

Informe final publicable de proyecto

Psicodélicos, plasticidad y protección neuronal: estudio de mecanismos moleculares novedosos

Código de proyecto ANII: FCE_3_2022_1_172275

Fecha de cierre de proyecto: 01/09/2025

PAZOS VIDAL PAZOS, Mariana (Responsable Técnico - Científico)

NARBONDO HERNANDEZ, Juana Camila (Investigador)

PRUNELL DOS SANTOS, Giselle Fabiana (Investigador)

CARRERA GARESE, Ignacio (Investigador)

MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CULTURA. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS "CLEMENTE ESTABLE" (Institución Proponente) \

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE QUÍMICA \ \ FUNDACIÓN DE APOYO AL INSTITUTO CLEMENTE ESTABLE

Resumen del proyecto

En los últimos años, los psicodélicos han despertado un renovado interés científico por su potencial terapéutico. Estudios en personas y en modelos animales muestran beneficios en depresión, adicciones y enfermedad de Parkinson, entre otras condiciones. Estos efectos se han vinculado con su capacidad de favorecer procesos de neuroplasticidad (la habilidad del cerebro para generar nuevas conexiones) y de neuroprotección (mecanismos que ayudan a las neuronas a resistir el daño). Sin embargo, aún se conoce poco sobre cómo actúan a nivel molecular.

Nuestro proyecto se propuso estudiar de estos mecanismos, enfocándonos en algunos de los compuestos presentes en la ayahuasca — como la dimetiltryptamina (DMT), harmina y tetrahydroharmina—, tanto por separado como en combinación (“farmahuasca”). También analizamos a los llamados alcaloides de la iboga, como la ibogaína y su metabolito, la noribogaína.

Nos propusimos responder dos preguntas principales:

1. ¿Pueden estos compuestos estimular la plasticidad neuronal? Para ello, analizamos su capacidad de promover la generación de nuevas proyecciones neuronales (neuritogénesis) y si potencian la acción del factor de crecimiento nervioso (NGF) en células PC12, un modelo clásico para estudiar neuronas.
2. ¿Pueden ejercer un efecto neuroprotector? Evaluamos si protegen a las células frente a toxinas como la rotenona o el peróxido de hidrógeno, y si esta protección se relaciona con propiedades antioxidantes, que medimos mediante un ensayo específico llamado ABTS.

Los resultados de este proyecto aportan información novedosa sobre su capacidad de promover plasticidad en un modelo neuronal novedoso para estos compuestos, como son las células PC12, estableciendo un protocolo experimental adecuado e identificando al receptor sigma-1 como elemento clave en la neuritogénesis. Estos hallazgos son relevantes para comprender mejor su potencial terapéutico y su mecanismos de acción, y podrían inspirar el diseño de nuevas moléculas con actividades mejoradas.

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Neuroquímica

Palabras clave: Psicodélicos / Neuroplasticidad / Neuroprotección /

Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.

1. ANTECEDENTES:

1.1. SOBRE EL POTENCIAL TERAPÉUTICO DE PSICODÉLICOS

En los últimos años ha habido un resurgimiento de la investigación sobre psicodélicos,[1]–[9] que han vuelto a despertar interés por su potencial para el tratamiento de enfermedades que afectan al SNC. Ejemplos de ello son la ayahuasca, la ibogaína y su metabolito noribogaína. La ayahuasca es una bebida psicodélica de origen amazónico, que ha sido usada durante siglos con fines medicinales y espirituales.[10] Se prepara por decocción de dos plantas, Banisteriopsis caapi, fuente de alcaloides tipo beta-carbolinas, y una segunda planta, que contiene al psicodélico N,N-dimetiltryptamina (DMT), usualmente Psychotria viridis. Los componentes principales de la Ayahuasca son las beta-carbolinas harmina (HAR), tetrahydroharmina (THH) y harmalina (HML), y DMT. [10]–[12] Varios estudios a nivel clínico y observacional reportan el potencial de la ayahuasca o sus componentes para tratar depresión,[13]–[17] duelo,[18] desórdenes alimenticios,[19] uso problemático de sustancias [20]–[23] y enfermedad de Parkinson (PD).[24] Adicionalmente, la bebida y sus componentes muestran interesantes actividades en modelos animales de depresión [25]–[27] y auto-administración de alcohol.[28] La ibogaína es el alcaloide principal de la corteza de la raíz del arbusto africano Tabernanthe iboga, utilizada durante siglos en ritos de pasaje y ceremonias espirituales de los Bwiti.[29], [30] Tanto ibogaína como su metabolito mayoritario, noribogaína, han despertado interés por su actividad reportada de interrumpir la dependencia a diversas sustancias de abuso de manera rápida, sostenida y sin síntomas de abstinencia.[31]–[36] También se ha descrito una disminución de síntomas relativos a depresión en humanos, [35], [36] y ambas actividades han sido comprobadas en modelos animales.[37]–[39]

Si bien los mecanismos moleculares que median los efectos beneficiosos de los psicodélicos aún no se conocen con claridad, se han relacionado a su capacidad promover fenómenos relativos a la generación de plasticidad neuronal (es decir, la modificación o generación de nuevas conexiones neuronales) y a la neuroprotección. En este sentido, DMT y noribogaína promueven procesos de plasticidad estructural (modificación de la arquitectura neuronal) y funcional (relativo a la conectividad neuronal) en cultivos de neuronas corticales de rata, actividad dependiente del receptor de serotonina 5-HT_{2A} (5-HT_{2AR}), del receptor del Factor Neurotrófico Cerebral (BDNF), TrkB, y de la vía intracelular de mTOR/Akt.[40],[41] La ayahuasca por su parte, incrementa los niveles de circundantes de BDNF (proteína que promueve la protección y la plasticidad cerebral) en humanos [42] y su expresión en el hipocampo de ratas,[43] efecto atribuido a la HAR presente en el brebaje.[44], [45] Recientemente se reportó la actividad neurogénica (generación de nuevas neuronas) de HAR, HML, THH y HOL in vitro, [46] y de la DMT in vitro e in vivo, siendo esta actividad dependiente del receptor sigma 1 (S1-R).[47] Por último, ibogaína promueve la expresión de los factores neurotróficos BDNF, NGF (Factor de Crecimiento Nervioso) y GDNF (Factor Neurotrófico Derivado de Células Gliales) en regiones específicas del cerebro de ratas,[48] lo cual se ha relacionado con su acción como antiadictivo.[49]

Si bien la actividad neuroprotectora de estos compuestos está menos explorada, se ha reportado que HAR, HML y HOL, ayahuasca y

extractos separados de *B. capi* y *P. viridis* tienen efecto neuroprotector contra estrés oxidativo (OS) en las líneas celulares PC12[50] y SH-SY5Y,[51] ambas muy utilizadas como modelos de neurodegeneración. [52],[53] Aún se desconoce si esta acción neuroprotectora está mediada por una actividad antioxidante directa o por activación de vías relativas a la neuroprotección. Para ibogaína y noribogaína, no se encuentra reportada en la literatura su acción neuroprotectora frente a OS.

La actividad antioxidante y neuroprotectora de los psicodélicos resulta relevante en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, [54] donde las neuronas poseen menor capacidad anti-oxidante aumentando la formación de las (ROS) y provocando daño neuronal por OS. [55]–[57]

1.2. SOBRE LA POTENCIACIÓN DE LA NEURITOGÉNESIS MEDIADA POR NGF

Los factores neurotróficos son proteínas liberadas por neuronas o células gliales que, mediante su interacción con un receptor de tipo tirosinquinasa (Trk), regulan aspectos relativos al desarrollo y la funcionalidad de los circuitos neuronales, incluyendo el crecimiento de neuritas, la función sináptica y la plasticidad neuronal.[58]–[60] El NGF al unirse a su receptor TrkA, activa al menos una de estas tres cascadas intracelulares:[60]–[65]

- PI3-K / Akt: La activación de la fosfatidilinositol-3-quinasa – PI3-K activa la quinasa Akt, principal señal de supervivencia neuronal, promoviendo además la síntesis proteica y la potenciación sináptica.

- MEK/Erk: La activación de la quinasa MEK activa Erk, principal regulador de la diferenciación neuronal, promueve el crecimiento de neuritas y axones. Protege frente a daño, promueve la supervivencia neuronal y la generación de plasticidad.

- PLCgamma: la activación de la fosfolipasa C gamma – PLCgamma regula los niveles intracelulares de Ca^{2+} y la actividad de la proteinquinasa C – PKC, resultando en la generación de plasticidad sináptica. PKC puede además activar Erk.

Numerosos reportes en la literatura describen compuestos capaces de potenciar el efecto de bajas concentraciones de NGF sobre la neuritogénesis en la línea celular PC12. [66]–[79] Las células PC12, ampliamente usadas para el estudio de neurodegeneración y neuroprotección, responden al NGF sufriendo cambios en su fenotipo y adquiriendo características neuronales como dejar de proliferar, formar neuritas y establecer conexiones sinápticas.[53], [80], [81] Mediante ensayos de inhibición farmacológica, han identificado como mediadores de la potenciación de la neuritogénesis vía NGF dicho efecto a las vías mencionadas y los receptores S1R, S2R, TrkA y 5-HT2AR. [67]–[79]

Dada la relevancia que se ha atribuido a algunos de estos receptores y vías en la acción neuroplástica de los psicodélicos, pensamos en la posibilidad de un efecto potenciador de NGF para psicodélicos, tratándose de un aspecto de su actividad biológica que aún no ha sido explorado.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Basada en lo que conocemos hasta el momento sobre la farmacología de psicodélicos para la generación de plasticidad neuronal, mediados en parte por los receptores 5-HT2AR, TrkB y S1-R, y la vía de mTOR/Akt; considerando además la literatura existente sobre la potenciación del NGF sobre la neuritogénesis en células PC12 de compuestos cuya farmacología coincide en parte con los blancos farmacológicos identificados para psicodélicos (punto 1b), este proyecto se propuso caracterizar el efecto de los alcaloides psicoactivos mayoritarios la Ayahuasca DMT, Harmina (HAR), y Tetrahidroharmina (THH), su combinación Farmahuasca (FAR), el psicodélico ibogaína (IBO) y su metabolito activo noribogaína (NOR) sobre la neuritogénesis en células PC12 por sí mismos y en condiciones deficientes de NGF, en busca de un efecto de potenciación.

Encontramos interesante estudiar esta actividad como indicativo de la promoción de plasticidad neuronal, ya que la generación de nuevas conexiones sinápticas requiere de prolongaciones nerviosas cuya pérdida es característica en neurodegeneración.[82]–[84] Además, compuestos capaces de potenciar al NGF incluso cuando se encuentra a bajas concentraciones fisiológicas pueden resultar relevantes en la terapéutica de enfermedades neurodegenerativas.

Identificada una acción sobre la neuritogénesis, nos propusimos estudiar vías y receptores implicados mediante el uso de inhibidores selectivos para las vías PI3K/Akt, MEK/Erk y PLCgamma/PKC y los receptores S1-R, S2-R, 5-HT2AR y TrkA/B. Dichas vías son requeridas para la diferenciación de PC12 por NGF.[65] Además, recientemente Inserra postuló la modulación de S1R como mecanismo sinérgico a la modulación de 5-HT2AR,[6] un paradigma novedoso sobre el mecanismo de acción de los psicodélicos ya que históricamente el foco ha estado sobre 5-HT2AR. [41] Además, S1R es fundamental en la diferenciación de PC12 por NGF.[85] Por otro lado, ibogaína y noribogaína presentan afinidad por S1R y S2R,[87]–[89] quien media los efectos potenciadores de NGF por rivastigmina,[79] y es un blanco farmacológico de interés en neurodegeneración.[90] 5-HT2AR, es reconocido como mediador clave de los efectos beneficiosos de los psicodélicos. [4], [5], [40] Por último, dada la implicancia del receptor de BDNF, TrkB, en la generación de plasticidad por DMT y noribogaína,[40] y del receptor de NGF, TrkA, en la potenciación de la neuritogénesis por NGF en PC12 por rivastigmina,[79] nos propusimos evaluar ambos receptores.

Además, nos propusimos evaluar la actividad antioxidante de DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR mediante los ensayos de ABTS (colorimétrico) y la neuroprotección en células PC12 diferenciadas frente a dos toxinas generadoras de daño por OS, rotenona y peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

En su conjunto, el proyecto buscó aportar al conocimiento sobre la acción neuritogénica de los compuestos psicoactivos mencionados y sobre vías y receptores implicados. También generar información novedosa sobre su actividad antioxidante y neuroprotectora, y sobre los

mecanismos implicados.

OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar el efecto de: los alcaloides psicoactivos mayoritarios la Ayahuasca DMT, Harmina (HAR) y Tetrahydroharmina (THH), su combinación Farmahuasca (FAR), el psicodélico no clásico ibogaína (IBO) y su metabolito activo noribogaína (NOR), sobre aspectos relativos a la plasticidad y la protección neuronal, así como de los mecanismos moleculares implicados.

Objetivos específicos:

- o Determinar el efecto de DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR sobre la neuritogénesis por sí solos y en condiciones concentraciones bajas de NGF utilizando la línea celular PC12.
- o Caracterizar la implicancia del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, los receptores sigma-1 y sigma-2 y las vías intracelulares de Akt, Erk y PLC γ en la acción neuritogénica encontrada.
- o Determinar la actividad antioxidante DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR mediante el ensayo de ABTS.
- o Determinar la actividad neuroprotectora de DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR utilizando PC12 diferenciadas como modelo y rotenona y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) como agentes de daño oxidativo.
- o Para los tratamientos identificados como neuroprotectores, estudiar su capacidad de atrapar ROS intracelulares mediante el ensayo de DCFH-DA y la implicancia de las vías de Akt y Erk.

Metodología/Diseño del estudio

En el contexto actual, con un renovado interés en la investigación del potencial terapéutico de los psicodélicos y con los efectos beneficiosos de los mismos a la vista, aún resta mucho por conocer sobre los mecanismos moleculares que median su actividad. Esto último atañe a la investigación fundamental y básica en el tema.

El proyecto parte de la base de que los efectos beneficiosos sobre la salud reportados para los psicodélicos son producto de su capacidad de promover procesos relacionados a la plasticidad y protección neuronal, y propone como hipótesis de trabajo que:

- Los compuestos DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR tienen acción neuritogénica. Este efecto está mediado por al menos una de las siguientes vías: Akt, Erk, PLC γ , y los receptores S1-R, S2-R y 5-HT_{2A} pueden estar implicados en este efecto.
- DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR tienen acción antioxidante y neuroprotectora.

METODOLOGÍA:

1. Evaluación del efecto sobre la neuritogénesis mediada por NGF en células PC12

Existen numerosos reportes sobre compuestos potenciadores de la diferenciación de PC12 con bajas concentraciones de NGF. [66]–[68], [70]–[79] Esta actividad aún no se encuentra explorada en psicodélicos, por lo que es interesante en sí misma. Esto se evaluó como se describe a continuación:

1.1. Determinación de la concentración mínima de NGF:

Dado que se busca un efecto de tipo potenciador, la concentración de NGF se optimizó tal que el porcentaje de células con neuritas sea cercano al 15%. [72] Para ello, se evaluó el rango 1-100ng/mL de NGF y se determinó su Concentración Efectiva 50 (CE50) y la concentración mínima necesaria de NGF (NGF_{min}) para alcanzar entre 10% y 25% de células con neuritas. Además, fue necesario determinar la densidad óptima de células por pocillo para el experimento, ya que se la densidad celular es alta no es posible diferenciar con claridad células con neuritas y células sin neuritas. Las células fueron tratadas por 72h con NGF en el rango mencionado, incluyendo pocillos sin tratamiento como controles.

1.2. Lectura del experimento y tratamiento de datos:

El MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolio) se suele utilizar en ensayos de viabilidad celular ya que las enzimas mitocondriales de células viables reducen el MTT a formazán (coloreado). [95], [107] En este caso, se utilizó para teñir las células viables y posteriormente fijarlas con paraformaldehído 4% y tomar fotografías (entre 4 y 6 fotografías por tratamiento). Utilizando el software ImageJ se determinó por conteo manual el porcentaje de células con neuritas.

1.3. Obtención de DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR; inhibidores farmacológicos.

DMT, HAR, THH, IBO y NOR fueron sintetizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Facultad de Química, UdelAR como parte de nuestra colaboración activa con el grupo del Dr. Ignacio Carrera, participante del proyecto. FAR se preparó a partir de los componentes mayoritarios de la Ayahuasca tomando como referencia la composición de Ayahuasca reportada recientemente por el grupo de Carrera.[11] Los inhibidores farmacológicos fueron de comercial.

1.4. Efecto potenciador de NGF por DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR:

Las células PC12n se trataron con concentraciones 1, 5 y 10 μ M de los compuestos, en presencia y en ausencia de NGF_{min}, durante 72h. Se determinó el porcentaje de células con neuritas para cada tratamiento y se utilizó el programa GraphPad para el tratamiento estadístico de los datos.

1.5. Estudio de las vías implicadas:

Se inhibieron selectivamente las vías de PI3K/Akt, MEK/Erk y PLC γ /PKC usando inhibidores específicos para bloquearlas de manera independiente y determinar su implicancia la neuritogénesis.[65], [108]

1.6. Implicancia de los receptores S1R, 5-HT2AR y TrkA/B

Se realizó de manera análoga a lo descrito en el punto 1.5, utilizando los inhibidores correspondientes.

2. Actividad antioxidante y neuroprotectora

Se evaluó la acción antioxidante de DMT, HAR, THH, FAR, IBO y NOR utilizando el ensayo de ABTS y la neuroprotección contra rotenona y H2O2 con el ensayo de MTT. Los ensayos sobre células se realizaron sobre PC12dif.

2.1. Actividad antioxidante: Se realizó el ensayo de ABTS (ABTS: 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonato) como evaluación preliminar de la actividad. Este experimento permite determinar espectrofotométricamente la capacidad de un compuesto de atrapar radicales.[109] Esto es de interés ya que la acción antioxidante de algunos de estos compuestos no estaba explorada.

2.2. Neuroprotección: Se evaluó el efecto neuroprotector contra rotenona y H2O2 [96] utilizando el ensayo de MTT para comparar la viabilidad de PC12dif pre-tratadas con los compuestos contra las que solo recibieron toxina. La elección de estas toxinas se basó en la experiencia del grupo, su extenso uso en modelos de neurodegeneración y en que representan dos tipos de daño diferente e interesante de estudiar. [95], [97], [110]–[112]

2.3. Ensayo de DCFH-DA: para aquellos tratamientos con mejor actividad neuroprotectora se propuso utilizar el ensayo de DCFH-DA, el cual permite determinar la capacidad de atrapar ROS intracelularmente. DCFH-DA es una sonda que ingresa a la célula y, en presencia de ROS, emite fluorescencia. Una disminución respecto al control (H2O2 o rotenona solos) de fluorescencia se asocia al atrapamiento de ROS intracelulares por el tratamiento recibido.[95],[107] Esto permitiría determinar si existe relación entre esta acción y la neuroprotección.

2.4. Inhibición farmacológica: para determinar la implicancia de las vías de Akt y Erk en la acción neuroprotectora.

Resultados, análisis y discusión

En este proyecto evaluamos el efecto de distintos alcaloides psicoactivos presentes en la Ayahuasca —dimetiltriptamina (DMT), harmina (HAR) y tetrahidroharmina (THH)—, su combinación conocida como “Farmahuasca” (FAR), así como de la ibogaína (IBO) y su metabolito noribogaína (NOR), sobre procesos relacionados con la plasticidad y la protección neuronal.

En primer lugar, analizamos la capacidad de estos compuestos para promover neuritogénesis en células PC12, tanto en ausencia como en presencia de concentraciones bajas de factor de crecimiento nervioso (NGF). Encontramos que DMT fue el único compuesto capaz de inducir un aumento significativo en el porcentaje de células con neuritas y, además, potenciar la diferenciación mediada por NGF. Ninguno de los otros alcaloides ensayados mostró este efecto. La combinación FAR no fue evaluada en esta etapa, dado que priorizamos otros experimentos.

Posteriormente, exploramos los mecanismos moleculares involucrados en la acción de DMT mediante el uso de inhibidores selectivos. Evaluamos la participación de receptores como 5-HT2A, sigma-1 y Trk, y de vías intracelulares como Akt, Erk y PLCgamma.

Nuestros resultados indican que la neuritogénesis mediada por DMT en células PC12 depende de los receptores Trk y Sigma-1, ya que al tratar las células con DMT en presencia del inhibidor correspondiente, la acción neuritogénica se pierde. Es interesante destacar que la inhibición del receptor 5-HT2A, el cual se ha vinculado a la acción neuroplástica de DMT en neuronas de corteza, no modifica el porcentaje de células PC12 que desarrollan neuritas sugiriendo otras vías neuroplásticas para este compuesto según el tipo neuronal en cuestión. En lo que refiere a las vías intracelulares evaluadas, Akt y PLCgamma nos necesarias para la acción neuritogénica de DMT mientras que la vía de Erk no parece estar implicada.

Al combinar DMT con NGFmin y cada inhibidor de los mencionados, encontramos que la inhibición de Trk elimina toda acción neuritogénica, llevando los porcentajes de células con neuritas al valor del vehículo. Esto es razonable ya que la neuritogénesis en células PC12 requiere sí o sí de la activación de Trk. Por su parte, la inhibición de los receptores S1R y 5-HT2A no disminuyó el porcentaje de PC12 con neuritas. Esto es interesante compararlo con lo obtenido con DMT sola, en ausencia de NGFmin, ya que nos sugiere que DMT y NGF presentan mecanismos diferentes para la neuritogénesis en PC12. Además, el hecho de que el receptor S1R se necesario para la acción de DMT pero pierda relevancia en presencia del NGF, podría indicar una relación entre la activación de S1R y Trk mediada por DMT.

Al evaluar las vías intracelulares implicadas en la neuritogénesis de DMT+NGFmin, encontramos que inhibir las vías de Akt y PLCgamma el porcentaje de células con neuritas disminuye hasta valores comparables a NGFmin solo. La vía de Erk parece no participar. Si relacionamos estos resultados con la obtenida con los inhibidores de S1R y Trk, podríamos pensar que Akt y PLCgamma podrían activarse tanto vía Trk como S1R, lo cual se encuentra reportado en otros sistemas.

Examinamos también la actividad antioxidante de todos los compuestos utilizando el ensayo de ABTS. Todos ellos mostraron capacidad de atrapar especies reactivas. En cuanto a la actividad neuroprotectora, evaluamos los compuestos frente a daño oxidativo inducido por rotenona y peróxido de hidrógeno en células PC12 diferenciadas. Ninguno de los tratamientos ensayados mostró efectos protectores significativos, lo que impidió avanzar con los estudios mecanísticos de ROS intracelulares y de señalización a través previstos.

Finalmente, dado que DMT fue el único alcaloide con actividad neuritogénica, decidimos ampliar nuestro abordaje hacia otro psicodélico de interés, la psilocina, que también mostró un efecto positivo sobre la formación de neuritas. Actualmente, estamos profundizando en el estudio de su mecanismo de acción de manera análoga a lo realizado con DMT.

El proceso de publicación de estos resultados se encuentra en curso. El manuscrito fue enviado inicialmente a la revista Neurotoxicity Research, donde recibimos sugerencias de modificaciones y cambio de destino. Actualmente, estamos preparando una nueva versión para ser enviada a Molecular and Cellular Biology.

Conclusiones y recomendaciones

El proyecto permitió evaluar de manera sistemática el potencial de distintos alcaloides psicoactivos de la ayahuasca (DMT, harmina y tetrahydroharmina), su combinación sintética ("farmahuasca"), así como la ibogaína y la noribogaína, en relación con la plasticidad neuronal y la neuroprotección.

Se extraen las siguientes conclusiones:

- DMT promueve la neuritogénesis en células PC12.
- DMT tiene un efecto de tipo aditivo en la neuritogénesis mediada por bajas concentraciones de NGF.
- Los receptores 5HT_{1A} y Trk son necesarios para la acción neuritogénica de DMT.
- Solo el receptor Trk parece ser imprescindible para la acción neuritogénica de la combinación de DMT con NGFmin.
- Ibogaína, noribogaína, tetrahydroharmina y harmina no promueven la neuritogénesis en PC12 en las condiciones ensayadas.
- Todos los compuestos ensayados tienen la capacidad de atrapar al radical catiónico ABTS*
- Ninguno de los compuestos evaluados protege a las células PC12 contra el daño causado por rotenona ni por H₂O₂.

Productos derivados del proyecto

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Póster	Estudio del efecto de ayahuasca y sus componentes sobre la plasticidad y la protección en células PC12	Mariana Pazos, Francisca Baroffio, Bruno González, Adrián Cubas, Paula Flores, Ignacio Carrera, Giselle Prunell		https://hdl.handle.net/20.500.12381/5209	Finalizado
Póster	The Ayahuasca's psychedelic component DMT potentiates neuritogenesis in PC12 cells	Mariana Pazos, Bruno González, Ignacio Carrera, Giselle Prunell		https://hdl.handle.net/20.500.12381/5210	Finalizado
Presentación en evento	EFFECT OF N,N-DIMETHYLTRYPTAMINE ON NEURITE OUTGROWTH IN PC12 CELL LINE: CHARACTERIZATION AND MECHANISMS	Mariana Pazos		https://hdl.handle.net/20.500.12381/5211	Finalizado
Presentación en evento	Ayahuasca's psychedelic component DMT promotes neuritogenesis in PC12 cells	Mariana Pazos		https://hdl.handle.net/20.500.12381/5212	Finalizado
Artículo científico	Plant-derived compounds and neurodegenerative diseases: Different mechanisms of action with therapeutic potential	Carolina Echeverry, Mariana Pazos, Maximiliano Torres-Perez , Giselle Prunell	10.1016/j.neuroscience.2024.12.039	https://hdl.handle.net/20.500.12381/5213	Finalizado

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Parte de libro	DE LAS PLANTAS AL CEREBRO: POTENCIAL NEUROPROTECTOR DE LA QUERCETINA, EL CANNABIDIOL Y LA N,N-DIMETILTRIPTAMINA	Carolina Echeverry, Mariana Pazos, Giselle Prunell	978-9974-36-588-9	https://hdl.handle.net/20.500.12381/5214	Finalizado
Artículo científico	N,N-Dimethyltryptamine promotes neurite outgrowth in the catecholaminergic cell line PC12: characterization and mechanistic insights	Mariana Pazos, Camila Narbondo, Bruno González, Francisca Baroffio, Ignacio Carrera, Giselle Prunell			En proceso

Referencias bibliográficas

- [1] R. L. Carhart-Harris and G. M. Goodwin, "The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future," *Neuropsychopharmacology*, vol. 42, no. 11, pp. 2105–2113, Oct. 2017.
- [2] S. J. Belouin and J. E. Henningfield, "Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do," *Neuropharmacology*, vol. 142, pp. 7–19, Nov. 2018.
- [3] E. J. Kyzar, C. D. Nichols, R. R. Gainetdinov, D. E. Nichols, and A. V. Kalueff, "Psychedelic Drugs in Biomedicine," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 38, no. 11, pp. 992–1005, 2017.
- [4] D. E. Nichols, M. W. Johnson, and C. D. Nichols, "Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 101, no. 2, pp. 209–219, Feb. 2017.
- [5] D. Nutt, D. Erritzoe, and R. Carhart-Harris, "Psychedelic Psychiatry's Brave New World," *Cell*, vol. 181, no. 1, pp. 24–28, Apr. 2020.
- [6] A. Inserra, D. De Gregorio, and G. Gobbi, "Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms," *Pharmacol. Rev.*, vol. 73, no. 1, pp. 202–277, 2021.
- [7] J. S. Aday, E. K. Bloesch, and C. C. Davoli, "Can Psychedelic Drugs Attenuate Age-Related Changes in Cognition and Affect?," *J. Cogn. Enhanc.*, vol. 4, no. 2, pp. 219–227, 2020.
- [8] S. A. Vann Jones and A. O'Kelly, "Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia," *Front. Synaptic Neurosci.*, vol. 12, no. August, pp. 10–15, 2020.
- [9] A. N. Siegel et al., "Registered clinical studies investigating psychedelic drugs for psychiatric disorders," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 139, no. December 2020, pp. 71–81, 2021.
- [10] E. Domínguez-Clavé et al., "Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential," *Brain Res. Bull.*, vol. 126, pp. 89–101, 2016.
- [11] L. Rodríguez et al., "New Insights into the Chemical Composition of Ayahuasca," *ACS Omega*, vol. 7, pp. 12307–12317, 2022.
- [12] B. W. L. Santos, D. C. Moreira, T. K. dos S. Borges, and E. D. Caldas, "Components of Banisteriopsis caapi, a Plant Used in the Preparation of the Psychoactive Ayahuasca, Induce Anti-Inflammatory Effects in Microglial Cells," *Molecules*, vol. 27, no. 8, p. 2500, Apr. 2022.
- [13] R. F. Sanches et al., "Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression a SPECT study," *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 36, no. 1, pp. 77–81, 2016.
- [14] F. Palhano-Fontes et al., "Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial," *Psychol. Med.*, vol. 49, no. 4, pp. 655–663, 2019.

- [15] R. J. Zeifman et al., "Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: results from an open-label trial," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 238, no. 2, pp. 453–459, 2021.
- [16] E. Domínguez-Clavé, J. Soler, M. Elices, A. Franquesa, E. Álvarez, and J. C. Pascual, "Ayahuasca may help to improve self-compassion and self-criticism capacities," *Hum. Psychopharmacol.*, vol. 37, no. 1, Jan. 2022.
- [17] F. L. de Osório et al., "Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A preliminary report," *Rev. Bras. Psiquiatr.*, vol. 37, no. 1, pp. 13–20, 2015.
- [18] D. González, M. Carvalho, J. Cantillo, M. Aixalá, and M. Farré, "Potential Use of Ayahuasca in Grief Therapy," *Omega (United States)*, vol. 79, no. 3, pp. 260–285, 2019.
- [19] A. Lafrance, A. Loizaga-Velder, J. Fletcher, M. Renelli, N. Files, and K. W. Tupper, "Nourishing the Spirit: Exploratory Research on Ayahuasca Experiences along the Continuum of Recovery from Eating Disorders," *J. Psychoactive Drugs*, vol. 49, no. 5, pp. 427–435, 2017.
- [20] J. M. Fábregas et al., "Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 111, no. 3, pp. 257–261, 2010.
- [21] P. C. R. Barbosa et al., "Assessment of alcohol and tobacco use disorders among religious users of ayahuasca," *Front. Psychiatry*, vol. 9, no. APR, p. 136, Apr. 2018.
- [22] I. E. Apud Peláez, "Personality Traits in Former Spanish Substance Users Recovered with Ayahuasca," *J. Psychoactive Drugs*, vol. 52, no. 3, pp. 264–272, 2020.
- [23] I. Apud, "Ayahuasca as an Addiction Treatment in Catalonia: Cognitive and Cultural Perspectives," *Ayahuasca Heal. Sci.*, pp. 153–170, 2021.
- [24] M. Serrano-Dueñas, F. Cardozo-Pelaez, and J. R. Sánchez-Ramos, "Effects of Banisteriopsis caapi extract on Parkinson's disease," *Sci. Rev. Altern. Med.*, vol. 5, no. 3, pp. 127–132, 2001.
- [25] A. Pic-Taylor et al., "Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (Banisteriopsis caapi and Psychotria viridis) in female Wistar rat," *Behav. Processes*, vol. 118, pp. 102–110, 2015.
- [26] L. P. Cameron, C. J. Benson, L. E. Dunlap, and D. E. Olson, "Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 9, no. 7, pp. 1582–1590, 2018.
- [27] C. A. A. Ferraz, R. G. de Oliveira Júnior, L. Picot, J. R. G. da Silva Almeida, and X. P. Nunes, "Pre-clinical investigations of 7-carboline alkaloids as antidepressant agents: A systematic review," *Fitoterapia*, vol. 137, no. March, p. 104196, 2019.
- [28] B. Gianfratti, R. Tabach, M. E. Sakalem, T. Stessuk, L. O. Maia, and E. A. Carlini, "Ayahuasca blocks ethanol preference in an animal model of dependence and shows no acute toxicity," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 285, p. 114865, Mar. 2022.
- [29] K. R. Alper, H. S. Lotsof, and C. D. Kaplan, "The ibogaine medical subculture," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 115, no. 1, pp. 9–24, 2008.
- [30] K. R. Alper, "Ibogaine: A review," in *The Alkaloids*, vol. 56, no. C, 2001, pp. 1–38.
- [31] K. R. Alper, H. S. Lotsof, G. M. Frenken, D. J. Luciano, and J. Bastiaans, "Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine," *Am. J. Addict.*, vol. 8, no. 3, pp. 234–242, 1999.
- [32] E. E. Schenberg, M. A. de Castro Comis, B. R. Chaves, and D. X. da Silveira, "Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A retrospective study," *J. Psychopharmacol.*, vol. 28, no. 11, pp. 993–1000, 2014.
- [33] G. E. Noller, C. M. Frampton, and B. Yazar-Klosinski, "Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study," *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, vol. 44, no. 1, pp. 37–46, Jan. 2018.
- [34] D. C. Mash et al., "Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal," *The Alkaloids*, vol. 56, pp. 155–171, Jan. 2001.
- [35] D. C. Mash, L. Duque, B. Page, and K. Allen-ferdinand, "Ibogaine Detoxification Transitions Opioid and Cocaine Abusers Between Dependence and Abstinence?: Clinical Observations and Treatment Outcomes," *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. June, pp. 1–12, 2018.
- [36] T. K. Brown and K. R. Alper, "Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes," *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, vol. 44, no. 1, pp. 24–36, Jan. 2018.
- [37] D. C. Deecher, M. Teitler, D. M. Soderlund, W. G. Bornmann, M. E. Kuehne, and S. D. Glick, "Mechanisms of action of ibogaine and harmaline congeners based radioligand binding studies," *Brain Res.*, vol. 571, no. 571, pp. 242–247, 1992.
- [38] P. Rodríguez et al., "A Single Administration of the Atypical Psychedelic Ibogaine or Its Metabolite Noribogaine Induces an Antidepressant-Like Effect in Rats," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 11, no. 11, pp. 1661–1672, Jun. 2020.
- [39] D. C. Mash, B. Ameer, D. Prou, J. F. Howes, and E. L. Maillet, "Oral noribogaine shows high brain uptake and anti-withdrawal effects not associated with place preference in rodents," *J. Psychopharmacol.*, vol. 30, no. 7, pp. 688–697, 2016.
- [40] C. Ly et al., "Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity," *Cell Rep.*, vol. 23, no. 11, pp. 3170–3182, 2018.
- [41] D. E. Olson, "Biochemical Mechanisms Underlying Psychedelic-Induced Neuroplasticity," *Biochemistry*, vol. 61, no. 3, pp. 127–136, 2022.
- [42] R. N. de Almeida et al., "Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: Observation from a randomized controlled trial," *Front. Psychol.*, vol. 10, no. JUN, pp. 1–13, 2019.
- [43] C. S. Colaço et al., "Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats," *Metab. Brain Dis.*, vol. 35, no. 5, pp. 739–751, 2020.
- [44] J. J. Fortunato et al., "Acute harmine administration induces antidepressant-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 33, no. 8, pp. 1425–1430, 2009.
- [45] J. J. Fortunato et al., "Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus," *J. Neural Transm.*, vol. 117, no. 10, pp. 1131–1137, 2010.
- [46] J. A. Morales-García et al., "The alkaloids of Banisteriopsis caapi, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate

adult neurogenesis in vitro," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, 2017.

- [47] J. A. Morales-Garcia et al., "N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo," *Transl. Psychiatry*, vol. 10, no. 1, 2020.
- [48] S. Marton et al., "Ibogaine Administration Modifies GDNF and BDNF Expression in Brain Regions Involved in Mesocorticolimbic and Nigral Dopaminergic Circuits," *Front. Pharmacol.*, vol. 10, p. 193, Mar. 2019.
- [49] D.-Y. He et al., "Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Mediates the Desirable Actions of the Anti-Addiction Drug Ibogaine against Alcohol Consumption," *J. Neurosci.*, vol. 25, no. 3, pp. 619–628, 2005.
- [50] C. S. Lee, E. S. Han, Y. Y. Jang, J. H. Han, H. W. Ha, and D. E. Kim, "Protective Effect of Harmalol and Harmaline on MPTP Neurotoxicity in the Mouse and Dopamine-Induced Damage of Brain Mitochondria and PC12 Cells," *J. Neurochem.*, vol. 75, no. 2, pp. 521–531, Jan. 2000.
- [51] A. Katchborian-Neto et al., "Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson's disease," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 255, p. 112743, 2020.
- [52] H. Xicoy, B. Wieringa, and G. J. M. Martens, "The SH-SY5Y cell line in Parkinson's disease research: a systematic review," *Molecular Neurodegeneration*, vol. 12, no. 1, pp. 1–11, 2017.
- [53] C. Malagelada and L. A. Greene, "PC12 Cells as a model for parkinson's disease research," in *Parkinson's Disease*, Elsevier, 2008, pp. 375–387.
- [54] T. Velusamy et al., "Protective Effect of Antioxidants on Neuronal Dysfunction and Plasticity in Huntington's Disease," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2017, 2017.
- [55] E. Niedzielska et al., "Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases," *Molecular Neurobiology*, vol. 53, no. 6, pp. 4094–4125, 2016.
- [56] B. Uttara, A. V. Singh, P. Zamboni, and R. T. Mahajan, "Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 7, pp. 65–74, 2009.
- [57] X. Chen? et al., "Oxidative stress in neurodegenerative diseases," *Neural Regen Res*, vol. 7, no. 5, pp. 376–385, 2012.
- [58] H. Park and M. Poo, "Neurotrophin regulation of neural circuit development and function," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 14, no. 1, pp. 7–23, 2013.
- [59] C. Lanni, S. Stanga, M. Racchi, and S. Govoni, "The Expanding Universe of Neurotrophic Factors: Therapeutic Potential in Aging and Age-Associated Disorders," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 16, no. 6, pp. 698–717, 2010.
- [60] G. R. Lewin and B. D. Carter, *Neurotrophic Factors*, vol. 220, 2014.
- [61] D. R. Kaplan and F. D. Miller, "Neurotrophin signal transduction in the nervous system," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 10, no. 3, pp. 381–391, 2000.
- [62] L. F. Reichardt, "Neurotrophin-regulated signalling pathways," *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 361, no. 1473, pp. 1545–1564, 2006.
- [63] B. A. Barres and J. L. Goldberg, "The Relationship Between Neuronal Survival and Regeneration," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 23, pp. 579–612, 2000.
- [64] M. Bibel and Y.-A. Barde, "Neurotrophins?: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system," *Genes Dev.*, no. Bargmann 1998, pp. 2919–2937, 2000.
- [65] L. Klesse, K. Meyers, C. Marshall, and L. Parada, "Nerve growth factor induces survival and differentiation through two distinct signaling cascades in PC12 cells," *Oncogene*, vol. 18, no. 12, pp. 2055–2068, 1999.
- [66] K. Shigeta, K. Ootaki, H. Tatemoto, T. Nakanishi, A. Inada, and N. Muto, "Potentiation of Nerve Growth Factor-Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells by a Coptidis Rhizoma Extract and Protoberberine Alkaloids," *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 66, no. 11, pp. 2491–2494, 2002.
- [67] T. Ishima, T. Nishimura, M. Iyo, and K. Hashimoto, "Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by donepezil: Role of sigma-1 receptors and IP3 receptors," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 32, no. 7, pp. 1656–1659, 2008.
- [68] G. K. L. Chan et al., "Quercetin Potentiates the NGF-Induced Effects in Cultured PC 12 Cells: Identification by HerboChips Showing a Binding with NGF," *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, vol. 2018, pp. 1–9, 2018.
- [69] Y. Matsushima, K. Terada, J. Takata, Y. Karube, C. Kamei, and Y. Sugimoto, "Effects of fluvoxamine on nerve growth factor-induced neurite outgrowth inhibition by dexamethasone in PC12 cells," *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 83, no. 4, pp. 659–665, 2019.
- [70] S. Udomruk, C. Kaewmool, T. Phitak, P. Pothacharoen, and P. Kongtawelert, "Sesamin Promotes Neurite Outgrowth under Insufficient Nerve Growth Factor Condition in PC12 Cells through ERK1/2 Pathway and SIRT1 Modulation," *Evidence-based Complement. Altern. Med.*, vol. 2020, pp. 1–12, 2020.
- [71] R. Tang, S. Feng, Q. Cao, and J.-C. Zhang, "Role of Nrf2 Signaling Pathway: Sulforaphane Enhances NGF-Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells," *Glob. J. Neurosci.*, vol. 1, no. 1, pp. 35–42, 2020.
- [72] T. Nishimura, T. Ishima, M. Iyo, and K. Hashimoto, "Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by fluvoxamine: Role of sigma-1 receptors, IP3 receptors and cellular signaling pathways," *PLoS One*, vol. 3, no. 7, 2008.
- [73] K. Itoh, T. Ishima, J. Kehler, and K. Hashimoto, "Potentiation of NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells by papaverine: Role played by PLC-?, IP 3 receptors," *Brain Res.*, vol. 1377, pp. 32–40, 2011.
- [74] T. Ishima and K. Hashimoto, "Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by Ifenprodil: The role of Sigma-1 and IP3 receptors," *PLoS One*, vol. 7, no. 5, p. 37989, 2012.
- [75] T. Ishima, Y. Fujita, and K. Hashimoto, "Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 727, no. 1, pp. 167–173, 2014.
- [76] T. Ishima, T. Futamura, Y. Ohgi, N. Yoshimi, T. Kikuchi, and K. Hashimoto, "Potentiation of neurite outgrowth by brexpiprazole, a novel

serotonin-dopamine activity modulator: A role for serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 25, no. 4, pp. 505–511, Apr. 2015.

[77] Y. Liu et al., "Effects and mechanisms of melatonin on the proliferation and neural differentiation of PC12 cells," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 478, no. 2, pp. 540–545, 2016.

[78] K. Terada et al., "The kampo medicine yokukansan (YKS) enhances nerve growth factor (NGF)-induced neurite outgrowth in PC12 cells," *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, vol. 18, no. 3, pp. 224–233, 2018.

[79] K. Terada et al., "Cholinesterase inhibitor rivastigmine enhances nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells via sigma-1 and sigma-2 receptors," *PLoS One*, vol. 13, no. 12, 2018.

[80] L. A. Greene and A. S. Tischler, "Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor (sympathetic neurons/cell culture/catecholamines/differentiation/neurites)," 1976.

[81] C. M. Grau and L. A. Greene, "Use of PC12 cells and rat superior cervical ganglion sympathetic neurons as models for neuroprotective assays relevant to parkinson's disease," *Methods Mol. Biol.*, vol. 846, no. 4, pp. 201–211, 2012.

[82] W. Poewe et al., "Parkinson disease," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 3, pp. 1–21, 2017.

[83] M. P. Mattson, "Pathways towards and away from Alzheimer's disease," *Nature*, vol. 430, pp. 631–639, 2004.

[84] S. J. Allen, J. J. Watson, D. K. Shoemark, N. U. Barua, and N. K. Patel, "GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration," *Pharmacol. Ther.*, vol. 138, pp. 155–175, 2013.

[85] M. Takebayashi, T. Hayashi, and T. P. Su, "Nerve growth factor-induced neurite sprouting in PC12 cells involves α -1 receptors: Implications for antidepressants," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 303, no. 3, pp. 1227–1237, 2002.

[86] D. Fontanilla, M. Johannessen, A. R. Hajipour, N. V. Cozzi, M. B. Jackson, and A. E. Ruoho, "The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator," *Science (80-.)*, vol. 323, no. 5916, pp. 934–937, 2009.

[87] M. Wasko, P. A. Witt-Enderby, and C. K. Surratt, "DARK Classics in Chemical Neuroscience: Ibogaine," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 9, no. 10, pp. 2475–2483, 2018.

[88] S. D. Glick and I. M. Maisonneuve, "Development of novel medications for drug addiction. The legacy of an African shrub," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 909, pp. 88–103, 2000.

[89] W. D. Bowen, B. J. Vilner, W. Williams, C. M. Bertha, M. E. Kuehne, and A. E. Jacobson, "Ibogaine and its congeners are sigma-2 receptor-selective ligands with moderate affinity," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 279, pp. R1–R3, 1995.

[90] C. Abate, M. Niso, and F. Berardi, "Sigma-2 receptor: Past, present and perspectives on multiple therapeutic exploitations," *Future Med. Chem.*, vol. 10, no. 16, pp. 1997–2018, 2018.

[91] G. Costa, J. A. Abin-Carriquiry, F. Dajas', and D. Dajas'', "Interactive report Nicotine prevents striatal dopamine loss produced by 1 6-hydroxydopamine lesion in the substantia nigra," 2001.

[92] M. F. Arredondo et al., "Cytoprotection by Achyrocline satureioides (Lam) D.C. and some of its main flavonoids against oxidative stress," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 91, no. 1, pp. 13–20, 2004.

[93] F. Rivera et al., "Reduction of ischemic brain damage and increase of glutathione by a liposomal preparation of quercetin in permanent focal ischemia in rats," *Neurotox. Res.*, vol. 13, no. 2, pp. 105–114, 2008.

[94] F. Arredondo et al., "After cellular internalization, quercetin causes Nrf2 nuclear translocation, increases glutathione levels, and prevents neuronal death against an oxidative insult," 2010.

[95] C. Echeverry, F. Arredondo, M. Martínez, J. A. Abin-Carriquiry, J. Midiwo, and F. Dajas, "Antioxidant Activity, Cellular Bioavailability, and Iron and Calcium Management of Neuroprotective and Nonneuroprotective Flavones," *Neurotox. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. 31–42, 2015.

[96] C. Mouhape, G. Costa, M. Ferreira, J. A. Abin-Carriquiry, F. Dajas, and G. Prunell, "Nicotine-Induced Neuroprotection in Rotenone In Vivo and In Vitro Models of Parkinson's Disease: Evidences for the Involvement of the Labile Iron Pool Level as the Underlying Mechanism," *Neurotox. Res.*, vol. 35, no. 1, pp. 71–82, 2018.

[97] C. Echeverry et al., "A Comparative In Vitro Study of the Neuroprotective Effect Induced by Cannabidiol, Cannabigerol, and Their Respective Acid Forms: Relevance of the 5-HT_{1A} Receptors," *Neurotox. Res.*, vol. 39, no. 2, pp. 335–348, 2021.

[98] J. González et al., "Ibogaine acute administration in rats promotes wakefulness, long-lasting REM sleep suppression, and a distinctive motor profile," *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. APR, Apr. 2018.

[99] D. Sames et al., "Small Molecule Inducers of GDNF as Potential New Therapies for Neuropsychiatric Disorders," *WO 2013/028999*, 28-Feb-2013.

[100] M. Pazos et al., "Aza and oxo Diels-Alder reactions using cis-cyclohexadienediols of microbial origin: Chemoenzymatic preparation of synthetically valuable heterocyclic scaffolds," *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 26, no. 24, pp. 1436–1447, Dec. 2015.

[101] I. Apud, I. Carrera, J. Scuro, and F. Montero, "¿Es posible desarrollar investigaciones clínicas utilizando sustancias psicodélicas en Uruguay?," *Rev. Psiquiatr. del Uruguay*, vol. 85, no. 1, pp. 63–76, 2021.

[102] M. Pazos, B. González, L. Suescun, G. Seoane, and I. Carrera, "Production of enantiopure α -amino- β -hydroxyesters from benzoic acid by a selective formal aminohydroxylation," *Tetrahedron Lett.*, vol. 58, no. 23, pp. 2182–2185, Jun. 2017.

[103] P. Rodríguez et al., "A Single Administration of the Atypical Psychedelic Ibogaine or Its Metabolite Noribogaine Induces an Antidepressant-Like Effect in Rats," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 11, no. 11, pp. 1661–1672, Jun. 2020.

[104] B. González et al., "Efficient Access to the Iboga Skeleton: Optimized Procedure to Obtain Voacangine from Voacanga africana Root Bark," *ACS Omega*, vol. 6, no. 26, pp. 16755–16762, Jul. 2021.

[105] M. Pazos et al., "Iboga Inspired N-Indolyethyl-Substituted Isoquinuclidines as a Bioactive Scaffold: Chemoenzymatic Synthesis and

Characterization as GDNF Releasers and Antitrypanosoma Agents," *Molecules*, vol. 27, no. 3, 2022.

[106] L. P. Cameron and D. E. Olson, "Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT)," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 9, no. 10, pp. 2344–2357, 2018.

[107] S. L. Yu et al., "Isochaihulactone protects PC12 cell against H2O2 induced oxidative stress and exerts the potent anti-aging effects in D-galactose aging mouse model," *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 31, no. 12, pp. 1532–1540, 2010.

[108] M. M. Gassaway et al., "Deconstructing the Iboga Alkaloid Skeleton: Potentiation of FGF2-induced Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Release by a Novel Compound," *ACS Chem. Biol.*, vol. 11, no. 1, pp. 77–87, Jan. 2016.

[109] R. L. Prior and G. Cao, "In vivo total antioxidant capacity: Comparison of different analytical methods," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 27, no. 11–12, pp. 1173–1181, 1999.

[110] T. B. Sherer et al., "Mechanism of Toxicity in Rotenone Models of Parkinson's Disease," *J. Neurosci.*, vol. 23, no. 34, pp. 10756–10764, 2003.

[111] M. Martínez-Busi et al., "Purification, structural elucidation, antioxidant capacity and neuroprotective potential of the main polyphenolic compounds contained in *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. (Compositae)," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 27, no. 12, pp. 2579–2591, 2019.

[112] S. Giordano, J. Lee, V. M. Darley-Usmar, and J. Zhang, "Distinct Effects of Rotenone, 1-methyl-4-phenylpyridinium and 6-hydroxydopamine on Cellular Bioenergetics and Cell Death," *PLoS One*, vol. 7, no. 9, 2012.

Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)

