunak aurkitu dira, batez ere sintoma psikotikoak edo gaixotasunaren larritasun handiagoa duten pazienteetan, nahiz eta detekzio-atalaseari eta diskriminazioari buruzko ebidentzia oraindik mugatua den [62]. Halaber, bi nahasmenduetan usaimen-neuroepitelioaren zelula neuronaletan alterazio zelular eta molekularrak deskribatu dira [56].

Ildo horretan, ONeko laginen azterketek gaixotasun neuropsikiatrikoen oinarrian dauden mekanismo zelular eta molekularrak identifikatzeko aukera eman dute. Eskizofrenian, kortex prefrontaleko zein ONetik eratorritako neuronetan, zelulaz kanpoko matrizearen osagaien antolaketarekin eta sinapsien funtzioarekin lotutako proteinen beherakada aurkitu da, besteak beste SCG2, L1CAM eta NPTXR [49]. Proteina horien urritasunak neuronen atxikimendua, axoien gida eta plastikotasun sinaptikoa kaltetu ditzake. Nabarmentzekoa da ONetik eratorritako neuronetan hauteman den SCG2, L1CAM eta NPTXR proteinen beherakada pazienteen postmortem garuneko kortex prefrontal dorsolateraleko ehunetan ere egiaztatu dela, tratamendu antipsikotikoen eraginetik independentea delarik. Aurkikuntza honek egiaztatzen du ON egitura in vitro eredu egokia dela garun-patologia konplexuaren ispilu gisa; gainera, L1CAM eta NPTXR-en arteko korrelazio espezifikoa argitara eman du eskizofrenia duten pazienteetan, egitura sinaptikoen eta matrizearen arteko interakzioaren nahasmendua azpimarratuz [49].

Halaber, eskizofrenian ONeko zelulekin lortutako neuroesferen ereduek erakutsi dute auto-berriztatzeko gaitasunaren eta hazkunde-tasa zein tamainaren murrizketa nabarmena dagoela. Kalte hauek zelulaz kanpoko matrizearen antolaketarekin lotutako geneen erregulazio okerrarekin eta kolagenoen zein matrizearen metaloproteinasen (MMP2, ADAM33) gain-adierazpenarekin korrelatzen dira, ama-zelula neuronalen nitxoaren oreka aldatuz. Alterazio hauek garunaren garapen goiztiarrean gertatzen diren neurogenesiaren eta zirkuitu neuronalen akatsak azaltzen laguntzen dute [49].

Era berean, asaldura bipolarra duten pazienteen ONeko zeluletan zitoeskeletoaren dinamikaren alterazioak deskribatu dira, bereziki RhoA/PAK/Integrina bideetan, baita atxikimendu-puntuen murrizketa ere, binkulinaren adierazpen txikiagoarekin batera. Alterazio horiek zelulen atxikimendu- eta migrazio-gaitasuna murriztearekin erlazionatu dira [63]. Horrela, ONeko alterazioek neuronen morfologia, migrazioa, atxikimendua eta konexio sinaptikoak ere kaltetu ditzakete. Zehazki, osagai

proteomikoen eta transkriptomikoen analisiek erakutsi dute asaldura bipolarra duten pazienteen ONeko zeluletan aktinaren zitoeskeletoaren seinalizazioa eta RhoA, PAK zein Integrina bideak aktibatuta daudela. Bide molekular hauen aldaketek, binkulina bidezko atzipenen murrizketarekin batera, pazienteen zelulen morfologia luzeago eta zabalagoarekin eta migrazio-gaitasunaren beherakadarekin bat egiten dute. Bestalde, FAK/PTK2 proteinaren adierazpen desberdina ikusi da bai ONeko zeluletan bai odoleko zelula mononuklearretan. Horrek PTK2 asaldura bipolarraren diagnostikorako biomarkatzaile eta diana terapeutiko gisa kokatzen du [63].

Gainera, asaldura bipolarrean ikusitako erantzun immunoinflamiatorioaren eta prozesu immunologikoen aldaketa transkriptomikoek indartu egiten dute immunoneurobiologiaren garrantzia nahasmendu hauen patogenesian. ONeko zein odol-zelula mononuklearretako profil molekularretan aurkitutako WDR61 eta EIF3J bezalako biomarkatzaile hautagaiek erakusten dute translazio-erregulazioko alterazioak ehun periferiko irisgarrietan ere islatzen direla [63].

Bestalde, ONeko kultiboek erabilgarritasun handia dute ikerketa farmakologikoetan. Pazienteengandik lortutako laginak kultibatuz, tratamenduen eragina maila zelular eta molekularrean azter daiteke; adibidez, litioak zitoeskeletoaren egonkortasunean edo CRMP1 bezalako proteinen adierazpenean dituen ondorioak [63]–[65]. Gainera, ONean beste ehun periferikoetan adierazten ez diren geneak ager daitezkeenez, haien azterketak NSZko prozesu patologikoei buruzko informazio osagarria eman dezake [66]. Horrela, ONa gaixotasun neuropsikiatrikoen alterazioak eta haien mekanismo zelular eta molekularrak aztertzeko eta tratamenduen eragina ebaluatzeko eredu esperimental baliagarria da [38], [39].

Neurogenesia eta neurogarapena aztertzeko aukerak

ON-eko zelula amek bizitza osoan berritzeko ahalmena dute, ORNak etengabe ordezkatuz. Helduengan neuronak berritzeko gaitasun hau ia ez dago beste nerbio-sistemaren eremuetan, eta horregatik ON eredu ezin hobea da neurogenesia ikertzeko [67].

Berritze prozesuari dagokionez, oraindik ez da guztiz argi zein bidek eragiten duen neuronen apoptosia, baina neurona sortu berrien eta apoptotikoen arteko komunikazioa dagoela ikus daiteke, birpopulaketa araututa egon dadin. Horrek esan nahi du ORN berritzeko ORN helduaren heriotza beharrezkoa dela [46].

Ahalmen anitzeko ama zelulek aukera paregabea ematen dute neurogarapena, neurogenesia eta neurona-plastikotasuna gizakian aztertzeko. Neuronen sorrera, desberdintzea, biziraupena, axonen komunikazioa, sinapsien sorrera eta zelulen heriotza modu zehatzean azter daitezke bertan [67].

5. ONDORIOAK

Usaimen-neuroepitelioa gaixotasun neuropsikiatriko eta neurodegeneratiboen ikerketarako tresna oso baliagarria dela nabarmendu daiteke. Nerbio-sistemaren ateak irekitzen ditu, eta pazienteen ezaugarri zelular eta molekularren ikerketa posible egiten du, gaixotasunen fisiopatologia hobeto ulertzeko aukera emanez. Pazienteen bizi-kalitatea eta gaixotasun hauen eboluzioa hobetzeko, beharrezkoa da prozesu hauen ezagutza sakona, eta ON-ak horretarako aukera paregabea eskaintzen du.

Esfoliazio teknika erraz baten bidez, laginak modu ez-inbaditzaile, seguru eta azkar batean atera daitezke, baita paziente zaurgarrietatik ere. Laginak azkar prestatu daitezke eremu anbulatorioan, material merke eta errazak erabiliz, eta birsortze-gaitasunari esker denboran zehar erauzketa errepikatuak egin daitezke, gaixotasun edo farmakoek eragindako aldaketak aztertzeko. Zelulak zuzenean haz daitezke, pase ugari eginez beharrezko zelula-kopuruak lortzeko, eta azken ikerketek aitzindari neuronal zein neuroesferak sortu dituzte, birprogramazio genetikorik gabe. ON-eko neuronen garapen desberdinek aukera ematen dute gaixotasunaren ezaugarri finko eta dinamikoak aztertzeko, eta horien biomarkatzaileak identifikatzeko.

Usaimen-neuroepitelioaren bidez, neurogenesi prozesuak eta nerbio-sistemaren ikerketa dinamikoa aztertzeko aukera dago, baita eskizofrenia, asaldura bipolarra eta beste gaixotasun psikiatriko batzuen fisiopatologia ulertzeko. Gaixotasun neurodegeneratiboetan ere, usaimen sistemaren alterazioak goiz identifika daitezke, eta horrek diagnostiko goiztiarrak eta eboluzioa alda dezaketen tratamenduak garatzeko aukera ematen du. ON-aren erabilera, *postmortem* ehunen erabilera baino egokiagoa da, gaixotasunaren desorekak animalia ereduek baino hobeto islatzen ditu, eta horiek ezaugarri klinikoekin erlazionatzeko aukera ematen du. Era berean, odol- edo LZR-laginek baino informazio esanguratsuagoa ematen du, eta induzitutako zelula ama pluripotenteen bidez lortutako zelulak baino merkeagoa da.

Laburbilduz, ON etorkizun handiko baliabidea da nerbio-sistemaren ikerkuntzarako, biomarkatzaile berriak identifikatzeko, farmakoen mekanismoak aztertzeko eta pazienteen gaixotasunen historia eta eboluzioa aldatzeko. Erabilera klinikoan zabaltzeak aukera emango du

gaixotasun mental eta neurodegeneratiboen diagnostiko goiztiarrak egiteko, eta etorkizuneko prebentzioa eta tratamendu eraginkorrak garatzeko.

ESKER ONAK

Lan honen egileek Eusko Jaurlaritzaren (IT-1512-22 eta IT-1920-26), Espainiako Zientzia, Berrikuntza eta Unibertsitate Ministerioaren (PID2024-160520OB-I00) eta Espainiako Osasun Ministerioaren (PNSD 2019I021) dirulaguntzak jaso dituzte.

6. BIBLIOGRAFIA

[1] C. Arango *et al.*, “Precision medicine in mental health: applications, challenges, and recommendations,” *Eur. Psychiatry*, vol. 20, 2026, doi: 10.1192/j.eurpsy.2026.12210.

[2] A. W. J. van Renterghem, J. van de Haar, and E. E. Voest, “Functional precision oncology using patient-derived assays: bridging genotype and phenotype,” *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 5, 2023, doi: 10.1038/s41571-023-00745-2.

[3] M. Latifian, K. Abdi, G. Raheb, S. M. S. Islam, and R. Alikhani, “Stigma in people living with bipolar disorder and their families: a systematic review,” *Int. J. Bipolar Disord.*, vol. 11, no. 1, 2023, doi: 10.1186/s40345-023-00290-y.

[4] S. A. Mena, N. Verdolini, S. Miret, N. Laherrán, S. Pàmpols, and R. Palacios-Garrán, “Impact of Duration of Untreated Bipolar Disorder on Clinical Outcomes: A Systematic Review,” *Early Intervention in Psychiatry*, vol. 19, no. 6. 2025. doi: 10.1111/eip.70059.

[5] K. S. Kendler, L. Abrahamsson, J. Sundquist, and K. Sundquist, “The Prediction of Diagnostic Change From Bipolar Disorder to Schizophrenia and Schizophrenia to Bipolar Disorder in a Population-Based, Longitudinal, National Swedish Sample,” *Schizophr. Bull.*, vol. 51, no. 3, pp. 710–721, 2025, doi: 10.1093/schbul/sbae118.

[6] M. Højlund *et al.*, “Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-analysis,” *The Lancet Psychiatry*, vol. 11, no. 12, 2024, doi: 10.1016/S2215-0366(24)00314-6.

[7] A. Segal, J. Tiego, L. Parkes, A. J. Holmes, A. F. Marquand, and A. Fornito, “Embracing variability in the search for biological mechanisms of psychiatric illness,” *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 29, no. 1. 2025. doi: 10.1016/j.tics.2024.09.010.

[8] WHO, “World Mental Health Today: latest data,” 2025.

[9] M. J. H. Kas *et al.*, “Precision psychiatry roadmap: towards a biology-informed framework for mental disorders,” *Mol. Psychiatry*, vol. 30, no. 8, 2025, doi: 10.1038/s41380-025-03070-5.

[10] J. Liu, H. Wang, and L. Li, “Rethinking the studies of diagnostic biomarkers for mental disorders,” *Meta-Radiology*, vol. 3, no. 1. 2025. doi: 10.1016/j.metrad.2025.100135.

[11] J. J. Meana and I. Mollinedo-Gajate, “Biomarkers in Psychiatry: Between myth and clinical reality,” *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.*, vol. 10, no. 4, 2017, doi: 10.1016/j.rpsm.2017.04.003.

[12] J. J. Meana, L. F. Callado, and B. Morentin, “Do post-mortem brain studies provide useful

information for Psychiatry?," *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.*, vol. 7, no. 3, 2014, doi: 10.1016/j.rpsm.2014.05.001.

[13] N. J. Gamo and A. Sawa, "Human stem cells and surrogate tissues for basic and translational study of mental disorders," *Biological Psychiatry*, vol. 75, no. 12. 2014. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.03.025.

[14] Y. Y. Lema, N. J. Gamo, K. Yang, and K. Ishizuka, "Trait and state biomarkers for psychiatric disorders: Importance of infrastructure to bridge the gap between basic and clinical research and industry," 2018, doi: 10.1111/pcn.12669.

[15] S. C. Stanford, "Some Reasons Why Preclinical Studies of Psychiatric Disorders Fail to Translate: What Can Be Rescued from the Misunderstanding and Misuse of Animal 'Models'?," *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 48, no. 3. 2020. doi: 10.1177/0261192920939876.

[16] S. Percelay, C. Lahogue, J. M. Billard, T. Freret, M. Boulouard, and V. Bouet, "The 3-hit animal models of schizophrenia: Improving strategy to decipher and treat the disease?," *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 157. 2024. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105526.

[17] I. R. Winship *et al.*, "An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia," *Can. J. Psychiatry*, vol. 64, no. 1, pp. 5–17, 2019, doi: 10.1177/0706743718773728.

[18] A. R. Yung, "Limitations and Value of Animal Models of Relevance to the Schizophrenia Prodrome," *Biological Psychiatry Global Open Science*, vol. 3, no. 1. 2023. doi: 10.1016/j.bpsgos.2022.08.004.

[19] T. Sesia, J. M. Wenzel, B. Sagalajev, A. Jahanshahi, and V. Visser-Vandewalle, "Editorial: Animal models of neuropsychiatric disorders: validity, strengths, and limitations," *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 17. 2023. doi: 10.3389/fnbeh.2023.1200068.

[20] D. F. N. Mabunga, E. L. T. Gonzales, J. Kim, K. C. Kim, and C. Y. Shin, "Exploring the Validity of Valproic Acid Animal Model of Autism," *Exp. Neurobiol.*, vol. 24, no. 4, 2015, doi: 10.5607/en.2015.24.4.285.

[21] T. Shi and X. Jin, "Probing neuropsychiatric disorders through in vivo CRISPR screening," *Current Opinion in Genetics and Development*, vol. 96. 2026. doi: 10.1016/j.gde.2025.102424.

[22] H. M. Abdolmaleky, M. Martin, J.-R. Zhou, and S. Thiagalingam, "Epigenetic Alterations of Brain Non-Neuronal Cells in Major Mental Diseases," *Genes (Basel).*, 2023, doi: 10.3390/genes14040896.

[23] A. J. Ehrenberg *et al.*, "Correction to: Relevance of biomarkers across different neurodegenerative diseases," *Alzheimers. Res. Ther.*, vol. 12, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s13195-020-00637-y.

[24] D. Umbricht, M. J. H. Kas, and G. R. Dawson, "The role of biomarkers in clinical development of drugs for neuropsychiatric disorders - A pragmatic guide," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 88. 2024. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.08.511.

[25] S. J. Dienel, K. E. Schoonover, and D. A. Lewis, "Cognitive Dysfunction and Prefrontal Cortical Circuit Alterations in Schizophrenia: Developmental Trajectories," *Biological Psychiatry*, vol. 92, no. 6. 2022. doi: 10.1016/j.biopsych.2022.03.002.

[26] K. Miyahara *et al.*, "The influence of tissue pH and RNA integrity number on gene expression of human postmortem brain," *Front. Psychiatry*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fpsyt.2023.1156524.

[27] M. Hatano *et al.*, "Impact of Confounding Factors in Human Postmortem Brain Tissues on Gene Expression Profiles: A Comparison of Patients With Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Nonpsychiatric Controls," *Neuropsychopharmacol. Reports*, vol. 45, no. 3, 2025, doi: 10.1002/npr2.70053.

[28] K. J. Brennand, "Aligning Stem Cell Models and Postmortem Studies to Query Striatal Neurodevelopment in Schizophrenia," *American Journal of Psychiatry*, vol. 181, no. 6. 2024. doi: 10.1176/appi.ajp.20240245.

[29] Y. Hong, Q. Yang, H. Song, and G. li Ming, "Opportunities and limitations for studying neuropsychiatric disorders using patient-derived induced pluripotent stem cells," *Mol. Psychiatry*, vol. 28, no. 4, 2023, doi: 10.1038/s41380-023-01990-8.

[30] J. Cerneckis, H. Cai, and Y. Shi, "Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications," *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2024, doi: 10.1038/s41392-024-01809-0.

[31] Y. Arioka, H. Okumura, H. Sakaguchi, and N. Ozaki, "Shedding light on latent pathogenesis and pathophysiologyof mental disorders: The potential of iPS cell technology," *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2023, doi: 10.1111/pcn.13545/full.

[32] A. Bellon, "Comparing stem cells, transdifferentiation and brain organoids as tools for psychiatric research," *Translational Psychiatry*, vol. 14, no. 1. 2024. doi: 10.1038/s41398-024-02780-8.

[33] L. Vasan, E. Park, L. A. David, T. Fleming, and C. Schuurmans, "Direct Neuronal Reprogramming: Bridging the Gap Between Basic Science and Clinical Application," *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 9. 2021. doi: 10.3389/fcell.2021.681087.

[34] K. Schaukowitch, J. A. Janas, and M. Wernig, "Insights and applications of direct neuronal reprogramming," *Current Opinion in Genetics and Development*, vol. 83. 2023. doi: 10.1016/j.gde.2023.102128.

[35] A. Abi-Dargham *et al.*, "Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field," *World Psychiatry*, vol. 22, no. 2. 2023. doi: 10.1002/wps.21078.

[36] M. A. Tikhonova, S. Y. Zhanaeva, A. A. Shvaikovskaya, N. M. Olkov, L. I. Aftanas, and K. V. Danilenko, "Neurospecific Molecules Measured in Periphery in Humans: How Do They Correlate with the Brain Levels? A Systematic Review," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 16. 2022. doi: 10.3390/ijms23169193.

[37] L. Gómez-Virgilio, A. Luarte, D. P. Ponce, B. A. Bruna, and M. I. Behrens, "Analyzing olfactory neuron precursors non-invasively isolated through nadh flim as a potential tool to study oxidative stress in alzheimer's disease," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 12. 2021. doi: 10.3390/ijms22126311.

[38] K. Yang *et al.*, "Unraveling the Link between Olfactory Deficits and Neuropsychiatric Disorders," in *Journal of Neuroscience*, 2023. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1380-23.2023.

[39] T. Toffanin, M. A. Pagano, C. Idotta, L. Grassi, and A. M. Brunati, "Human-Derived Cellular

Models in Psychiatry: A Focus on the Olfactory Neuroepithelium," 2026, doi: 10.3390/brainsci16050523.

[40] J. Qi and Y. Yu, "Olfactory epithelium regeneration and homeostasis: cellular and molecular mechanisms and novel methodological advances," *Cell Regen.*, 2026, doi: 10.1186/s13619-026-00292-y.

[41] S. Kikuta, S. Nagayama, and S. Hasegawa-Ishii, "Structures and functions of the normal and injured human olfactory epithelium," *Front. Neural Circuits*, vol. 18, p. 1406218, 2024, doi: 10.3389/fncir.2024.1406218.

[42] K. Borgmann-Winter *et al.*, "Translational potential of olfactory mucosa for the study of neuropsychiatric illness," *Translational Psychiatry*, vol. 5, no. 3. 2015. doi: 10.1038/tp.2014.141.

[43] T. Henriques *et al.*, "TMEM16A calcium-activated chloride currents in supporting cells of the mouse olfactory epithelium," *J. Gen. Physiol.*, vol. 151, no. 7, 2019, doi: 10.1085/jgp.201812310.

[44] C. Jia, S. Sangsiri, B. Belock, T. R. Iqbal, J. J. Pestka, and C. C. Hegg, "ATP mediates neuroprotective and neuroproliferative effects in mouse olfactory epithelium following exposure to satratoxin G in vitro and in vivo," *Toxicol. Sci.*, vol. 124, no. 1, 2011, doi: 10.1093/toxsci/kfr213.

[45] Q. Delarue and N. Guérout, "Transplantation of Olfactory Ensheathing Cells: Properties and Therapeutic Effects after Transplantation into the Lesioned Nervous System," *Neuroglia*, vol. 3, no. 1. 2022. doi: 10.3390/neuroglia3010001.

[46] J. D. Louie, C. M. Barrios-Camacho, B. H. Bromberg, C. A. Hintschich, and J. E. Schwob, "Spatiotemporal dynamics exhibited by horizontal basal cells reveal a pro-neurogenic pathway during injury-induced olfactory epithelium regeneration," *iScience*, vol. 27, no. 5, 2024, doi: 10.1016/j.isci.2024.109600.

[47] S. Irfan *et al.*, "Human olfactory neurosphere-derived cells: a unified tool for neurological disease modelling and neurotherapeutic applications," *International journal of surgery (London, England)*, vol. 110, no. 10. 2024. doi: 10.1097/JS9.0000000000001460.

[48] P. Unzueta-Larrinaga, R. Barrena-Barbadillo, L. F. Callado, and L. Urigüen, "Obtaining neurons and glia from the olfactory neuroepithelium of living subjects for the study of psychiatric diseases," *Neurosci. Appl.*, vol. 2, 2023, doi: 10.1016/j.nsa.2023.101026.

[49] P. Unzueta-Larrinaga *et al.*, "Extracellular matrix dysfunction and synaptic alterations in schizophrenia," *Molecular Psychiatry*. 2026. doi: 10.1038/s41380-025-03154-2.

[50] A. L. Jiménez-Vaca *et al.*, "Exfoliated Human Olfactory Neuroepithelium: A Source of Neural Progenitor Cells," *Mol. Neurobiol.*, vol. 55, no. 3, 2018, doi: 10.1007/s12035-017-0500-z.

[51] J. Lavoie *et al.*, "The Olfactory Neural Epithelium As a Tool in Neuroscience," *Trends in Molecular Medicine*, vol. 23, no. 2. 2017. doi: 10.1016/j.molmed.2016.12.010.

[52] K. Yang and O. V. Evgrafov, "Olfactory neuroepithelium-derived cellular models to study neurological and psychiatric disorders," *Front. Neurosci.*, vol. 17, 2023, doi: 10.3389/fnins.2023.1203466.

[53] D. Puri and W. Wagner, "Epigenetic rejuvenation by partial reprogramming," *BioEssays*, vol.

45, no. 4. 2023. doi: 10.1002/bies.202200208.

[54] C. Idotta *et al.*, "Neural stem/progenitor cells from olfactory neuroepithelium collected by nasal brushing as a cell model reflecting molecular and cellular dysfunctions in schizophrenia," *World J. Biol. Psychiatry*, vol. 25, no. 6, 2024, doi: 10.1080/15622975.2024.2357096.

[55] N. E. Rawson and M. H. Ozdener, "Primary culture of the human olfactory neuroepithelium," *Methods Mol. Biol.*, vol. 945, 2013, doi: 10.1007/978-1-62703-125-7_6.

[56] G. Benítez-King *et al.*, "The microtubular cytoskeleton of olfactory neurons derived from patients with schizophrenia or with bipolar disorder: Implications for biomarker characterization, neuronal physiology and pharmacological screening," *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 73. 2016. doi: 10.1016/j.mcn.2016.01.013.

[57] Y. Horiuchi *et al.*, "Olfactory cells via nasal biopsy reflect the developing brain in gene expression profiles: Utility and limitation of the surrogate tissues in research for brain disorders," *Neurosci. Res.*, vol. 77, no. 4, 2013, doi: 10.1016/j.neures.2013.09.010.

[58] S. E. Arnold *et al.*, "Olfactory epithelium amyloid-β and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease," *Ann. Neurol.*, vol. 67, no. 4, 2010, doi: 10.1002/ana.21910.

[59] E. Mor, S. I. Kano, C. Colantuoni, A. Sawa, R. Navon, and N. Shomron, "MicroRNA-382 expression is elevated in the olfactory neuroepithelium of schizophrenia patients," *Neurobiol. Dis.*, vol. 55, 2013, doi: 10.1016/j.nbd.2013.03.011.

[60] A. D. Nguyen *et al.*, "Olfactory sulcal depth and olfactory bulb volume in patients with schizophrenia: An MRI study," *Brain Imaging Behav.*, vol. 5, no. 4, 2011, doi: 10.1007/s11682-011-9129-0.

[61] P. J. Moberg, R. Agrin, R. E. Gur, R. C. Gur, B. I. Turetsky, and R. L. Doty, "Olfactory dysfunction in schizophrenia: A qualitative and quantitative review," *Neuropsychopharmacology*, vol. 21, no. 3, 1999, doi: 10.1016/S0893-133X(99)00019-6.

[62] C. Henry, M. Meyrel, M. Bigot, M. Alonso, P. M. Lledo, and A. A. Dargél, "Can olfactory dysfunction be a marker of trait or states of bipolar disorders? A comprehensive review," *Journal of Affective Disorders*, vol. 266. 2020. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.081.

[63] A. Delgado-Sequera *et al.*, "Distinct patterns of cell adhesion, migration, and morphology in olfactory neuroepithelium cells of bipolar disorder patients," *Molecular Medicine*, vol. 30, no. 1. 2024. doi: 10.1186/s10020-024-01039-8.

[64] M. Hidalgo-Figueroa *et al.*, "Cellular and proteomic differences associated with lithium response in olfactory neuroepithelium cells of bipolar disorder patients," *Mol. Med.*, vol. 31, no. 1, 2025, doi: 10.1186/s10020-025-01343-x.

[65] C. K. McLean *et al.*, "Lithium-associated transcriptional regulation of CRMP1 in patient-derived olfactory neurons and symptom changes in bipolar disorder," *Transl. Psychiatry*, vol. 8, no. 1, 2018, doi: 10.1038/s41398-018-0126-6.

[66] J. Lavoie, A. Sawa, and K. Ishizuka, "Application of olfactory tissue and its neural progenitors to schizophrenia and psychiatric research," *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 30, no. 3. 2017. doi: 10.1097/YCO.0000000000000327.

[67] J. G. Gameiro *et al.*, "Quiescent horizontal basal stem cells act as a niche for olfactory neurogenesis in a mouse 3D organoid model," *Cell Reports Methods*, vol. 5, no. 6, 2025, doi:

10.1016/j.crmeth.2025.101055.