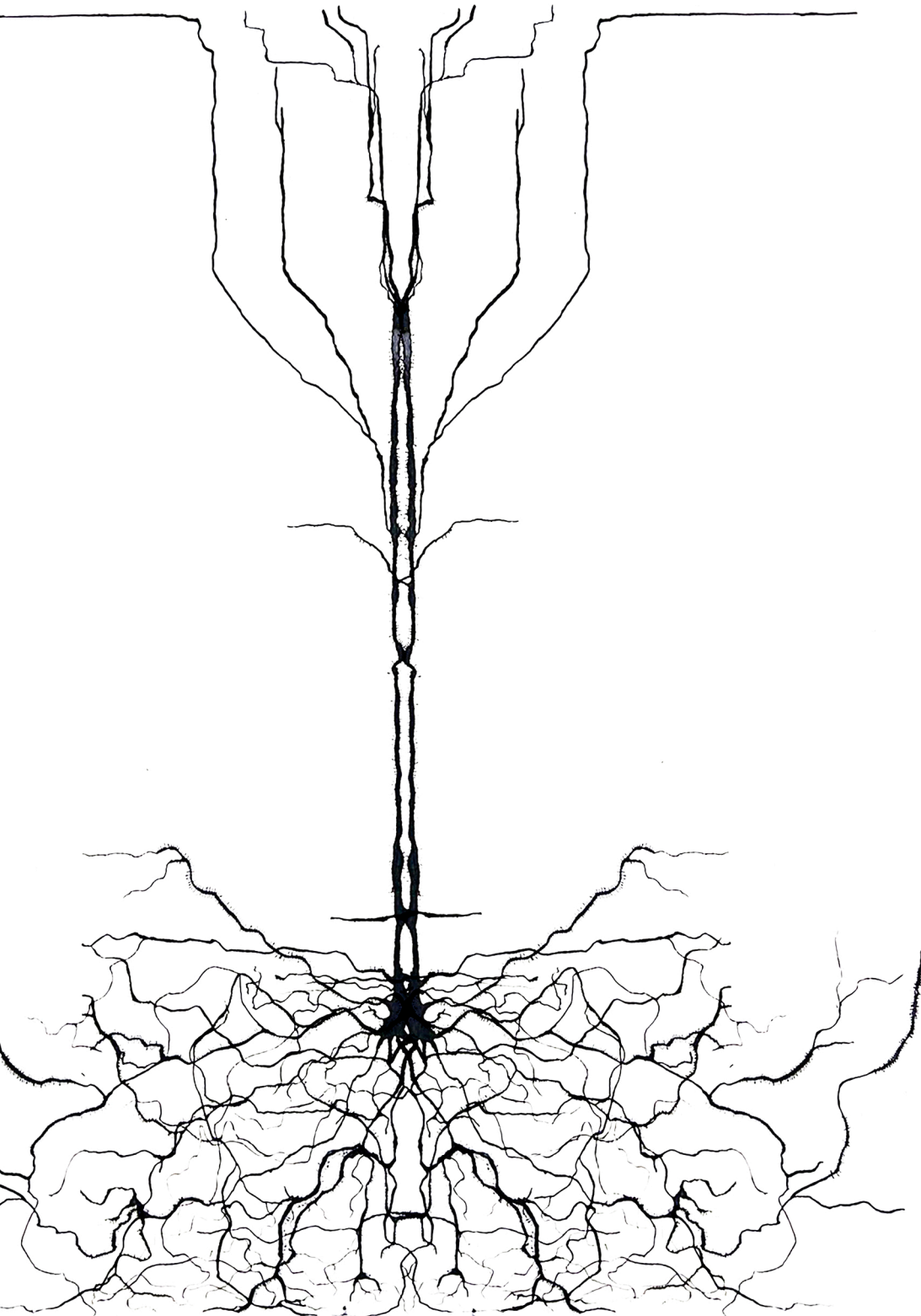




FACULTAD DE
CIENCIAS
UDELAR | fcien.edu.uy



Inmunorreactividad a c-Fos inducida por ibogaína en el cerebro de ratas adultas

Lucía Lima de Almeida
Orientador: José Prieto

Trabajo Final de Carrera de la Licenciatura en Ciencias Biológicas, 2025
Laboratorio de Neurociencias, Udelar



AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, José Prieto, por su paciencia y gran vocación como orientador. Por su confianza infinita en mis habilidades y por asegurarse siempre de generar un espacio de trabajo cómodo, divertido y lleno de grandes enseñanzas.

Agradezco al Laboratorio de Neurociencias y a todas las personas que lo conforman por hacerme sentir parte desde el primer momento. Asimismo, gracias a todo el equipo del Laboratorio de Experimentación Animal de la Facultad de Ciencias y al grupo de Ignacio Carrera del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química. Sin todos estos grupos humanos mencionados, el trabajo aquí realizado hubiera sido imposible de llevar a cabo. También agradezco a la Sección Biología Celular de la Facultad de Ciencias, que nos recibió amablemente durante muchas horas de trabajo.

Finalmente, gracias a todos los funcionarios docentes y no docentes de la Facultad de Ciencias y de la Universidad de la República por hacer posible una educación pública terciaria de alta calidad.

ÍNDICE

ABREVIACIONES	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
1. PSICODÉLICOS: GENERALIDADES	3
2. IBOGAÍNA	5
3. GENES INMEDIATOS TEMPRANOS: C-FOS	8
HIPÓTESIS	11
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
1. ANIMALES	12
2. IBOGAÍNA	12
3. PROTOCOLO EXPERIMENTAL	12
3.1. OBJETIVO ESPECÍFICO 1: RESPUESTA COMPORTAMENTAL ASOCIADA AL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO	12
3.1.1 Evaluación de conductas asociadas al síndrome serotoninérgico	12
3.2.1. Obtención y preparación de tejido para la detección de c-Fos	13
3.2.2 Inmunohistoquímica para la detección de c-Fos	14
3.2.3. Obtención de imágenes y cuantificación de células c-Fos positivas	15
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
RESULTADOS I	18
RESULTADOS II	19
DISCUSIÓN	26
COMPORTAMIENTOS ASOCIADOS AL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO	26
INMUNORREACTIVIDAD A C-FOS	29
CONCLUSIONES	34
PERSPECTIVAS	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

ABREVIACIONES

$\sigma 2$ – Receptor sigma tipo 2
5-HT – Serotonina (5-hidroxitriptamina)
5-HT_{2A} – Receptor serotoninérgico 2A
5-HT₃ – Receptor serotoninérgico 3
Acb – Núcleo accumbens
AcbC – Núcleo accumbens, subregión *Core*
AcbSh – Núcleo accumbens, subregión *Shell*
AP-1 – Proteína activadora 1
BDNF – Factor neurotrófico derivado del cerebro
BLA – Amígdala basolateral
CeA – Amígdala central
Cg – Corteza cingulada
CPu – Caudado-putamen
c-Fos – Proteína del gen inmediato temprano *c-fos*
DAB – Diaminobencidina
DAT – Transportador de dopamina
DOI – 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina
fmi – Fórnix menor
GDNF – Factor neurotrófico derivado de la glía
hERG – Canal iónico *human ether-a-go-go-related gene*
HSR – *Head Shake Response*
IL – Corteza infralímbica
i.p. – Intraperitoneal
LSD – Dietilamida del ácido lisérgico
M1/2 – Receptores muscarínicos tipo 1 y 2
mPFC – Corteza prefrontal medial
MMP9 – Metaloproteinasa de matriz 9
NET – Transportador de noradrenalina
NMDA – Receptor N-metil-D-aspartato
PFA – Paraformaldehído
PrL – Corteza prelímbica
REM – Sueño de movimientos oculares rápidos
ROI – Región de interés
SEM – Error estándar de la media
SERT – Transportador de serotonina
SN – Sustancia negra
SNC – Sistema Nervioso Central
VMAT2 – Transportador vesicular de monoaminas tipo 2

RESUMEN

La ibogaína es un alcaloide psicodélico presente en la raíz del arbusto *Tabernanthe iboga*. Evidencias anecdóticas respecto a su potencial antiadictivo han impulsado ensayos a nivel clínico y preclínico que apoyan su potencial terapéutico. No obstante, su perfil de seguridad, así como sus acciones sobre el sistema nervioso central (SNC) subyacentes a los efectos descritos aún no están completamente dilucidadas.

Este trabajo analiza los efectos del tratamiento agudo con ibogaína en la expresión proteica del gen inmediato temprano *c-fos* como indicador de actividad neuronal en el SNC de ratas adultas. Particularmente, nos enfocamos en determinar su expresión a nivel de la corteza prefrontal medial (mPFC), amígdala y núcleo accumbens (Acb), zonas fuertemente interrelacionadas que integran al sistema límbico y participan en procesos de inhibición comportamental, en la regulación de procesos emocionales y en la recompensa.

Ratas macho adultas Wistar recibieron una inyección intraperitoneal de ibogaína (40 mg/kg) o su vehículo. Inmediatamente después se cuantificaron durante 30 minutos los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico en un modelo de campo abierto. Este síndrome consiste en un conjunto de comportamientos estereotipados que se desencadenan tras un aumento abrupto de serotonina (5-HT) en el SNC y son característicos de la administración de sustancias psicodélicas. 90 minutos después de la administración del psicodélico, los animales fueron anestesiados y sus cerebros fijados y congelados para la obtención de cortes coronales a nivel de la mPFC, amígdala y Acb. Posteriormente, se realizó una inmunohistoquímica contra c-Fos en las áreas recolectadas.

A nivel comportamental, se constató la acción de la droga a nivel del SNC y el despliegue de conductas asociadas al síndrome serotoninérgico, en particular, altos niveles de temblor y piloerección, acompañados en menor intensidad por postura aplanada y caída de párpados. A su vez, hubo una reducción en los comportamientos exploratorios y de autoacicalamiento, pero no se observó cambios en el número de *head shakes*. Los análisis de la inmunohistoquímica indicaron un aumento en la reactividad a c-Fos en todas las subregiones analizadas de la mPFC y la amígdala, mientras que en el Acb dicho aumento se restringió únicamente al Shell.

Estos hallazgos sugieren la participación de la mPFC, del Acb y de la amígdala en las acciones agudas tempranas de la ibogaína y aportan información relevante sobre sus efectos diferenciales en el SNC. Al mismo tiempo, constituyen una base para la posterior profundización en el estudio de los efectos de este psicodélico.

INTRODUCCIÓN

1. Psicodélicos: generalidades

Los psicodélicos son un grupo de sustancias psicoactivas que producen un estado alterado de conciencia, con profundos cambios sobre distintos procesos como la cognición, el procesamiento sensorial, el estado de humor, e incluso la percepción del espacio-tiempo y de uno mismo (Jaster et al., 2022; Kelmendi et al., 2022; Nichols, 2016). El término “psicodélico” engloba una amplia variedad de sustancias, las cuales pueden ser clasificadas de acuerdo a su estructura química o según su farmacología y efectos subjetivos (Calvey & Howells, 2018).

De acuerdo a su clasificación química, distinguimos tres familias: las triptaminas, las feniletilaminas y las ergolinas (Figura 1). Las triptaminas poseen un grupo indol del cual se extiende una cadena lateral con un grupo etilamina desde su posición C3. Este es el caso de la psilocibina o de la 5-MeO-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT). Por otro lado, las feniletilaminas, como la 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI) o la mescalina, consisten en una amina primaria o secundaria unida por una unidad de dos carbonos a un anillo fenilo, el cual puede estar sustituido con diversos grupos funcionales. Finalmente, las ergolinas presentan un núcleo estructural más complejo, derivado de los alcaloides producidos por el hongo *Claviceps purpurea*. Este esqueleto puede ser luego modificado químicamente para generar distintos compuestos psicodélicos, entre los cuales se destaca la dietilamida de ácido lisérgico (LSD)(Kelmendi et al., 2022; Walker et al., 2023

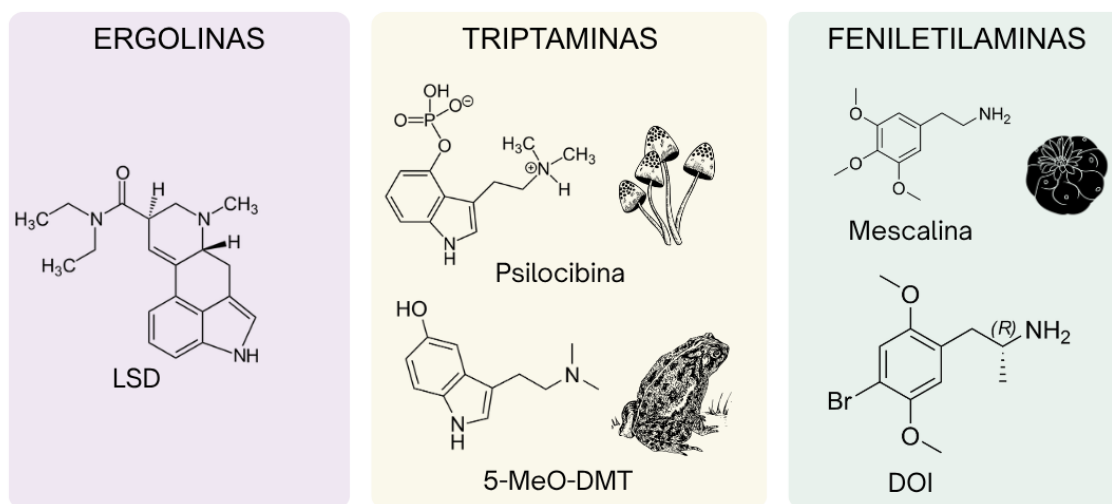


Figura 1 | Representación esquemática de la clasificación según estructura química de los psicodélicos clásicos.

También podemos clasificar a los compuestos psicodélicos según sus acciones y efectos particulares en dos amplias categorías: clásicos o no clásicos. Por un lado, la familia de

psicodélicos clásicos comparten la característica principal de actuar como agonistas del receptor de serotonina 2A (5HT_{2A}) y son sustancias que generan alteraciones a nivel sensorial, perceptual y sobre el estado de ánimo (Nichols, 2017). Por otro lado, la categoría de psicodélico “no clásico” engloba una diversidad de sustancias de farmacología y efectos muy diferentes. Estos se dividen a su vez en cuatro grupos principales: empatógenos, oneirogénicos, disociativos y delirantes. Los empatógenos o entactógenos, como la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), son psicodélicos que generan un aumento de la sensación de empatía, conexión emocional y de euforia (Olson, 2022). Los oneirogénicos son aquellos que inducen visiones similares a los sueños al alterar múltiples sistemas de neurotransmisión, como, por ejemplo, la ibogaína (Alper, 2001). Los disociativos producen una sensación de desapego o disociación del cuerpo y la realidad. Entre ellos, la ketamina es uno de los más conocidos (Marguilho et al., 2023). Finalmente, existen también los psicodélicos delirantes, como la atropina, que generan comportamientos incoherentes en los individuos, así como alucinaciones confundibles con la realidad (Olson, 2022; Reiff et al., 2020).

El uso humano de plantas psicodélicas se encuentra registrado por evidencias arqueológicas en diversas civilizaciones antiguas a lo largo de todo el planeta, frecuentemente con fines religiosos, espirituales o medicinales. Los ejemplos son varios: el uso de hongos *Psilocybes* y otras sustancias en civilizaciones de la mesoamérica precolombina como los Aztecas, los Maya, los Oztec y Zapotec (Johnson & Griffiths, 2017; Nichols, 2016; Nkadameng et al., 2020). La ayahuasca, también conocida como yagé o hoasca, tiene una larga historia de uso en grupos indígenas nativos de la selva Amazónica (Frecka et al., 2016; McKenna, 2004; Nichols, 2016).

Si bien estas prácticas ancestrales indican un uso extendido y diverso de los psicodélicos en contextos tradicionales, el interés científico moderno por estas sustancias surgió a partir de un enfoque muy distinto, centrado en su potencial para reproducir estados mentales patológicos y contribuir al estudio de los trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia (Osmond, 1957). Por esta razón, recibieron en un comienzo el nombre de “psicotomiméticos”, reflejando en el término acuñado una preocupación predominante en torno al potencial riesgo que implicaba su uso (Beecher, 1958; Cole & Katz, 1964). Posteriormente, en 1956, Humphry Osmond, propone el término “psicodélico”, derivado del griego “*psyche*” (mente) y “*delous*” (develar), referenciando la capacidad de estas sustancias de hacer aflorar o manifestar aspectos de la mente del sujeto que previamente se encontraban ocultos. Esta nueva denominación sugeriría una perspectiva más positiva respecto al uso de estas drogas, en contraste con la visión patologizante implícita en el término “psicotomimético” (Cole & Katz, 1964; Osmond, 1957).

Sin embargo, no fue hasta el descubrimiento de los efectos psicoactivos del LSD por Albert Hoffmann en 1943 que se disparó un importante interés científico en el uso beneficioso de estas sustancias, el cual comenzó a principios de los años cincuenta y perduró en su auge hasta 1960 (García-Romeu & Richards, 2018; Hofmann, 1979). En los años 60 las limitaciones impuestas al estudio y la aplicación terapéutica de los psicodélicos se intensificaron de forma marcada; no obstante, su adopción por parte de corrientes

populares y contraculturales favoreció que alcanzaran una gran influencia en la sociedad (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). En 1970 la incorporación de varias drogas psicodélicas en la categoría más restrictiva de la Ley de Sustancias Controladas de los Estados Unidos frenó por completo la investigación de estas sustancias (Belouin & Henningfield, 2018; Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Los ensayos clínicos con psicodélicos realizados en aquella época indicaron seguridad en su uso y un posible valor terapéutico para diversas patologías; sin embargo, los resultados no llegaron a consolidarse porque, desde la perspectiva actual, muchos de estos estudios presentan limitaciones metodológicas y deficiencias en su diseño (Garcia-Romeu & Richards, 2018).

Luego de décadas de pausa, la investigación en psicodélicos fue retomando interés de manera gradual a partir de 1990 (Garcia-Romeu & Richards, 2018), hasta llegar a estos últimos años, donde ha ocurrido lo que algunos autores denominan un “Renacimiento Psicodélico”, caracterizado por la emergencia de numerosos artículos científicos y de carácter general que describen con optimismo los efectos terapéuticos de estas sustancias (Sessa, 2018). El interés y la investigación en torno al uso de psicodélicos han ido en aumento dado que estos compuestos podrían representar una alternativa terapéutica para diversas condiciones psiquiátricas (Reiff et al., 2020; Vargas et al., 2021).

A nivel del sistema nervioso central (SNC), se ha demostrado que los psicodélicos son capaces de inducir procesos rápidos de neuroplasticidad estructural y funcional, típicamente entre 24-72 horas luego de una única administración. Los cambios que estos compuestos promueven a nivel circuital pueden traducirse en modificaciones a nivel comportamental, que se prolongan más allá de los efectos agudos del fármaco y son relativamente duraderas (Aday et al., 2020; Olson, 2022). En línea con esta característica, los psicodélicos han sido denominados “psicoplastógenos” (Olson, 2018).

2. Ibogaína

La ibogaína es el alcaloide psicoactivo más abundante de la corteza de la raíz de la planta *Tabernanthe iboga*, originaria de la República Democrática del Congo, Angola y Gabón (Alper, 2001) (Figura 2). Su uso originario se remonta a la tradición Bwiti, cuyos miembros la consumen en bajas dosis como estimulante para la caza o, en altas dosis, durante ceremonias religiosas de comunión o de iniciación a la cultura Bwiti (Bonhomme, 2023; Underwood et al., 2021). La existencia de evidencias anecdóticas respecto a las propiedades antiadictivas de este compuesto ha llamado la atención del área clínica, conduciendo al desarrollo de estudios de serie de casos que evalúan el potencial terapéutico de la droga en la reducción de síntomas de abstinencia a opioides en humanos, obteniendo, por lo general, resultados positivos (Dos Santos et al., 2017). A su vez, diversos estudios preclínicos han demostrado su efectividad para disminuir la autoadministración de morfina y/o cocaína (Dworkin et al., 1995; Glick, 2006) y alcohol (Rezvani et al., 1995) en roedores. Sin embargo, aún no existen ensayos clínicos controlados a gran escala que hayan determinado el efecto terapéutico de esta sustancia (Köck et al., 2022).

De todas maneras, pese a la falta de aprobación médica actual para su uso terapéutico, existen clínicas no convencionales que emplean ibogaína para el tratamiento del trastorno por uso de sustancias. Estas intervenciones se realizan en entornos controlados y supervisados, dado que la administración del psicodélico puede provocar importantes efectos adversos (Gomes & Tofoli, 2022; Köck et al., 2022). Entre estos, se remarca su efecto inhibitorio sobre el canal *human ether-a-go-go-related gene* (hERG) del corazón, el principal encargado de conducir la corriente repolarizante del potencial de acción cardíaco (Turner et al., 2014). Este efecto cardiotoxico del alcaloide ha sido asociado a muertes repentinas o fallas en el electrocardiograma de pacientes administrados con la droga (Koenig & Hilber, 2015).

En animales de experimentación la administración aguda de ibogaína induce una respuesta comportamental similar a la observada con compuestos que promueven un aumento en los niveles de serotonina (5-HT) en el SNC, como los psicodélicos clásicos, conocida como síndrome serotoninérgico (Haberzettel et al., 2013). Este cambio en la concentración local de 5-HT ocurre ya sea por un aumento en la liberación o síntesis del neurotransmisor, o bien por la inhibición de su recaptación o degradación, dependiendo del mecanismo de acción de la droga administrada (Francescangeli et al., 2019). En ratas, el síndrome serotoninérgico se manifiesta como un conjunto de comportamientos estereotipados y cuantificables, tales como temblor, piloerección, y movimientos anormales de las patas anteriores y de la cabeza, entre otros. El perfil de expresión de las conductas asociadas al síndrome varía según la droga administrada y depende de la dosis (González et al., 2018; Haberzettel et al., 2013). Adicionalmente, como parte de la caracterización del efecto comportamental de los psicodélicos, es común evaluar otras respuestas comportamentales agudas asociadas a la administración de la droga, como la *head shake response* (HSR). La HRS consiste en un movimiento lateral y rápido de la cabeza del roedor, que forma parte del repertorio comportamental habitual de estos animales. Sin embargo, se ha observado que la administración de psicodélicos provoca un aumento en la frecuencia de este comportamiento, principalmente en ratones, aunque también en algunos casos en ratas (Corne & Pickering, 1967; Lucki et al., 1987). Su inducción está asociada a la activación del receptor 5HT_{2A} y su potencia se correlaciona con acciones psicodélicas en humanos (Corne & Pickering, 1967; Jaster et al., 2022).

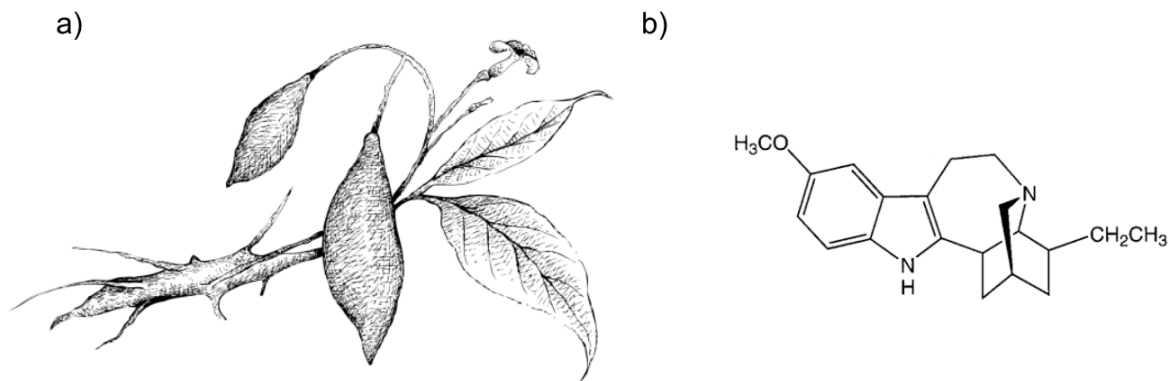


Figura 2 | a) Dibujo representativo de *Tabernanthe iboga*. **b)** Estructura química de la ibogaína, tomada de Baumann et al. (2001).

La farmacología de la ibogaína es compleja y sus mecanismos de acción aún no están completamente dilucidados. No parece presentar preferencias en cuanto a su unión a receptores; la misma interactúa con proteínas de diversos sistemas de neurotransmisión, siempre con baja afinidad (Litjens & Brunt, 2016). En el orden micromolar, la ibogaína actúa como antagonista del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) (Wasko et al., 2018). A su vez, algunos estudios remarcen como relevante su interacción con el receptor opioide κ (Codd, 1995; Deecher, 1992; Glick et al., 1997). Por otro lado, también con baja afinidad micromolar, la ibogaína se une al receptor opioide μ , receptor nicotínico $\alpha 3\beta 4$, receptor $\sigma 2$, receptores serotoninérgicos como 5HT_{2A} y 5HT₃, receptores muscarínicos (M1/2), y puede actuar como inhibidor del recaptador de serotonina (SERT), de dopamina (DAT), de noradrenalina (NET) y del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2) (Brown, 2013; Codd, 1995; Deecher, 1992; Dos Santos et al., 2017; Glick, 2006; Hwu et al., 2025; Maciulaitis et al., 2008; Wasko et al., 2018).

En relación a las regiones cerebrales afectadas por la ibogaína, no resulta extraño que al tener numerosos blancos de acción moleculares en el SNC, esta pueda afectar diversas zonas del cerebro. Por ejemplo, dos estudios que evaluaron cambios en los niveles de dopamina en distintas zonas del cerebro de la rata luego de la administración de ibogaína, observaron efectos asociados a la administración del psicodélico en el estriado (St), corteza prefrontal (PFC) y núcleo accumbens (Acb) (Maisonneuve et al., 1991b, 1992). En cuanto a su afectación de otros neurotransmisores, la ibogaína aumenta los niveles extracelulares de 5-HT en el Acb a los pocos minutos luego de su administración intraperitoneal (i.p.) (Baumann et al., 2001). A la vez, en las mismas regiones mencionadas (Acb y PFC), pero también en el área tegmental ventral (VTA) y en la sustancia nigra (SN), la ibogaína en una dosis de 40 mg/kg altera la expresión de proteínas vinculadas a la neuroplasticidad, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) a las 24 horas de su administración. Específicamente, eleva los niveles de ARNm de BDNF en Acb, PFC, St y VTA; mientras que sus efectos sobre el GDNF se restringen a un aumento únicamente a nivel del VTA y de la SN (Marton et al., 2019).

En conjunto, estas evidencias indican que la ibogaína ejerce una acción a distintos niveles del sistema nervioso, que también se ve reflejada en los patrones de actividad eléctrica cerebral. Por ejemplo, este psicodélico en ratas genera un aumento de las ondas gamma y la aparición de rasgos similares al sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Es decir, que se induce una actividad neuronal con características tanto de actividad cognitiva intensa, relacionada con las ondas gamma, como de experiencia onírica, asociada al sueño REM, que reflejan los efectos subjetivos descritos en humanos (González et al., 2021).

Sin embargo, pese al avance sobre los efectos de la ibogaína en el SNC y su interés creciente en cuanto a sus acciones terapéuticas, aún se desconocen muchas de sus acciones agudas en el SNC, incluidas las regiones que son preferentemente afectadas en las primeras horas luego de su administración.

3. Genes inmediatos tempranos: c-fos

Los genes inmediatos tempranos (IEGs) son un grupo de genes que responden inmediatamente a diversos estímulos celulares. El ARNm de los IEGs es sintetizado en el rango de minutos luego de que ocurra el estímulo, y la maquinaria proteica necesaria para su transcripción ya se encuentra normalmente en la célula (Sng et al., 2004; Aparicio et al., 2022). Los IEGs son, por lo tanto, un mecanismo regulatorio fundamental, y participan en la respuesta inicial a numerosos estímulos, incluyendo las sustancias psicoactivas (Bahrami, 2016). Uno de los genes tempranos más conocidos y estudiados es el factor de transcripción *c-fos*. Este gen se caracteriza por expresarse de manera rápida y transiente en el cerebro en respuesta a diversas señales (Herrera, 1996). La proteína para la que codifica, c-Fos, no es capaz de actuar como factor de transcripción por sí sola, sino que para unirse al ADN y regular la expresión de otros genes, debe primero formar un heterodímero con c-Jun a través de sus dominios cremallera de leucina. El complejo resultante de la unión c-Fos/c-Jun, denominado proteína activadora 1 (AP-1), se une a elementos de respuesta TAP (TRE) ubicados río arriba de la región promotora de los genes que esta regula, modulando así su expresión (Figura 3). Estos genes diana participan en diversos procesos celulares fundamentales, como la proliferación, diferenciación, apoptosis celular o inflamación (Bahrami, 2016; Ye et al., 2014).

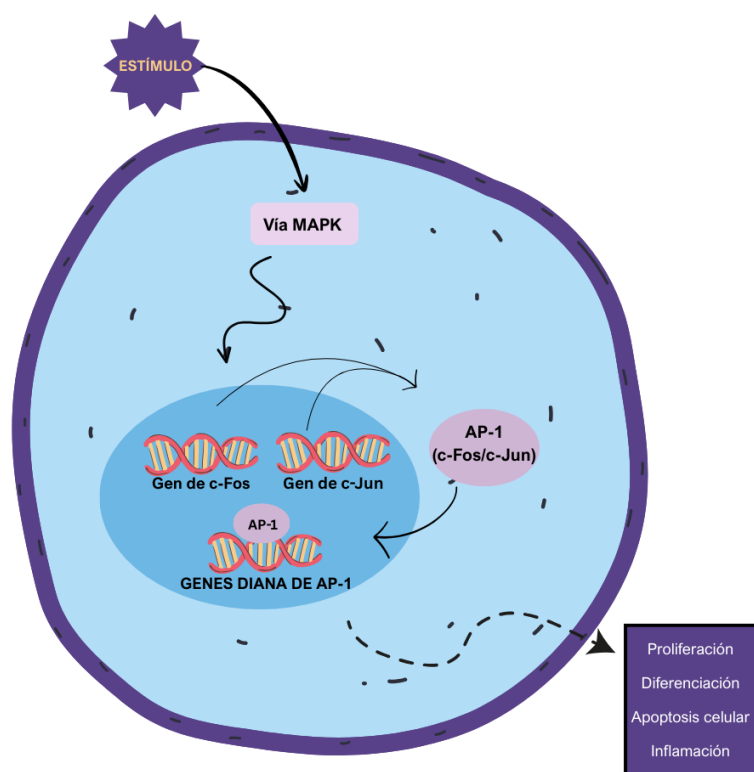


Figura 3 | Esquema representativo de la inducción de AP-1 y sus efectos celulares asociados.

La expresión de c-Fos en el SNC es relativamente baja, pero aumenta tras la activación sináptica. Por esto mismo, c-Fos ha sido utilizado como marcador de actividad celular luego de un estímulo (Sagar et al., 1988). Esta característica que presenta este IEG ha sido aprovechada como herramienta para generar mapas de vías sinápticas o áreas activadas ante distintos estímulos; entre ellos, distintas drogas psicoactivas (Davoudian et al., 2023; Gresch et al., 2002; Scruggs et al., 2000). En el caso de los psicodélicos, existen algunos estudios que han aplicado esta herramienta a fin de visualizar áreas cerebrales activas luego de la administración de la droga. Por ejemplo, Frankel & Cunningham (2002) analizan el curso temporal de expresión de la proteína c-Fos luego de tratar ratas con *d*-LSD. En dicho estudio se observa un aumento en la inducción de c-Fos causada por el psicodélico, de manera dependiente del tiempo y de la región. Específicamente, se observan diferencias significativas respecto al salino en la corteza cingulada anterior 60 minutos luego de la administración de *d*-LSD, pero, por otro lado, en el núcleo accumbens shell (AcbSh) esta diferencia es observable tanto a los 60 como a los 120 minutos (Frankel & Cunningham, 2002). En una investigación más reciente, se compararon las regiones activadas por ketamina y por psilocibina también utilizando c-Fos como marcador, en un análisis de cerebro completo. De esta manera, se logró obtener una lista de regiones involucradas en la acción de dichas drogas, donde se destaca la activación de la corteza cingulada (Cg), amígdala central (CeA) y basolateral (BLA), y corteza visual primaria, entre otras (Davoudian et al., 2023). La expresión de este IEG también ha sido utilizado para

realizar un análisis de activación celular a nivel del cerebro para el caso de la ayahuasca (Daldegan-Bueno et al., 2022) y la MDMA (Aboharb et al., 2025).

El análisis de la expresión de c-Fos constituye así una herramienta de uso actual para indagar sobre la intensidad de las acciones de las sustancias psicodélicas en distintas regiones del SNC. En el caso de la ibogaína, sin embargo, las investigaciones que han empleado esta herramienta son limitadas. Hasta el momento, solo se ha analizado la expresión de la proteína c-Fos inducida por ibogaína utilizando una dosis extremadamente alta en relación a los estudios preclínicos actuales (100 mg/kg) (Scallet et al., 1996) y en dosis más bajas (50 mg/kg) únicamente a nivel del ARN (Ali et al., 1999).

En este contexto, resulta relevante conocer la expresión proteica de c-Fos en el cerebro de rata luego de la administración aguda de ibogaína a dosis comúnmente utilizadas en los ensayos preclínicos comportamentales (González et al., 2018; Maisonneuve et al., 1992). Este conocimiento puede colaborar a una comprensión más profunda de sus efectos agudos y sitios de acción en el SNC, y aportar a la orientación y avance del estudio de los mecanismos que subyacen a sus efectos terapéuticos.

HIPÓTESIS

La administración aguda de ibogaína a una dosis de interés preclínico (40 mg/kg) inducirá un incremento en la inmunorreactividad a c-Fos en distintas áreas cerebrales asociadas al circuito motivacional.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la respuesta comportamental aguda y la inducción de c-Fos en ratas tratadas con ibogaína.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Evaluar la respuesta comportamental asociada al síndrome serotoninérgico luego de la administración aguda de ibogaína.
2. Evaluar la inmunorreactividad a c-Fos en la corteza prefrontal medial (mPFC), Acb y amígdala de ratas adultas luego del tratamiento agudo con ibogaína.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Animales

Se utilizaron ratas macho (n total = 15), cepa Wistar, de 75-85 días de edad, provenientes del Laboratorio de Experimentación Animal (LEA) de la Facultad de Ciencias. Los animales tuvieron acceso a agua y comida *ad libitum* y se mantuvieron con un ciclo de luz-oscuridad 12/12 hrs (luces encendidas 03:00 hrs) y temperatura controlada ($21\pm 1^{\circ}\text{C}$). Todos los procedimientos experimentales realizados contaron con la aprobación de la Comisión de Ética en el Uso de Animales (CEUA) de la Facultad de Ciencias (n.º de expediente 240012-000011-24).

2. Ibogaína

La ibogaína fue proporcionada por el Dr. Ignacio Carrera, del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, Udelar, con el aval del Ministerio de Salud Pública. La misma se disolvió en salino/etanol (9:1) tibio, y se administró mediante una inyección intraperitoneal. Se utilizó una dosis de 40 mg/kg de ibogaína, seleccionada en base a estudios previos realizados por el grupo de trabajo del Dr. Carrera (González et al., 2018; Marton et al., 2019), nuestro grupo (Vidal, 2024) y otros equipos de investigación (Cappendijk & Dzoljic, 1993; Levant & Pazdernik, 2004; Maisonneuve et al., 1991). El grupo control fue tratado con el vehículo de ibogaína, salino/etanol (9:1).

3. Protocolo Experimental

3.1. Objetivo específico 1: respuesta comportamental asociada al síndrome serotoninérgico

3.1.1 Evaluación de conductas asociadas al síndrome serotoninérgico

Los animales fueron llevados al cuarto de experimentación previo al comienzo de los experimentos para su aclimatación. Posteriormente, estos recibieron una inyección intraperitoneal (i.p.) de ibogaína (40 mg/kg) o su vehículo. Seguidamente, se colocó al animal en un modelo de campo abierto donde exploró de forma libre durante 30 minutos. Este modelo consiste en una caja de acrílico con dimensiones de 30 x 40 x 40 cm.

En el campo abierto se cuantificaron los comportamientos desplegados asociados al síndrome serotoninérgico (Figura 4), utilizando una escala de intensidad del 0 al 3, en períodos de 5 minutos (González et al., 2018; Habertzettl et al., 2013). En dicha escala, el 0

representaba la ausencia total del comportamiento, el 1 la manifestación leve e intermitente del mismo, el 2 una presencia e intensidad de expresión intermedia, y el 3 una expresión de alta intensidad y frecuencia (Baumann et al., 2001; González et al., 2018). Particularmente, se evaluó el temblor, la piloerección, la postura aplanada (*flat body posture*), la caminata hacia atrás (*backtrack walking*), ptosis palpebral (caída de párpados) y el movimiento repetitivo y alternante de patas delanteras (*forepaw treading*, FPT).

El análisis comportamental se complementó con la cuantificación de conductas espontáneas de exploración y autoacicalamiento, como el número de *rearings* y *groomings* respectivamente. También se evaluó el número de *head shakes* a modo de utilizar la HSR como indicador de efecto psicodélico clásico.

Una vez finalizada la evaluación del comportamiento, cada animal fue colocado de forma individual en una caja hasta el momento de obtención de tejido para los experimentos de inmunohistoquímica. El campo abierto se limpió con alcohol al 50% previo a la colocación del siguiente animal.

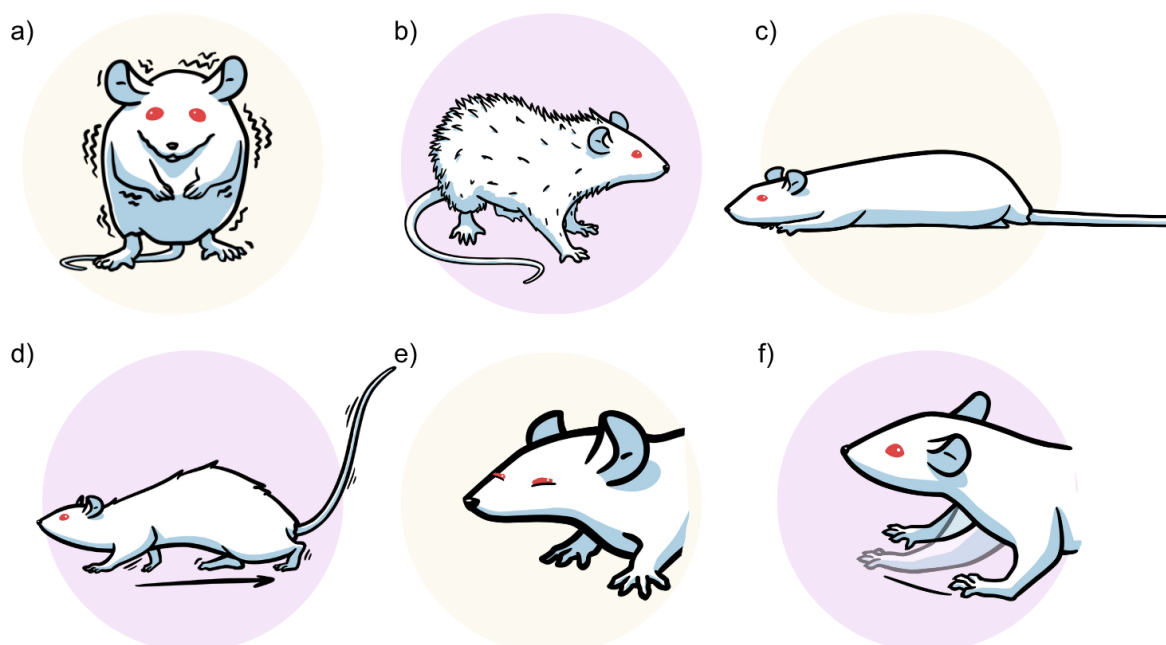


Figura 4 | Imágenes ilustrativas de los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico. Las imágenes corresponden a: **a)** temblor **b)** piloerección **c)** postura aplanada **d)** caminata hacia atrás **e)** ptosis palpebral **f)** *forepaw treading*.

3.2. Objetivo específico 2: inmunorreactividad a c-Fos en el cerebro de la rata adulta

3.2.1. Obtención y preparación de tejido para la detección de c-Fos

90 minutos después de la inyección de ibogaína o su vehículo, los animales fueron anestesiados con tiopental sódico (100 mg/kg i.p.) y sus cerebros fijados mediante perfusión transcardiaca con paraformaldehído (PFA) (75 mL de heparina 0,1 % seguido de 250 mL

de PFA al 4% en PBS). El momento de la fijación del tejido fue seleccionado en base a estudios de la dinámica temporal de expresión de c-Fos, los cuales señalan que, en los 90 minutos posteriores al estímulo, se alcanzan niveles cercanos al pico máximo de inmunorreactividad de la proteína (Lara Aparicio et al., 2022; Morgan, 1987).

Una vez fijados, los cerebros fueron disecados y sometidos a una postfijación por inmersión en PFA 4% durante 24 horas. Luego pasaron por un proceso de crioprotección mediante incubaciones sucesivas de sacarosa de concentración creciente (24 horas en sacarosa 20% y otras 24 horas en sacarosa 30%). Una vez crioprotegidos, los cerebros se congelaron con isopentano helado y fueron almacenados a -80°C hasta su procesamiento.

Posteriormente, se obtuvieron cortes histológicos a nivel de la mPFC, Acb y amígdala, en base al atlas Paxinos y Watson (2004). Las coordenadas relativas a Bregma utilizadas fueron: **mPFC**, +3,72 mm a +2,76 mm; **Acb**, +2,28 a +1,28 mm; **amígdala**, -2,04 mm a -3,24 mm. Los cortes fueron realizados con crióstato, de manera coronal y con 40 µm de espesor, y recolectados en flotación en PBS. Finalmente, los cortes fueron transferidos a una solución crioprotectora y almacenados a -20°C hasta el momento de su utilización en el ensayo de inmunohistoquímica.

3.2.2 Inmunohistoquímica para la detección de c-Fos

El día previo a la realización de los ensayos, se seleccionaron dos cortes por región y por animal en una placa con PBS, la cual fue conservada en la heladera hasta el día siguiente. La inmunohistoquímica fue realizada con los cortes en flotación.

El primer día del ensayo, se pretrató a los cortes con H₂O₂ al 0.3% para el bloqueo de la peroxidasa endógena y luego con albúmina de suero bovino (BSA) al 5% en PBS Tritón (PBS-T) 0,3% para prevenir interacciones inespecíficas del anticuerpo primario. Posteriormente, las regiones seleccionadas se incubaron con anticuerpo primario policlonal anti-c-Fos (cabra; 1:2000 en BSA 2%; Santa Cruz Biotechnology Inc) durante toda la noche a 4°C con agitación. Al día siguiente, se realizaron 3 lavados con PBST 0.3% con agitación, previos a la incubación con anticuerpo secundario anti-cabra biotinilado (caballo, 1:200; Vector Laboratories) preparado en PBS-T 0.3% y BSA 2%. Esta incubación se realizó a temperatura ambiente con agitación, durante 2 horas. A continuación, con el objetivo de amplificar la señal, los cortes se incubaron con solución ABC (1:300; Vector Laboratories).

Como método de revelado se utilizó el kit de diaminobencidina (DAB) de Vector Laboratories, agregando níquel como agente intensificador de la señal. La solución de revelado se incubó durante 6-7 minutos antes de frenar la reacción con PBS 1X. Se incluyó en cada ensayo un pocillo de control negativo, el cual fue expuesto a todas las soluciones utilizadas en la técnica a excepción del anticuerpo primario anti-c-Fos.

Una vez finalizado el ensayo de inmunohistoquímica, los cortes fueron montados sobre portaobjetos y sometidos a un protocolo de deshidratación, que consistió en su exposición secuencial a soluciones de etanol en concentraciones crecientes (50%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%), finalizando con lavados en xilol. Posterior a la deshidratación, los cortes se cubrieron con medio de montaje Entellán para su conservación.

3.2.3. Obtención de imágenes y cuantificación de células c-Fos positivas

Las imágenes para el análisis de la inducción de c-Fos fueron obtenidas con el escáner de portaobjetos *MoticEasyScan One* del Laboratorio de Patobiología de Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República. Se capturaron imágenes de los cortes enteros de forma panorámica hasta un aumento de 40X. Posteriormente se obtuvieron imágenes de las regiones de interés en la plataforma online del servicio, a un aumento de 4X y 10X. La cuantificación del número de células c-Fos positivas (c-Fos+) se realizó por conteo automático utilizando el software de análisis de imagen *Image J*. Dentro del software se ubicó cada subregión de interés en las imágenes a 10X y dentro de las mismas se seleccionó un área de muestreo representativa (ROI), la cual, dependiendo del área, contó con las siguientes características:

- Para la mPFC se realizó el análisis cuantitativo en sus tres subregiones: Cg, corteza prelímbica (PrL) y corteza infralímbica (IL). Las dimensiones de las grillas fueron de 400x450 μm para Cg e IL, mientras que para la PrL el tamaño utilizado fue de 500x500 μm .

- En el caso de Acb, se evaluó la inmunorreactividad a c-Fos en sus subdivisiones core (AcbC) y AcbSh. Las dimensiones de las grillas utilizadas fueron de 300x350 μm y 600x300 μm , respectivamente.

- Para las subregiones BLA y CeA de la amígdala, se emplearon círculos de 400 μm de diámetro.

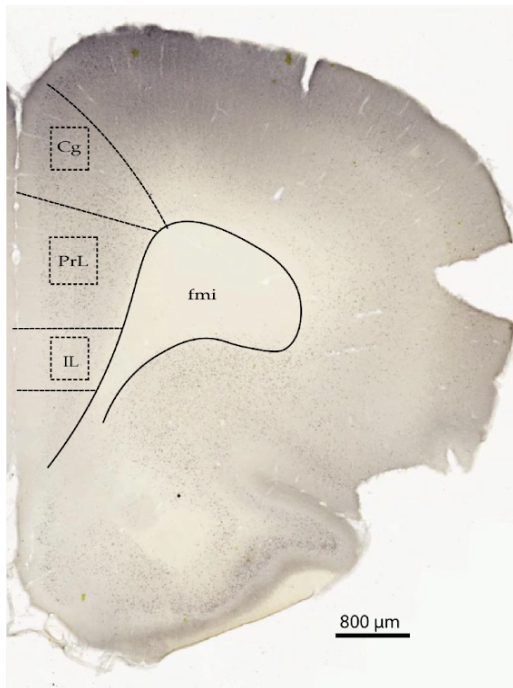
Las respectivas ubicaciones de cada ROI en la subregión se muestran en la Figura 5. Se cuantificó el número de núcleos c-Fos+ dentro de las mismas mediante conteo automático. Para ello, las imágenes se convirtieron a 8-bits y se aplicó la función *Subtract background* con un radio de 50 píxeles para facilitar la detección de los núcleos c-Fos+. Se empleó el autoumbrales de detección *Triangle* y se realizó el análisis automático de partículas, utilizando tanto el tamaño (10–150 μm^2) como la circularidad (0.60–1.00) como criterios de selección. Finalizado el conteo, se efectuó un control visual de las partículas detectadas por el software, corrigiendo manualmente aquellos casos puntuales en los que la clasificación automática resultó errónea, mediante la inclusión o exclusión de núcleos según correspondiera.

Para cada animal se obtuvo un único valor de expresión de c-Fos por subregión. Este valor corresponde al promedio de cuatro mediciones: las cuantificaciones de la misma subregión en ambos hemisferios, tomadas en dos cortes del mismo cerebro.

4. Análisis estadístico

Todos los resultados se muestran como promedio $\pm$ error estándar de la media (SEM). Tanto para los datos comportamentales como de inmunorreactividad, se evaluó la normalidad mediante el test Shapiro-Wilk. Luego, se realizó prueba t de Student entre los valores del grupo control versus grupo tratado para evaluar efecto de tratamiento. El análisis estadístico y la representación gráfica de los datos fueron realizados con el software GraphPad Prism 9. La significancia estadística fue fijada a $p < 0,05$.

a)



b)



c)



Figura 5 | Regiones de interés seleccionadas para el análisis de la inmunorreactividad a c-Fos. Los recuadros o círculos punteados marcan la ubicación y forma aproximada de las grillas utilizadas. **a) corteza prefrontal medial:** fmi, fórnix menor; Cg, corteza cingulada; PrL, corteza prelímbica; IL, corteza infralimbica **b) núcleo accumbens:** gcc, genu del cuerpo calloso; CPu, caudado-putamen; AcbSch; núcleo accumbens shell; AcbC, núcleo accumbens core **c) amígdala:** BLA, amígdala basolateral; CeA; amígdala central.

RESULTADOS I

Evaluación de la respuesta comportamental asociada al síndrome serotoninérgico luego de la administración aguda de ibogaína.

En la Figura 6 se observan los resultados obtenidos de la respuesta comportamental asociada al síndrome serotoninérgico tras la administración aguda de ibogaína 40 mg/kg o su vehículo. Se graficó el promedio de las intensidades para cada comportamiento por individuo. Dichas intensidades fueron medidas en intervalos de tiempo de 5 minutos por un total de 30 minutos.

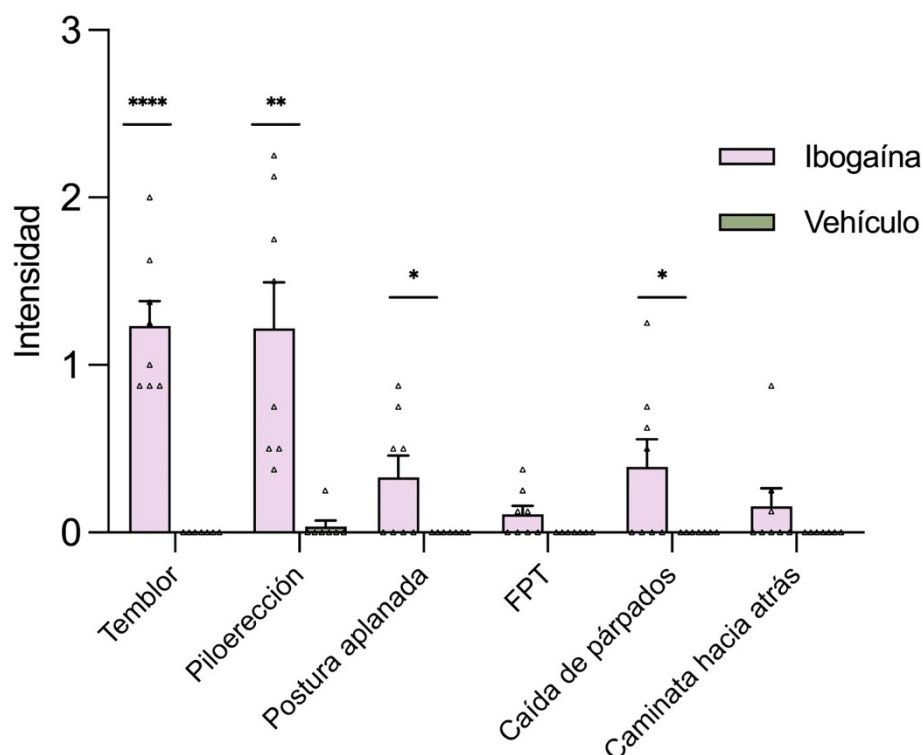


Figura 6 | Intensidad de los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico. Comparación de los comportamientos cuantificados en cada grupo experimental luego de la administración aguda de ibogaína o su vehículo. Student's t-test, promedio $\pm$ SEM. (****) $p < 0,0001$. (**) $p < 0,01$. (*) $p < 0,05$. $n = 7-8$.

En el perfil de comportamientos inducidos por la droga se observan altos niveles de temblor y piloerección, acompañados en menor intensidad por postura aplanada y caída de párpados. No se observa expresión de los comportamientos cuantificados en el grupo salino, con la excepción de niveles muy bajos de piloerección (0.04 ± 0.1429 , $n = 7$). Se aprecia un efecto de tratamiento para cuatro de las seis conductas analizadas: temblor ($t(13) = 7.846$, $p < 0.0001$), piloerección ($t(13) = 3.991$, $p < 0.01$), postura aplanada ($t(13) = 2.325$, $p < 0.05$), caída de párpados ($t(13) = 2.189$, $p < 0.05$). Por otro lado, no se observó efecto del

tratamiento con ibogaina en el caso de *forepaw treading* ($t(13)=2.046$, $p=0.0615$) y caminata hacia atrás ($t(13)=1.352$, $p=0.1995$).

Otros comportamientos cuantificados durante la observación de los animales en el modelo de campo abierto se muestran en la Figura 7. Se observa un efecto de tratamiento tanto el número de *rearings* ($t(13)=3.720$, $p<0.01$) como en el número de *groomings* ($t(13)=5.612$, $p<0.001$), donde en ambos casos la ibogaína disminuyó significativamente la cantidad de veces que el animal desplegó la conducta. No se identifica una diferencia significativa entre grupos para el caso del número de *head shakes* ($t(13)=1.483$, $p=0.1619$).

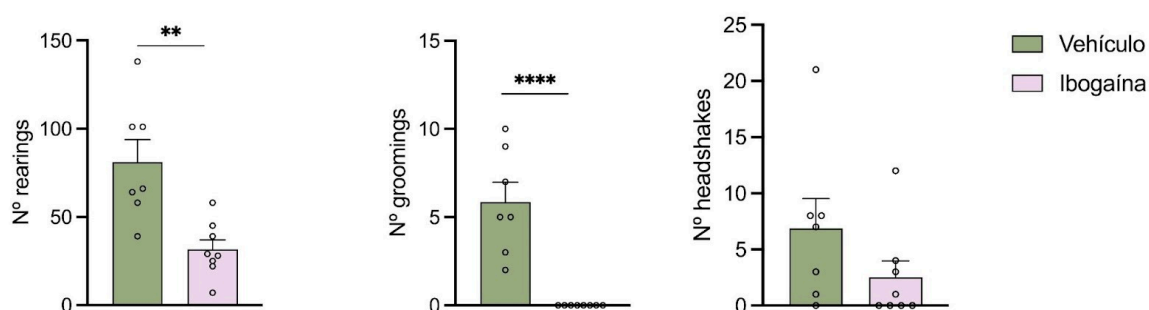


Figura 7 | Número de *rearings*, *groomings* y *head shakes* observados según tratamiento. Student's t-test, promedio $\pm$ SEM. (****) $p<0,0001$. (**) $p<0,01$. $n=7-8$.

RESULTADOS II

Evaluación de la inmunorreactividad a c-Fos en mPFC, Acb y amígdala de ratas adultas luego del tratamiento agudo con ibogaína.

Finalizada la evaluación comportamental, se realizó la inmunohistoquímica para la detección y cuantificación de c-Fos en ambos grupos experimentales. En la Figura 8 se observa una vista representativa de la respuesta de c-Fos a nivel de la mPFC.

El tratamiento con ibogaína generó un aumento en la expresión de c-Fos en las tres subregiones de mPFC analizadas (PrL, $t(13)=3.160$, $p<0.01$); IL, $t(13)=2.727$, $p<0.05$; Cg, $t(13)=4.363$, $p<0.01$) (Figura 9 a-c). Este efecto también se observa al comparar la inducción en la mPFC total entre vehículo e ibogaina ($t(13)=3.552$, $p<0.01$) (Figura 9 d).

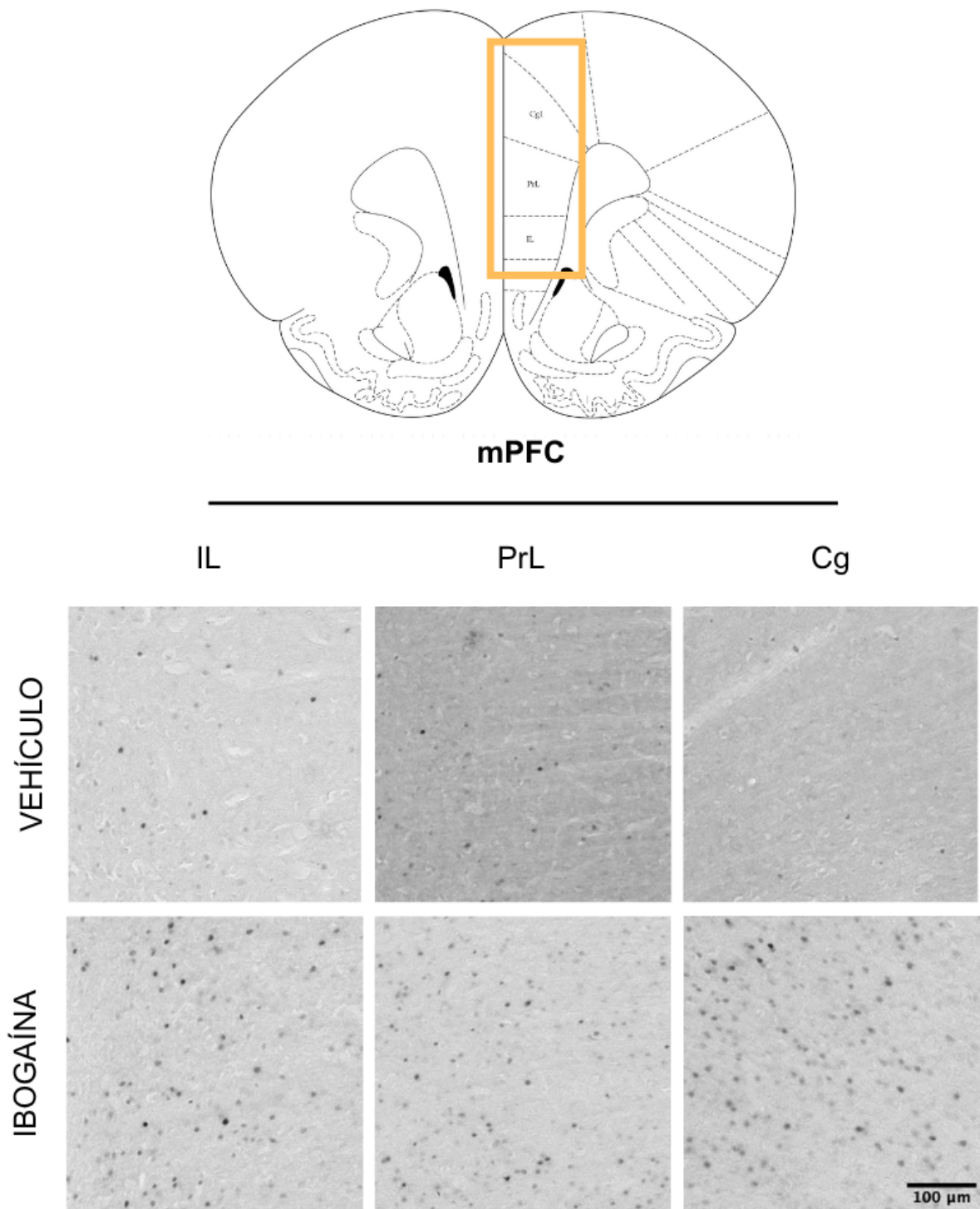


Figura 8 | Imágenes representativas de la inducción de c-Fos en subregiones de la corteza prefrontal medial (mPFC): corteza infralímbica (IL), corteza prelímbica (PrL) y corteza cingulada (Cg).

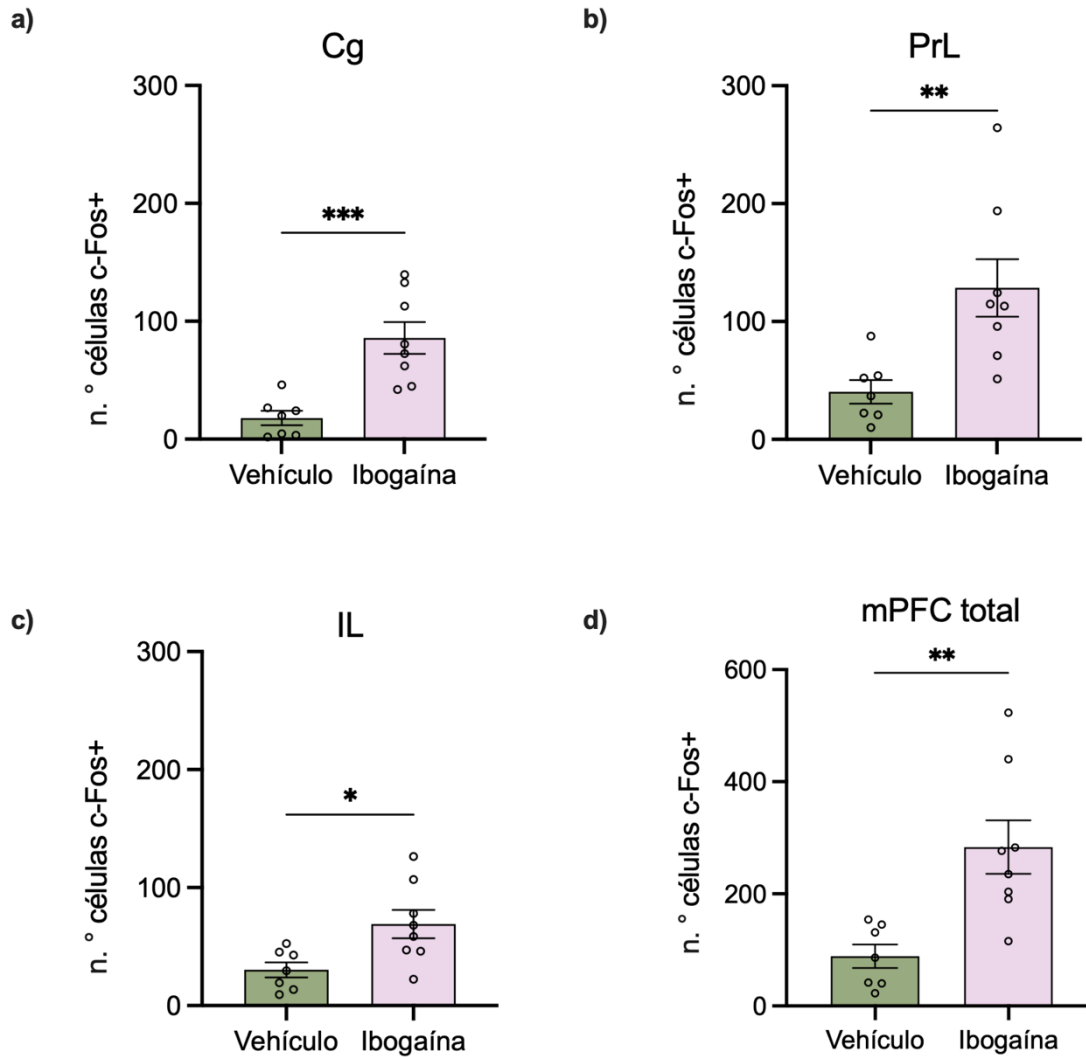


Figura 9 | Cuantificación de la inducción de c-Fos en a) Cg b) PrL c) IL y d) mPFC total. Student's t-test, promedio $\pm$ SEM. (***) $p < 0,0001$. (**) $p < 0,01$. (*) $p < 0,05$. $n = 7-8$

En cuanto a la inmunorreactividad inducida en el Acb, el análisis por subdivisiones se observa en las Figuras 10 y 11 a-b. La ibogaína indujo un incremento significativo en la expresión de c-Fos a nivel del AcbSh ($t(13) = 2.723$, $p < 0.01$), mientras que en el AcbC no se observaron cambios significativos ($t(13) = 2.125$, $p = 0.0534$). Sin embargo, al considerar el efecto global en el Acb, la administración de ibogaína resultó en un incremento de la inmunorreactividad a c-Fos en la región ($t(13) = 2.929$, $p < 0.05$) (Figura 10 c).

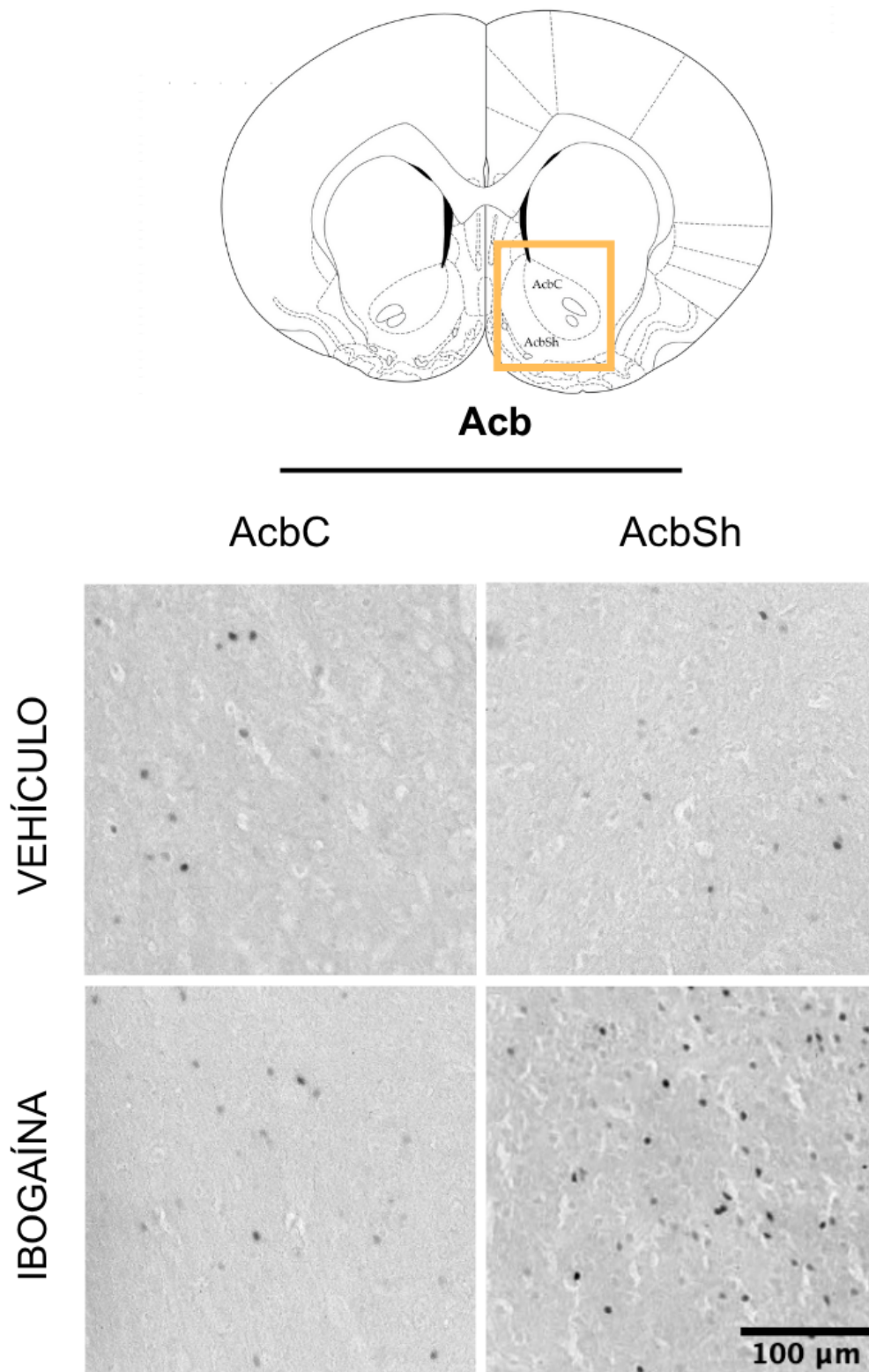


Figura 10 | Imágenes representativas de la inducción de c-Fos en subregiones de núcleo accumbens (Acb): núcleo accumbens core (AcbC) y núcleo accumbens shell (AcbSh).

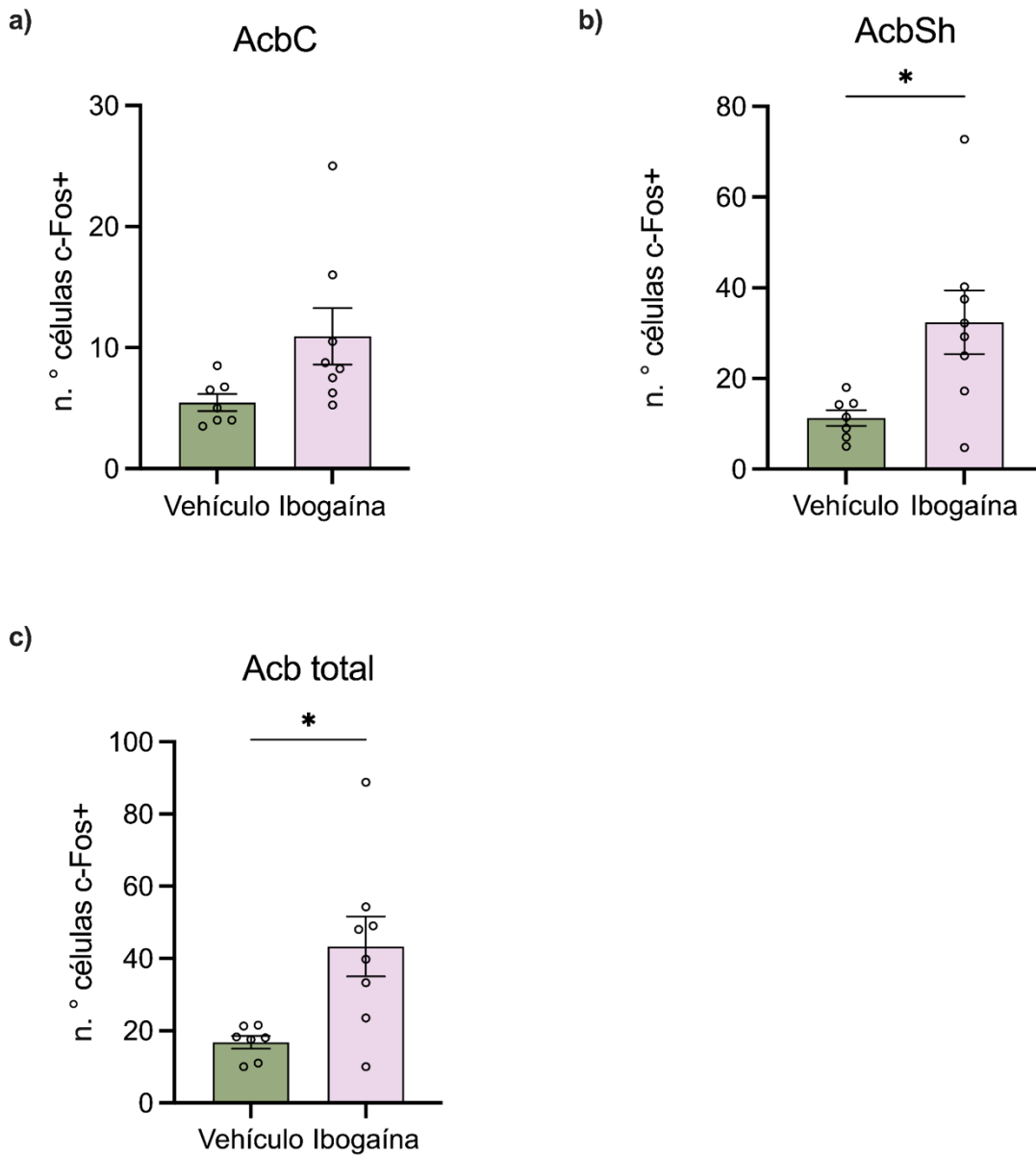


Figura 11 | Cuantificación de la inducción de c-Fos en núcleo accumbens a) Core (AcbC) b) núcleo accumbens shell (AcbSh) y c) total. Student's t-test, promedio $\pm$ SEM. (*) $p < 0,05$. $n = 7-8$

Por último, al realizar el análisis a nivel de la amígdala se observó un aumento en la expresión de c-Fos generado por la administración de ibogaína, tanto a nivel de BLA ($t(13) = 2.756$, $p < 0.05$) como de CeA ($t(13) = 5.228$, $p < 0.001$) (Figura 12 y 13 a-b). Al evaluar la inducción total, también se apreció un aumento de la expresión del IEG ($t(13) = 4.610$, $p < 0.001$) (Figura 12 c).

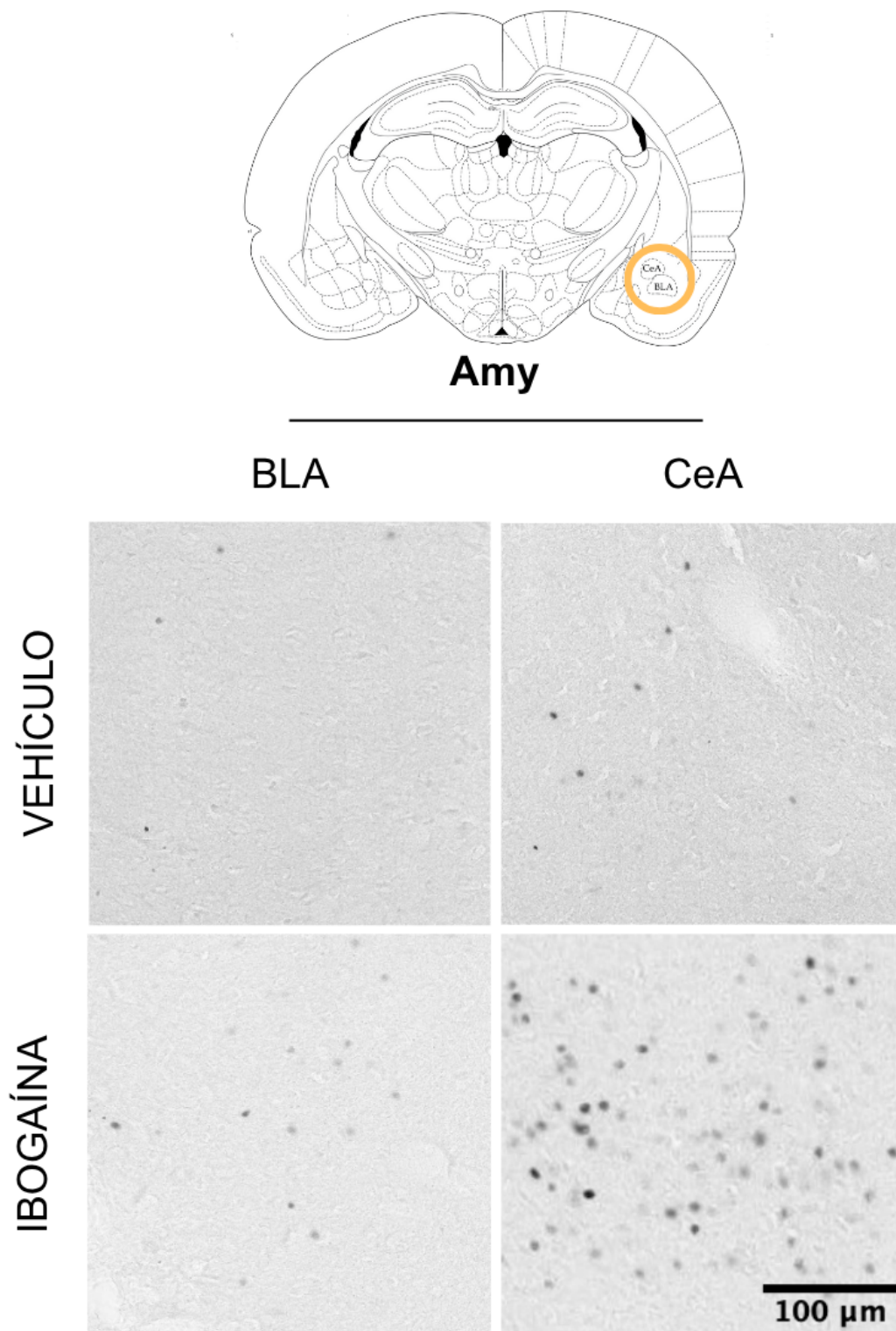


Figura 12 | Imágenes representativas de la inducción de c-Fos en subregiones de la amígdala: basolateral (BLA) y central (CeA).

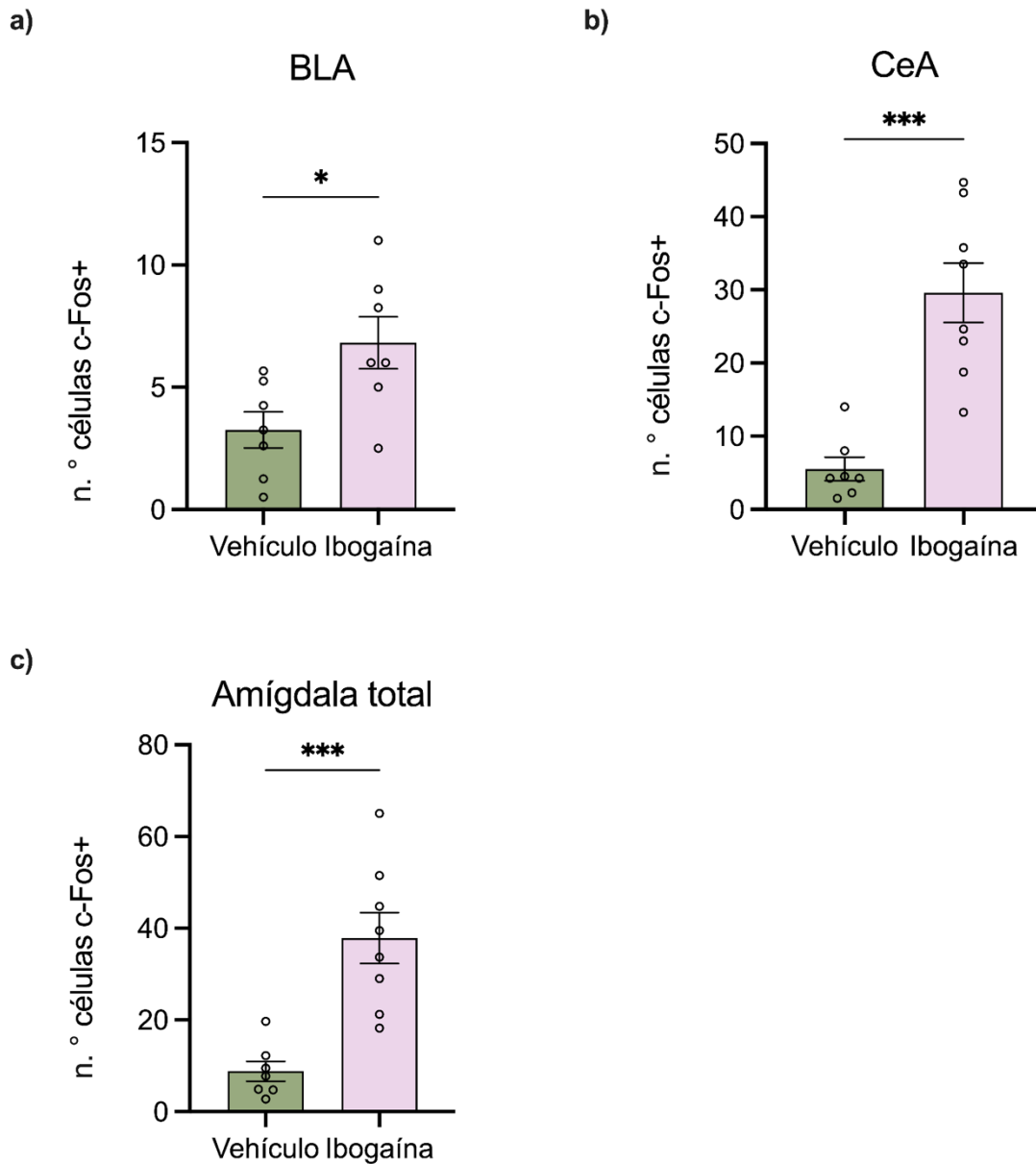


Figura 13 | Cuantificación de la inducción de c-Fos en amígdala a) basolateral (BLA) b) central (CeA) y c) total. Student's t-test, promedio $\pm$ SEM. (***) $p < 0,0001$. (*) $p < 0,05$. $n = 7-8$

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se investigaron parte de los mecanismos de acción tempranos de la ibogaína sobre el cerebro de la rata macho adulta. Específicamente, se evaluó la expresión de c-Fos en tres áreas clave del cerebro de la rata luego de la administración aguda del psicodélico. Estos resultados se complementaron con la caracterización de las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico inducido por la ibogaína y otros comportamientos estereotipados.

Comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico es la manifestación a nivel conductual de una hiperactividad del sistema serotoninérgico, ya sea por un exceso de 5-HT en el SNC o por una sobreactivación de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}, normalmente luego de la administración de una droga serotoninérgica (Francescangeli et al., 2019; Scotton et al., 2019). En este estudio, la ibogaína indujo algunos comportamientos asociados a este síndrome, en particular, temblor, piloerección, postura aplanada y caída de párpados. Estos primeros tres comportamientos coinciden con lo reportado previamente por nuestro grupo (Vidal, 2024). Otro estudio de Gonzalez et al. (2018), realizado con la misma dosis de ibogaína, también registró temblor y postura aplanada. No obstante, en el presente trabajo también evidenciamos, aunque en baja intensidad, caída de párpados, un comportamiento que no había sido mencionado en estudios previos con ratas adultas pero que sí fue reportado en animales adolescentes tratados con ibogaína (Vidal, 2024). Por otra parte, Vidal (2024) describe en animales adultos la presencia de caminata hacia atrás, una conducta que en nuestro caso no alcanzó significancia estadística. Estas pequeñas diferencias en el despliegue comportamental pueden adjudicarse a la variación interindividual de la respuesta conductual de los animales. Sin embargo, es importante destacar que aquellos comportamientos más intensamente registrados, como el temblor, piloerección y postura aplanada, resultan consistentes y se ven replicados entre estudios.

Es interesante considerar que *in vivo* la ibogaína se desmetila a 12-hidroxibogaína (noribogaína), un compuesto que a nivel estructural es más similar a la serotonina y que además posee una vida media más prolongada respecto a su precursor (Baumann, 2001). Aproximadamente a los 45 minutos de la administración i.p. de ibogaína hay más abundancia de noribogaína que del compuesto original en plasma (Baumann, 2001; Rodríguez et al., 2020). Tanto la ibogaína como la noribogaína actúan como inhibidores de SERT e interactúan con baja afinidad con el receptor 5-HT_{2A}; sin embargo, estudios de microdiálisis en ratas han observado que la noribogaína genera una mayor elevación en los niveles de 5-HT en Acb que su precursor (Baumann et al., 2001). Por tanto, si bien la administración de ibogaína induciría un incremento en la actividad del sistema serotoninérgico, su metabolito principal tendría una mayor potencia de acción sobre este sistema.

Al considerar la temporalidad de la respuesta comportamental inducida por este psicodélico y su desencadenamiento abrupto luego de la administración, es razonable pensar que esta no depende exclusivamente de su conversión metabólica a noribogaína, ya que a dicho momento habría más abundancia del compuesto original. En esta línea, Baumann et al. (2001) propusieron que la respuesta comportamental aguda inducida por ibogaína podría estar mediada por su acción como antagonista del receptor NMDA o por su interacción con los receptores σ , dado que, aunque la noribogaína presenta una mayor potencia de inhibición de SERT y es más efectiva en elevar los niveles de serotonina, no es tremorogénica. En contraste, la ibogaína, que sí induce temblor, muestra una afinidad superior por los receptores NMDA y $\sigma 2$ (Baumann et al., 2001; Mash et al., 1995). Sumado a esto, también se ha descrito que la ibogaína activa con mayor intensidad al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) en comparación con la noribogaína, induciendo un aumento más pronunciado en los niveles de corticosteroides. Este efecto podría estar mediado por la modulación de los receptores NMDA o $\sigma 2$, dado que otros fármacos con acción sobre estos receptores, como el MK-801 y la fenciclidina (PCP), también elevan los niveles de corticosterona (Baumann et al., 2001).

Por otro lado, O'Hearn y Molliver (1993, 1997) sugieren otra alternativa como base neurobiológica del temblor producido por la administración de este psicodélico. La ibogaína, administrada en una dosis de 100 mg/kg en ratas, presenta un efecto excitatorio tóxico indirecto sobre las células de Purkinje del cerebelo, derivado de una sobreactividad de las fibras trepadoras del núcleo olivar inferior del tronco encefálico (O'Hearn & Molliver, 1993, 1997). Esta excitotoxicidad generada conduce a una degeneración significativa de las células de Purkinje GABAérgicas del vermis cerebeloso, en un patrón similar al efecto neurodegenerativo generado por la harmalina, un alcaloide de estructura y efectos comportamentales similares con la ibogaína que se caracteriza por inducir temblor intenso (Laviță et al., 2016; Miwa et al., 2006; O'Hearn & Molliver, 1993). Algunos estudios han atribuido el temblor producido por la harmalina a una activación rítmica de las motoneuronas, dependiente de la sincronización de las vías descendentes del tronco encefálico con la vía olivocerebelosa (de Montigny & Lamarre, 1973; Llinás & Volkind, 1973). De esta manera, O'Hearn y Molliver proponen que el temblor inducido por la ibogaína posee estos mismos mecanismos subyacentes.

A su vez, otro estudio que evaluó la degeneración a nivel del cerebelo inducida por ibogaína observó, además de una degeneración en el vermis, una gran pérdida de terminales de células de Purkinje, específicamente en los núcleos fastigiales (Welsh et al., 2002). Estos autores proponen, entonces, que dada la disminución de terminales GABAérgicas inhibitorias sobre estos núcleos, sería esperable que ocurra una activación tónica intensa de las estructuras del tronco encefálico reguladas por los núcleos fastigiales, entre ellas, estructuras motoras y autonómicas. Siguiendo este razonamiento, se ha sugerido que la administración de ibogaína podría inducir una disfunción autonómica (Maas, 2006).

Sin embargo, aunque en ratones la ibogaína produce temblor, este psicodélico no genera neurodegeneración a nivel del cerebelo en este modelo animal, incluso al replicar la misma

metodología empleada por O'Hearn y Molliver (Scallet et al., 1996). Del mismo modo, en otro estudio en ratas en el que se utilizó la misma dosis de 40 mg/kg seleccionada en el presente trabajo, no se encontraron evidencias de degeneración neuronal (Molinari et al., 1996). Por lo tanto, aunque la dosis utilizada para este estudio puede producir una alteración en el funcionamiento cerebeloso capaz de generar temblor en la rata, es probable que otros factores también contribuyan al temblor inducido por la ibogaína. En este sentido, es interesante considerar que la ibogaína inhibe al NET, mientras que su principal metabolito, la noribogaína, no presenta esta acción (Hwu et al., 2025). La inhibición del NET implicaría una acumulación de noradrenalina en la hendidura sináptica, generando una sobreactivación del sistema noradrenérgico y, en consecuencia, una activación simpática. Este mecanismo cobra especial relevancia al considerar que la liberación de noradrenalina por los nervios simpáticos estimula los músculos erectores del pelo, provocando piloerección en roedores (Shwartz et al., 2020). Además, esta misma acción podría explicar la aparición del temblor, dado que la noradrenalina actúa como agonista de los receptores β -adrenérgicos, principalmente β_2 , del músculo esquelético, induciendo una oscilación fina y rápida en las extremidades o en todo el cuerpo (Ahrens, 1990; Tesfamariam, 1998). Sin embargo, el temblor causado por una activación noradrenérgica solo ha sido registrado en humanos. En roedores, por otro lado, no se logró replicar dichos resultados (Hallberg & Almgren, 1985). No obstante, Hallberg (1986) observó que el temblor inducido por la administración del precursor biosintético de la 5-HT, el L-5-hidroxitriptófano, se veía potenciado en intensidad si previamente se administraba a las ratas un agonista β_2 . Esta respuesta, inhibida por la administración de un antagonista del mismo receptor, sugiere una interacción entre el sistema noradrenérgico y el serotoninérgico en la manifestación conductual del síndrome serotoninérgico y, específicamente, en el temblor (Hallberg, 1986).

Como proponen Hwu et al. (2025), la existencia de múltiples bancos moleculares de la ibogaína sugiere una “farmacología en matriz”, caracterizada por una acción farmacológica amplia y de baja potencia, en contraste con el perfil de un compuesto selectivo que actúa sobre pocos blancos con alta afinidad. Teniendo esto en consideración, es razonable pensar que los efectos conductuales agudos de la ibogaína podrían depender de sus múltiples interacciones con distintos sistemas de neurotransmisión. En particular, un incremento de la actividad noradrenérgica derivado de la inhibición del NET, junto con una posible activación simpática indirecta mediada por los núcleos fastigiales, podría contribuir a generar una respuesta de tipo simpaticomimética ante el psicodélico (Hwu et al., 2025; Welsh et al., 2002). Esta activación, sumada a una desregulación de los ritmos cerebelosos, ofrece una explicación plausible para dos de las conductas más destacadas tras la administración de ibogaína a una dosis de 40 mg/kg, la piloerección y el temblor.

La ibogaína indujo también una disminución en el número de *rearings* y *groomings*, un efecto esperable dada la afectación motora que produce esta droga y que replica otros resultados previos (González et al., 2018; Vidal, 2024).

Por otro lado, no se observaron diferencias en el número de *head shakes*, también en concordancia con lo reportado por Vidal (2024) y González (2018). Aunque la ausencia de

HSR en respuesta a la ibogaína ya ha sido previamente reportada, su discusión aún resulta relevante, dado que está establecido en la literatura que diversos compuestos serotoninérgicos generan un incremento en la HSR, y que la intensidad de esta respuesta se correlaciona con la potencia psicodélica de la sustancia (Halberstadt & Geyer, 2013). Entre los efectos subjetivos de la ibogaína se describe la inducción de visiones oníricas en estado de vigilia, pero esta sustancia no parece evocar, al menos en la rata, un aumento en el número de *head shakes*. Una posible explicación para esta ausencia de respuesta podría vincularse al receptor 5-HT_{2A}. La expresión de la HSR se asocia principalmente al agonismo 5-HT_{2A} (Halberstadt & Geyer, 2013), característico de los psicodélicos clásicos (Canal & Morgan, 2012). La ibogaína, en cambio, presenta una afinidad en el orden micromolar por este receptor, lo que puede explicar que no induzca *head shakes* en este modelo animal (Wasko et al., 2018). Asimismo, existen diferencias entre el tipo de distorsiones sensoriales descritas para psicodélicos clásicos, que sí evocan *head shakes*, en relación a las descripciones de la experiencia subjetiva de la ibogaína. Por ejemplo, las visiones evocadas por el LSD, potente agonista del receptor 5-HT_{2A}, son en general destellos de luz, líneas que se reorganizan o se mueven y figuras geométricas con patrones repetitivos (Stoliker et al., 2025). La ibogaína genera un estado onírico en vigilia, en el cual la persona experimenta cambios en la percepción visual y sensorial, junto con una rememoración de eventos pasados de su vida (Köck et al., 2022). A su vez, es interesante considerar que la mayoría de estudios que correlacionan la HSR con la potencia psicodélica de una sustancia están hechos en ratón, y son pocos los estudios que validan esta relación en la rata como modelo experimental (Halberstadt & Geyer, 2013; Shahar et al., 2022).

Inmunorreactividad a c-Fos

En la segunda parte de este trabajo se evaluó la reactividad a la proteína del gen inmediato temprano *c-fos*, con el objetivo de caracterizar parte de las acciones agudas de la ibogaína sobre el SNC de la rata adulta. Dicha evaluación reveló un aumento en la inmunorreactividad en las regiones PrL, IL y Cg de la mPFC, en las regiones BLA y CeA de la amígdala, y en la región AcbSh del Acb. Estos resultados sugieren un incremento en la actividad inducida por este psicodélico en las áreas previamente mencionadas, e indican su participación en los efectos agudos tempranos de la droga en el SNC de la rata.

A nivel funcional y anatómico, la amígdala, la mPFC y el Acb son zonas fuertemente interrelacionadas. Como integrantes del sistema límbico, forman un circuito implicado en la regulación de procesos cognitivos y emocionales. A grandes rasgos, la mPFC tiene una fuerte influencia sobre procesos de flexibilidad cognitiva y toma de decisiones, y regula la actividad del sistema dopaminérgico (Lodge, 2011). La amígdala juega un rol en la regulación de procesos emocionales vinculados principalmente al miedo, la ansiedad y la recompensa (Shih & Chun-hui, 2024). El Acb también participa en procesos de recompensa y motivación, y constituye una interfaz límbico-motora con aferencias provenientes de regiones límbicas y eferencias hacia los núcleos motores de los ganglios basales (Salgado & Kaplitt, 2015). La participación global de estas zonas en los efectos inmediatos de la

ibogaína son particularmente interesantes de acuerdo al efecto antiadictivo de este psicodélico (Dos Santos et al., 2017).

Además, si bien la expresión de c-Fos es utilizada como un marcador para elaborar mapas anatómicos de activación neuronal, c-Fos también cumple un papel relevante en procesos de neuroplasticidad (Agnorelli et al., 2025; Jaworski et al., 2018). Diversos estudios han demostrado que la actividad del complejo AP-1 es importante para la inducción de la plasticidad sináptica; aunque aún no se ha definido con precisión qué genes regula. Hasta el momento, solo se han identificado dos genes directamente asociados a la neuroplasticidad bajo regulación del mismo, *Timp-1* y *mmp-9* (Ganguly et al., 2013; Jaworski et al., 1999). Sin embargo, en modelos con expresión alterada de c-Fos se ha observado una desregulación de múltiples genes que guardan vínculo con procesos neuroplásticos (Benito et al., 2011; Malik et al., 2014; Paletzki et al., 2008). En este contexto, los elevados niveles de expresión de c-Fos en las distintas regiones del cerebro de la rata luego de la administración de ibogaína podrían estar relacionados con la activación de mecanismos neuroplásticos.

Al contrastar nuestros resultados con los reportes de otros grupos, observamos que la activación en la mPFC coincide con la activación generalizada de esta región descrita por Scallet et al. (1996) tras la administración de 100 mg/kg de ibogaína en ratas. Sería relevante comparar la magnitud de dicha respuesta, considerando que en el presente estudio se empleó una dosis significativamente menor; sin embargo, el trabajo mencionado no presenta valores cuantitativos de expresión de c-Fos ni datos para las demás regiones analizadas en este estudio. A su vez, el mismo grupo evaluó la respuesta de c-Fos a la misma dosis de 100mg/kg en ratones y observó un patrón diferencial en la corteza: mientras que en ratas la activación inducida por ibogaína abarcó todas las capas corticales, en ratones se limitó principalmente a la capa II (Scallet et al., 1996). Por otro lado, el análisis de la expresión del ARNm de *c-fos* mediante hibridación *in situ* en ratones reportó también un aumento en la PFC, pero no en el Acb (Ali et al., 1999).

Empleando una estrategia experimental distinta, Levant y Pazdernik (2003) evaluaron de forma indirecta la actividad cerebral en ratas tras la administración de 40 mg/kg de ibogaína, mediante el análisis del consumo local de glucosa en cortes cerebrales. Si bien se observa una coincidencia a nivel de la Cg, el resto de las regiones donde observamos un incremento en la inmunoreactividad a c-Fos no muestran un aumento en la utilización de glucosa (Levant & Pazdernik, 2004). Estas discrepancias entre trabajos ponen de manifiesto la importancia de abordar el estudio de las acciones centrales de los psicodélicos desde diferentes aproximaciones metodológicas. Es probable que las divergencias observadas en las áreas afectadas se deban a las diferencias inherentes a cada técnica, ya que la medición de glucosa refleja una estimación más general de la actividad metabólica, mientras que la detección de c-Fos permite identificar activación a nivel nuclear. Esto explicaría la presencia de señal en regiones del cerebro que podrían pasar inadvertidas con métodos de menor resolución.

En las siguiente sección se discutirán los resultados de manera específica por región analizada:

Corteza prefrontal medial

La mPFC corresponde a una región específica de la PFC, que se diferencia de otras zonas de acuerdo a su citoarquitectura, funciones asociadas, aferencias y eferencias. En roedores, esta región se subdivide en cortezas Cg, PrL e IL (Anastasiades & Carter, 2021; Francis-Oliveira et al., 2022; Heidbreder & Groenewegen, 2003). En humanos, lesiones en la mPFC promueven el desencadenamiento de diversos déficits con componentes emocionales y/o cognitivos, que recuerdan a ciertos aspectos de la sintomatología de la depresión (Elliott & Dolan, 2003).

Brevemente, la Cg en roedores se ha vinculado a diversas funciones de flexibilidad conductual, que abarcan desde regulación autonómica hasta el monitoreo del desempeño (*performance monitoring*) (Heukelum et al., 2020). Ventral a la Cg, se encuentra la PrL, otro componente de la mPFC, el cual participa principalmente en procesos de tipo cognitivo, como la atención y la memoria de trabajo, y posee un patrón de proyecciones que la convierten en parcialmente análoga de la corteza prefrontal dorsolateral de primates (Granon & Poucet, 2013; Vertes, 2003). Por último, ventral a la PrL se halla la IL, la cual tiene un gran impacto sobre la actividad autonómica al regular procesos como el ritmo cardíaco y respiratorio, la movilidad gastrointestinal y la presión sanguínea (Vertes, 2003).

En pacientes con depresión se ha reportado una atrofia sináptica así como niveles de neuroplasticidad reducidos en la PFC (Kang et al., 2012; Noda et al., 2018; Normann et al., 2007; Smith et al., 2013). Los psicodélicos, por su parte, son potentes inductores de cambios neuroplásticos en el cerebro, particularmente en la PFC. Compuestos como el LSD y la 5-MeO-DMT son capaces de promover un incremento en la densidad de espinas dendríticas, número de sinapsis, excitabilidad neuronal, neurogénesis y expresión de BDNF en PFC (Agnorelli et al., 2025; De Gregorio et al., 2021, 2022; Jefferson et al., 2023). Estos cambios en la plasticidad del cerebro han sido asociados a los efectos terapéuticos de los psicodélicos (Aleksandrova & Phillips, 2021; Vargas et al., 2023). En cuanto a la ibogaína, existen reportes de un efecto tipo antidepressivo inducido tras su administración en roedores (Rodríguez et al., 2020), a la vez que se ha visto que es capaz de alterar la expresión de BDNF en la PFC (Marton et al., 2019). En este contexto, la marcada activación generada por la ibogaína a nivel de mPFC es consistente con lo reportado hasta el momento.

Por otro lado, la activación de esta área también resulta interesante en cuanto a los efectos antiadictivos de este mismo psicodélico, ya que se ha observado que en el trastorno por uso de sustancias puede ocurrir una hipofunción de la PFC, generando una incapacidad de inhibir la conducta de consumo a pesar de las consecuencias negativas que esta acarrea (Romero-Martínez & Moya-Albiol, 2015). Un aumento en la actividad en esta zona podría promover a la restauración de este circuito y revertir este déficit, restableciendo el control *top-down* de la PFC sobre el sistema límbico (Calder & Hasler, 2023).

En conjunto, al analizar la expresión de c-Fos como marcador de actividad en los efectos de otras sustancias, la mPFC parece ser un sitio de actividad altamente implicado en los efectos agudos de varios compuestos psicodélicos (Frankel & Cunningham, 2002; Funk et al., 2024). Por ejemplo, la inducción de c-Fos a nivel de mPFC es la más intensa en todo el cerebro de ratón al administrar tanto psilocibina como ketamina (Davoudian et al., 2023). Nuestros resultados con ibogaína son consistentes con estos estudios, y apoyan una implicación clave de la mPFC en sus acciones centrales. Esto resulta esperable de acuerdo a los distintos efectos cognitivos inducidos por psicodélicos (Zamani et al., 2022).

Núcleo accumbens

La motivación y el comportamiento motor son dos ejemplos de procesos regulados por el Acb. Esta región se divide en dos partes principales, Shell y Core, que se distinguen de acuerdo a su electrofisiología, citoarquitectura, y conexiones neurales (Jongen-Rêlo et al., 1994; Salgado & Kalpitt, 2015). El AcbSh se ha vinculado con las propiedades reforzantes de la novedad, las drogas adictivas, la conducta alimentaria y la recaída en el consumo de drogas; mientras que el AcbC se asocia a la impulsividad en la toma de decisiones, a las respuestas condicionadas y a la respuesta conductual ante estímulos motivacionales (Salgado & Kalpitt, 2015).

En el presente trabajo observamos una inducción de la actividad global en el Acb, pero al analizar sus subregiones, únicamente hubo un aumento de la expresión de c-Fos en AcbSh. Constatar la acción de esta droga a nivel de una región fuertemente vinculada al reforzamiento es particularmente interesante dados los reportes del efecto antiadictivo de este psicodélico (Dos Santos et al., 2017; Glick, 2006). La ibogaína administrada a 40 mg/kg genera una fluctuación en los niveles de dopamina y DOPAC en Acb (Maisonneuve et al., 1991, 1992) y a esa misma dosis, reduce el consumo de morfina y cocaína en un modelo de autoadministración en roedores (Glick, 2006). Considerando que se ha demostrado que un aumento en la actividad dopaminérgica puede inducir la expresión de c-Fos (Kang et al., 2000), estos hallazgos coinciden en que la ibogaína genera una actividad a nivel del Acb. No obstante, como se mencionó anteriormente, un estudio previo que evaluó la inducción del ARNm de *c-fos* no reportó un aumento de actividad en el Acb (Ali et al., 1999), pese a que la dosis utilizada (50 mg/kg) es comparable a la empleada en el presente estudio. Esto podría deberse a ciertas diferencias en los efectos agudos de la ibogaína que se han descrito entre ratas y ratones, aunque sean especies que comparten gran similitud a nivel del SNC. Por ejemplo, en un trabajo que evalúa la respuesta de c-Fos ante la administración del psicodélico, se observaron discrepancias en la expresión de dicha proteína entre ambas especies (Scallet et al., 1996a). También, a nivel del cerebelo la ibogaína induce neurodegeneración en ratas pero no en ratones, a dosis equivalentes (Scallet et al., 1996b).

En la literatura también se han evaluado otros psicodélicos con potencial antiadictivo, por ejemplo, la psilocibina. Un estudio que evalúa la capacidad de la misma para reducir la autoadministración de alcohol en ratas observó un efecto de tratamiento tras una micro-infusión local del psicodélico en el Acb del hemisferio izquierdo (Jeanblanc et al., 2024).

Este efecto fue bloqueado por la inyección de ketanserina, un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, también en el mismo lugar. A su vez, también con psilocibina, se ha reportado un aumento de c-Fos en varias regiones, incluido a nivel del AcbSh pero no en AcbC (Funk et al., 2024). Resulta interesante que este efecto diferencial en las subregiones del Acb coincide con nuestros resultados, a pesar de tratarse de psicodélicos farmacológicamente distintos. Esto señala al AcbSh como un sitio de acción preferencial en los efectos de los psicodélicos sobre el Acb.

Amígdala

La amígdala es una región del cerebro que se encuentra en todos los vertebrados y está conformada por más de una docena de núcleos, cada uno con sus subdivisiones (McDonald, 2020). Entre ellos, encontramos a la BLA y a la CeA, que actúan como los principales sitios de entrada y de salida, respectivamente (Feng et al., 2023). En términos funcionales, la BLA participa en la codificación de las características sensoriales específicas de los eventos emocionales, y media el aprendizaje asociativo tanto del miedo como de la recompensa (Šimić et al., 2021). Por su parte, la CeA está más relacionada con la coordinación de respuestas motivacionales o afectivas generales, especialmente en la expresión de conductas defensivas y de ansiedad (Balleine & Killcross, 2006).

No existen hasta el momento estudios que evalúen la inducción de c-Fos en esta área luego del tratamiento con ibogaína. Sin embargo, en estudios realizados con psilocibina y ketamina se observa una elevación en la inmunorreactividad a c-Fos tanto a nivel de BLA como de CeA (Davoudian et al., 2023; Effinger et al., 2023; Funk et al., 2024). A su vez, la psilocibina es capaz de promover cambios en la reactividad y conectividad de esta área, procesos que se han vinculado con algunos de sus efectos beneficiosos, como la generación de un estado emocional positivo (Kraehenmann et al., 2015). Incluso se ha planteado que estos cambios podrían subyacer a su acción antidepresiva (Mertens et al., 2020).

En conjunto, nuestros resultados señalan a la amígdala como un sitio de interés poco explorado en el estudio de las acciones de los psicodélicos en el SNC, que sería interesante incorporar en las investigaciones de los psicodélicos en general, e ibogaína en particular.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, podemos concluir que:

- La ibogaína indujo comportamientos distintivos asociados al síndrome serotoninérgico; principalmente altos niveles de temblor y piloerección, acompañados en menor intensidad de postura aplanada y caída de párpados.
- La ibogaína generó un aumento de inmunorreactividad a c-Fos en todas las subregiones de mPFC y de la amígdala, así como en la subregión Shell del Acb. Estos hallazgos sugieren la participación de la mPFC, amígdala y la subregión AcbSh en las acciones agudas tempranas de la ibogaína.
- Estos resultados constituyen una base para una posterior profundización en el estudio de los efectos de este psicodélico.

PERSPECTIVAS

Determinar qué regiones se ven activadas luego de la administración de la ibogaína nos aporta conocimiento sobre sus acciones agudas a nivel general en el SNC y nos da una pauta de hacia donde profundizar el estudio de sus efectos en el cerebro. Sin embargo, aunque sabemos que la ibogaína genera una potente activación a nivel de la mPFC, no tenemos información sobre qué población celular es la responsable de esta acción. Se sabe que c-Fos no solo se expresa en neuronas en respuesta a estímulos, sino también en glías y, por ejemplo, el d-LSD genera expresión de c-Fos en neuronas pero también en oligodendrocitos a nivel de la PFC (Reissig et al., 2008). Los oligodendrocitos pueden, a su vez, secretar BDNF y contribuir a los efectos terapéuticos de los psicodélicos (Jang et al., 2019). Realizar ensayos de co-localización de c-Fos con anticuerpos específicos para la identificación del tipo celular, como anticuerpos anti-NeuN (neuronas), anti-GFAP (astrocitos) o anti-Olig2 (oligodendrocitos), puede aportar información relevante sobre los tipos celulares involucrados en las acciones centrales de la ibogaína.

Por otro lado, se ha reportado una inducción diferencial de las respuestas asociadas al síndrome serotoninérgico en ratas adolescentes y adultas tras la administración de ibogaína (Vidal, 2024). No obstante, en el presente trabajo se evaluó la expresión de c-Fos únicamente en ratas adultas. Es posible que las diferencias conductuales observadas entre grupos etarios se traduzcan en patrones de activación diferenciales a nivel neuronal. Por esa razón, hemos realizado un experimento análogo utilizando ratas macho adolescentes (40 días de edad). Se evaluó su respuesta comportamental ante la misma dosis de ibogaína

(40 mg/kg) y se determinará la expresión de c-Fos en las mismas regiones analizadas para adultos.

También, de acuerdo a los efectos de la ibogaína sobre el cerebelo, realizaremos un análisis de actividad en esta zona. Los cerebelos de las ratas adultas utilizadas para este trabajo se almacenaron a -80°C , así como los cerebelos de animales adolescentes. Se planifica la realización de una inmunohistoquímica contra c-Fos para determinar la actividad en esta área. Esta evaluación de la inmunorreactividad entre grupos etarios nos permitirá ahondar en las diferencias ya registradas en resultados previos del laboratorio, donde se ha visto un efecto diferencial en los niveles de temblor entre adultos y adolescentes tras la administración de ibogaína (Vidal, 2024).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aboharb, F., Pa, D., Shao, L., Liao, C., Rzepka, G., Wojtasiewicz, C., Indajang, J., Dibbs, M., Rondeau, J., Sherwood, A., Kaye, A., & Kwan, A. (2025). Classification of psychedelics and psychoactive drugs based on brain-wide imaging of cellular c-Fos expression. *Nature Communications*, 16(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56850-6>
- Aday, J. S., Mitzkovitz, C. M., Bloesch, E. K., Davoli, C. C., & Davis, A. K. (2020). Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 113, 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.017>
- Agnorelli, C., Spriggs, M., Godfrey, K., Sawicka, G., Bohl, B., Douglass, H., Fagiolini, A., Parastoo, H., Carhart-Harris, R., Nutt, D., & Erritzoe, D. (2025). Neuroplasticity and psychedelics: A comprehensive examination of classic and non-classic compounds in pre and clinical models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 172. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106132>
- Ahrens, R. C. (1990). Skeletal Muscle Tremor and the Influence of Adrenergic Drugs. *Journal of Asthma*. <https://doi.org/10.3109/02770909009073289>
- Aleksandrova, L., & Phillips, A. (2021). Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 42(11). <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.08.003>
- Ali, S. F., Thiriet, N., & Zwiller, J. (1999). Acute ibogaine injection induces expression of the immediate early genes, *egr-1* and *c-fos*, in mouse brain. *Molecular Brain Research*, 74(1–2), 237–241. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(99\)00283-1](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(99)00283-1)
- Alper, K. R. (2001). Chapter 1 Ibogaine: A review. En *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Vol. 56, pp. 1–38). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(01\)56005-8](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(01)56005-8)
- Anastasiades, P. G., & Carter, A. G. (2021). Circuit organization of the rodent medial prefrontal cortex. *Trends in Neurosciences*, 44(7), 550–563. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.03.006>
- Aparicio, L., Laureani Fierro, Á., Aranda Abreu, G., Toledo Cárdenas, R., García Hernández, L., Coria Ávila, G., Rojas Durán, F., Aguilar, M., Manzo Denes, J., Chi-Castañeda, L., & Pérez Estudillo, C. (2022). Current Opinion on the Use of c-Fos in Neuroscience. *NeuroSci*, 3(4). <https://doi.org/10.3390/neurosci3040050>
- Bahrami. (2016). Gene regulation in the immediate-early response process. *Advances in Biological Regulation*, 62, 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2016.05.001>
- Balleine, B. W., & Killcross, S. (2006). Parallel incentive processing: An integrated view of amygdala function. *Trends in Neurosciences*, 29(5), 272–279. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.03.002>
- Baumann. (2001). Chapter 5 Comparative neuropharmacology of ibogaine and its O-desmethyl metabolite, noribogaine. 56, 79–113. [https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(01\)56009-5](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(01)56009-5)
- Baumann, M., Rothman Rb, Pablo Jp, & Mash Dc. (2001). In vivo neurobiological effects of ibogaine and its O-desmethyl metabolite, 12-hydroxyibogamine (noribogaine), in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11303040/>
- Beecher, H. K. (1958). Psychotomimetic drugs. *Journal of Chronic Diseases*, 8(2), 253–285. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(58\)90195-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(58)90195-4)
- Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, 142, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>
- Benito, E., Valor, L., Jimenez-Minchan, M., Huber, W., & Barco, A. (2011). cAMP response element-binding protein is a primary hub of activity-driven neuronal gene expression. *The*

- Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 31(50).
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4554-11.2011>
- Bonhomme, J. (2023). From Bwiti to Ibogaine and Back: A Transnational History of Tabernanthe iboga. <https://direct.mit.edu/books/oa-edited-volume/5697/chapter/4411941/From-Bwiti-to-Ibogaine-and-Back-A-Transnational>
- Brown, T. (2013). Ibogaine in the Treatment of Substance Dependence. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), 3–16. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990001>
- Calder, A. E., & Hasler, G. (2023). Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 48(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01389-z>
- Calvey, T., & Howells, F. M. (2018). An introduction to psychedelic neuroscience. *En Progress in Brain Research* (Vol. 242, pp. 1–23). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.09.013>
- Canal, C., & Morgan, D. (2012). Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: A comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Testing and Analysis*, 4(7–8). <https://doi.org/10.1002/dta.1333>
- Cappendijk, S. L. T., & Dzolic, M. R. (1993). Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 241(2–3), 261–265. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90212-Z](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90212-Z)
- Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105–2113. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>
- Codd, G. (1995). High affinity ibogaine binding to a mu opioid agonist site. *Life Sciences*, 57(20), PL315–PL320. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02171-E](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02171-E)
- Cole, J. O., & Katz, M. M. (1964). The Psychotomimetic Drugs: An Overview. *JAMA*, 187(10). <https://doi.org/10.1001/jama.1964.03060230086021>
- Corne, L., & Pickering, A. (1967). A possible correlation between drug-induced hallucinations in man and a behavioural response in mice. *Psychopharmacologia*, 11(1). <https://doi.org/10.1007/BF00401509>
- Daldegan-Bueno, D., Favaro, V., Morais, P., Sussulini, A., & Oliveira, M. (2022). Effects of repeated ayahuasca administration on behaviour and c-Fos expression in male rats exposed to the open field. *Behavioural Brain Research*, 427. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113878>
- Davoudian, P. A., Shao, L.-X., & Kwan, A. C. (2023). Shared and Distinct Brain Regions Targeted for Immediate Early Gene Expression by Ketamine and Psilocybin. *ACS Chemical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00637>
- De Gregorio, D., Inserra, A., Enns, J. P., Markopoulos, A., Pileggi, M., El Rahimy, Y., Lopez-Canul, M., Comai, S., & Gobbi, G. (2022). Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) reverses stress-induced anxiety-like behavior, cortical synaptogenesis deficits and serotonergic neurotransmission decline. *Neuropsychopharmacology*, 47(6), 1188–1198. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01301-9>
- De Gregorio, D., Popic, J., Enns, J. P., Inserra, A., Skalecka, A., Markopoulos, A., Posa, L., Lopez-Canul, M., He, Q., Lafferty, C. K., Britt, J. P., Comai, S., Aguilar-Valles, A., Sonenberg, N., & Gobbi, G. (2021). Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(5), e2020705118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2020705118>
- de Montigny, C., & Lamarre, Y. (1973). Rhythmic activity induced by harmaline in the olivocerebellar system of the cat. *Brain Research*, 53(1). [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(73\)90768-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90768-3)

- Deecher. (1992). Mechanisms of action of ibogaine and harmaline congeners based on radioligand binding studies. *Brain Research*, 571(2), 242–247. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90661-R](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90661-R)
- Dos Santos, R. G., Bouso, J. C., & Hallak, J. E. C. (2017). The antiaddictive effects of ibogaine: A systematic literature review of human studies. <https://doi.org/10.1556/2054.01.2016.001>
- Dworkin, S. I., Gleeson, S., Meloni, D., Koves, T. R., & Martin, T. J. (1995). Effects of ibogaine on responding maintained by food, cocaine and heroin reinforcement in rats. *Psychopharmacology*, 117(3), 257–261. <https://doi.org/10.1007/BF02246099>
- Effinger, D. P., Quadir, S. G., Ramage, M. C., Cone, M. G., & Herman, M. A. (2023). Sex-specific effects of psychedelic drug exposure on central amygdala reactivity and behavioral responding. *Translational Psychiatry*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02414-5>
- Elliott, R., & Dolan, R. J. (2003). Functional neuroimaging of depression: A role for medial prefrontal cortex. *APA PsycNET*. <https://psycnet.apa.org/record/2009-07773-007>
- Feng, K.-D., Shen, J.-Q., Liu, W.-Y., Zhao, Z.-X., & Li, X.-J. (2023). Relationship between amygdala and mental disorders. *Psychosomatic Medicine Research*, 5(4), 19. <https://doi.org/10.53388/PSMR2023019>
- Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, & Bonavia A. (2019). The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092288>
- Francis-Oliveira, J., Leitzel, O., & Niwa, M. (2022). Are the Anterior and Mid-Cingulate Cortices Distinct in Rodents? *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 914359. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.914359>
- Frankel, P., & Cunningham, K. (2002). The hallucinogen d-lysergic acid diethylamide (d-LSD) induces the immediate-early gene c-Fos in rat forebrain. *Brain Research*, 958(2). [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03548-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03548-5)
- Frankel, P. S., & Cunningham, K. A. (2002). The hallucinogen d-lysergic acid diethylamide (d-LSD) induces the immediate-early gene c-Fos in rat forebrain. *Brain Research*, 958(2), 251–260. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03548-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03548-5)
- Frecska, E., Bokor, P., & Winkelman, M. (2016). The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 174229. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00035>
- Funk, D., Araujo, J., Slassi, M., Lanthier, J., Atkinson, J., Feng, D., Lau, W., Lê, A., & Higgins, G. (2024). Effect of a single psilocybin treatment on Fos protein expression in male rat brain. *Neuroscience*, 539. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.01.001>
- Ganguly, K., Rejmak, E., Mikosz, M., Nikolaev, E., Knapska, E., & Kaczmarek, L. (2013). Matrix metalloproteinase (MMP) 9 transcription in mouse brain induced by fear learning. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(29). <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.457903>
- Garcia-Romeu, A., & Richards, W. A. (2018). Current perspectives on psychedelic therapy: Use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *International Review of Psychiatry*, 30(4), 291–316. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1486289>
- Glick, S. D. (2006). Mechanisms of Antiaddictive Actions of Ibogaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 844(1), 214–226. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08237.x>
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., & Pearl, S. M. (1997). Evidence for roles of κ -opioid and NMDA receptors in the mechanism of action of ibogaine. *Brain Research*, 749(2), 340–343. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01414-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01414-X)
- Gomes, B. R., & Tofoli, L. F. (2022). Anthropology of Consciousness |. *AAA Journal | Wiley Online Library*. <https://doi.org/10.1111/anoc.12157>

- González, J., Cavelli, M., Castro-Zaballa, S., Mondino, A., Tort, A., Rubido, N., Carrera, I., & Torterolo, P. (2021). EEG Gamma Band Alterations and REM-like Traits Underpin the Acute Effect of the Atypical Psychedelic Ibogaine in the Rat. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2). <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00164>
- González, J., Prieto, J. P., Rodríguez, P., Cavelli, M., Benedetto, L., Mondino, A., Pazos, M., Seoane, G., Carrera, I., Scorza, C., & Torterolo, P. (2018). Ibogaine Acute Administration in Rats Promotes Wakefulness, Long-Lasting REM Sleep Suppression, and a Distinctive Motor Profile. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 374. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00374>
- Granon, S., & Poucet, B. (2013). Involvement of the rat prefrontal cortex in cognitive functions: A central role for the prelimbic area. *Psychobiology*, 28(2), 229–237. <https://doi.org/10.3758/BF03331981>
- Gresch, L., & E, S.-B. (2002). Lysergic acid diethylamide-induced Fos expression in rat brain: Role of serotonin-2A receptors. *Neuroscience*, 114(3). [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00349-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00349-4)
- Haberzettl, R., Bert, B., Fink, H., & Fox, M. A. (2013). Animal models of the serotonin syndrome: A systematic review. *Behavioural Brain Research*, 256, 328–345. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.045>
- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2013). Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: Detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology*, 227(4), 727–739. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3006-z>
- Hallberg, H. (1986). Central beta-adrenoceptors can modulate 5-hydroxytryptamine-induced tremor in rats. *British Journal of Pharmacology*, 87(2), 403. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1986.tb10830.x>
- Hallberg, H., & Almgren, O. (1985). Beta-adrenoceptor agonists do not cause tremor in the conscious rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 124(2). <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1985.tb07646.x>
- Heidbreder, C., & Groenewegen, H. J. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: Evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(6), 555–579. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003>
- Herrera. (1996). Activation of c-fos in the brain. *Progress in Neurobiology*, 50(2–3), 83–107. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00021-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00021-4)
- Heukelum, S. van, Mars, R. B., Guthrie, M., Buitelaar, J. K., Beckmann, C. F., Tiesinga, P. H. E., Vogt, B. A., Glennon, J. C., & Havenith, M. N. (2020). Where is Cingulate Cortex? A Cross-Species View. *Trends in Neurosciences*, 43(5), 285–299. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.03.007>
- Hofmann, A. (1979). How LSD Originated. *Journal of Psychedelic Drugs*, 11(1–2), 53–60. <https://doi.org/10.1080/02791072.1979.10472092>
- Hwu, C., Havel, V., Westergaard, X., Mendieta, A. M., Serrano, I. C., Hwu, J., Walther, D., Lankri, D., Selinger, T. L., He, K., Liu, R., Shern, T. P., Sun, S., Ma, B., González, B., Goodman, H. J., Sonders, M. S., Baumann, M. H., Carrera, I., ... Sames, D. (2025). Deciphering Ibogaine's Matrix Pharmacology: Multiple Transporter Modulation at Serotonin Synapses. *bioRxiv*, 2025.03.04.641351. <https://doi.org/10.1101/2025.03.04.641351>
- Jang, M., Gould, E., Xu, J., Kim, E., & Kim, J. (2019). Oligodendrocytes regulate presynaptic properties and neurotransmission through BDNF signaling in the mouse brainstem. *eLife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.42156>
- Jaster, A., de la Fuente Revenga, M., & González-Maeso, J. (2022). Molecular targets of psychedelic-induced plasticity. *Journal of Neurochemistry*, 162(1). <https://doi.org/10.1111/jnc.15536>

- Jaster, A. M., Elder, H., Marsh, S. A., de la Fuente Revenga, M., Negus, S. S., & González-Maeso, J. (2022). Effects of the 5-HT_{2A} receptor antagonist volinanserin on head-twitch response and intracranial self-stimulation depression induced by different structural classes of psychedelics in rodents. *Psychopharmacology*, 239(6), 1665–1677. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06092-x>
- Jaworski, J., Biedermann, I., Lapinska, J., Szklarczyk, A., Figiel, I., Konopka, D., Nowicka, D., Filipkowski, R., Hetman, M., Kowalczyk, A., & Kaczmarek, L. (1999). Neuronal excitation-driven and AP-1-dependent activation of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 gene expression in rodent hippocampus. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(40). <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28106>
- Jaworski, J., Kalita, K., & Knapska, E. (2018). c-Fos and neuronal plasticity: The aftermath of Kaczmarek's theory. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 78(4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624427/>
- Jeanblanc, J., Bordy, R., Fouquet, G., Jeanblanc, V., & Naassila, M. (2024). Psilocybin reduces alcohol self-administration via selective left nucleus accumbens activation in rats. *Brain : A Journal of Neurology*, 147(11). <https://doi.org/10.1093/brain/awae136>
- Jefferson, S. J., Gregg, I., Dibbs, M., Liao, C., Wu, H., Davoudian, P. A., Woodburn, S. C., Wehrle, P. H., Sprouse, J. S., Sherwood, A. M., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2023). 5-MeO-DMT modifies innate behaviors and promotes structural neural plasticity in mice. *Neuropsychopharmacology*, 48(9), 1257–1266. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01572-w>
- Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, 14(3), 734. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>
- Jongen-Rêlo, A. L., Voorn, P., & Groenewegen, H. J. (1994). Immunohistochemical Characterization of the Shell and Core Territories of the Nucleus Accumbens in the Rat. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00315.x>
- Kang, D. K., Kim, K. O., Lee, S. H., Lee, Y. S., & Son, H. (2000). C-Fos Expression by Dopaminergic Receptor Activation in Rat Hippocampal Neurons. *Molecules and Cells*, 10(5), 546–551. <https://doi.org/10.1007/s10059-000-0546-y>
- Kang, H., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C., Licznarski, P., Lepack, A., Majik, M., Jeong, L., Banasr, M., Son, H., & Duman, R. (2012). Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nature Medicine*, 18(9). <https://doi.org/10.1038/nm.2886>
- Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2022). Psychedelics. *Current Biology*, 32(2), R63–R67. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009>
- Köck, P., Froelich, K., Walter, M., Lang, U., & Dürsteler, K. M. (2022). A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaine. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 138. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108717>
- Koenig, X., & Hilber, K. (2015). The Anti-Addiction Drug Ibogaine and the Heart: A Delicate Relation. *Molecules*, 20(2), 2208–2228. <https://doi.org/10.3390/molecules20022208>
- Kraehenmann, R., Preller, K., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O., Seifritz, E., & Vollenweider, F. (2015). Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*, 78(8). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Laviță, S., Aro, R., Kiss, B., Manto, M., & Duez, P. (2016). The Role of β -Carboline Alkaloids in the Pathogenesis of Essential Tremor. *Cerebellum (London, England)*, 15(3). <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0751-z>
- Levant, B., & Pazdernik, T. (2004). Differential effects of ibogaine on local cerebral glucose utilization in drug-naive and morphine-dependent rats. *Brain Research*, 1003(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.12.032>

- Litjens, R. P. W., & Brunt, T. M. (2016). How toxic is ibogaine? *Clinical Toxicology*.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15563650.2016.1138226>
- Llinás, R., & Volkind, R. (1973). The olivo-cerebellar system: Functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Experimental Brain Research*, 18(1).
<https://doi.org/10.1007/BF00236557>
- Lodge, D. J. (2011). The Medial Prefrontal and Orbitofrontal Cortices Differentially Regulate Dopamine System Function. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1227–1236.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.7>
- Lucki, I., Eberle, K. M., & Minugh-Purvis, N. (1987). The role of the aural head shake reflex in serotonin-mediated head shaking behavior. *Psychopharmacology*, 92(2), 150–156.
<https://doi.org/10.1007/BF00177907>
- Maas. (2006). Fatalities after taking ibogaine in addiction treatment could be related to sudden cardiac death caused by autonomic dysfunction. *Medical Hypotheses*, 67(4), 960–964.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.050>
- Maciulaitis, R., Kontrimavičiūtė, V., Bressolle, F., & Briedis, V. (2008). Ibogaine, an anti-addictive drug: Pharmacology and time to go further in development. A narrative review. *Human & Experimental Toxicology*, 27(3), 181–194. <https://doi.org/10.1177/0960327107087802>
- Maisonnette, I. M., Keller, R., & Glick, S. (1991a). Interactions between ibogaine, a potential anti-addictive agent, and morphine: An in vivo microdialysis study. *European Journal of Pharmacology*, 199(1). [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(91\)90634-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90634-3)
- Maisonnette, I. M., Keller, R. W., & Glick, S. D. (1991b). Interactions between ibogaine, a potential anti-addictive agent, and morphine: An in vivo microdialysis study. *European Journal of Pharmacology*, 199(1), 35–42. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(91\)90634-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90634-3)
- Maisonnette, I. M., Rossman, K. L., Keller, R. W., & Glick, S. D. (1992). Acute and prolonged effects of ibogaine on brain dopamine metabolism and morphine-induced locomotor activity in rats. *Brain Research*, 575(1), 69–73. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90424-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90424-8)
- Malik, A. N., Vierbuchen, T., Hemberg, M., Rubin, A. A., Ling, E., Couch, C. H., Stroud, H., Spiegel, I., Farh, K. K.-H., Harmin, D. A., & Greenberg, M. E. (2014). Genome-wide identification and characterization of functional neuronal activity-dependent enhancers. *Nature Neuroscience*, 17(10), 1330. <https://doi.org/10.1038/nn.3808>
- Marguilho, I. F., & P, C.-R. (2023). A unified model of ketamine's dissociative and psychedelic properties. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(1).
<https://doi.org/10.1177/02698811221140011>
- Marton, S., González, B., Rodríguez-Bottero, S., Miquel, E., Martínez-Palma, L., Pazos, M., Prieto, J. P., Rodríguez, P., Sames, D., Seoane, G., Scorza, C., Cassina, P., & Carrera, I. (2019a). Ibogaine Administration Modifies GDNF and BDNF Expression in Brain Regions Involved in Mesocorticolimbic and Nigral Dopaminergic Circuits. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 193. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00193>
- Mash, D. C., Staley, J. K., Baumann, M. H., Rothman, R. B., & Lee Hearn, W. (1995). Identification of a primary metabolite of ibogaine that targets serotonin transporters and elevates serotonin. *Life Sciences*, 57(3), PL45–PL50. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00273-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00273-9)
- McDonald, A. J. (2020). Functional neuroanatomy of the basolateral amygdala: Neurons, neurotransmitters, and circuits. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 26, 1.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815134-1.00001-5>
- McKenna, D. (2004). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: Rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, 102(2), 111–129.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.03.002>

- Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>
- Miwa, H., Kubo, T., Suzuki, A., Kihira, T., & Kondo, T. (2006). A species-specific difference in the effects of harmaline on the rodent olivocerebellar system. *Brain Research*, 1068(1). <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.036>
- Molinari, H., Maisonneuve, Im, & Glick, Sd. (1996). Ibogaine neurotoxicity: A re-evaluation. *Brain Research*, 737(1–2). [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00739-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00739-1)
- Morgan. (1987). Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure—Anna's Archive. <https://annas-archive.org/scidb/10.1126/science.3037702/>
- Nichols. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2). <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nkadimeng, Sm, A, N., Cml, S., & Jn, E. (2020). Phytochemical, Cytotoxicity, Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Psilocybe Natalensis Magic Mushroom. *Plants (Basel, Switzerland)*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/plants9091127>
- Noda, Y., Zomorodi, R., Vila-Rodriguez, F., Downar, J., Farzan, F., Rfh, C., Tk, R., Zj, D., & Dm, B. (2018). Impaired neuroplasticity in the prefrontal cortex in depression indexed through paired associative stimulation. *Depression and Anxiety*, 35(5). <https://doi.org/10.1002/da.22738>
- Normann, C., Schmitz, D., Fürmaier, A., Döing, C., & Bach, M. (2007). Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression. *Biological Psychiatry*, 62(5). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.006>
- O'Hearn, E., & Molliver, M. E. (1993). Degeneration of purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. *Neuroscience*, 55(2), 303–310. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90500-F](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90500-F)
- O'Hearn, E., & Molliver, M. E. (1997). The Olivocerebellar Projection Mediates Ibogaine-Induced Degeneration of Purkinje Cells: A Model of Indirect, Trans-Synaptic Excitotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 17(22), 8828–8841. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-22-08828.1997>
- Olson, D. E. (2018). Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518800508. <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
- Olson, D. E. (2022). Biochemical Mechanisms Underlying Psychedelic-Induced Neuroplasticity. *Biochemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00812>
- Osmond, H. (1957). A REVIEW OF THE CLINICAL EFFECTS OF PSYCHOTOMIMETIC AGENTS. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 66(3), 418–434. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x>
- Paletzki, R., Myakishev, M., Polesskaya, O., Orosz, A., Hyman, S., & Vinson, C. (2008). Inhibiting activator protein-1 activity alters cocaine-induced gene expression and potentiates sensitization. *Neuroscience*, 152(4). <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.045>
- Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & and the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
- Reissig, C., Rabin, R., Winter, J., & Dlugos, C. (2008). D-LSD-induced c-Fos expression occurs in a population of oligodendrocytes in rat prefrontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, 583(1). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.031>

- Rezvani, A., Dh, O., & Yw, L. (1995). Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 52(3). [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)00152-m](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)00152-m)
- Rodríguez, P., Urbanavicius, J., Prieto, J. P., Fabius, S., Reyes, A. L., Havel, V., Sames, D., Scorza, C., & Carrera, I. (2020a). A Single Administration of the Atypical Psychedelic Ibogaine or Its Metabolite Noribogaine Induces an Antidepressant-Like Effect in Rats. *ACS Chemical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00152>
- Rodríguez, P., Urbanavicius, J., Prieto, J. P., Fabius, S., Reyes, A. L., Havel, V., Sames, D., Scorza, C., & Carrera, I. (2020b). A Single Administration of the Atypical Psychedelic Ibogaine or Its Metabolite Noribogaine Induces an Antidepressant-Like Effect in Rats. *ACS Chemical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00152>
- Romero-Martínez, A., & Moya-Albiol, L. (2015). Neuropsychological impairments associated with the relation between cocaine abuse and violence: Neurological facilitation mechanisms. *Adicciones*, 27(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879478/>
- Sagar, S. M., Sharp, F. R., & Curran, T. (1988). Expression of c-fos Protein in Brain: Metabolic Mapping at the Cellular Level. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.3131879>
- Salgado, S., & Kaplitt, M. G. (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 93(2), 75–93. <https://doi.org/10.1159/000368279>
- Scallet, A. C., Ye, X., & Ali, S. F. (1996a). NOS and fos in Rat and Mouse Brain Regions: Possible Relation to Ibogaine-Induced Purkinje Cell Loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 801(1), 227–238. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb17445.x>
- Scallet, A. C., Ye, X., Rountree, R., Nony, P., & Ali, S. F. (1996b). Ibogaine produces neurodegeneration in rat, but not mouse, cerebellum. Neurohistological biomarkers of Purkinje cell loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 801. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb17444.x>
- Scotton, L. J., H., A., W., & N., B. (2019). Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research : IJTR*, 12. <https://doi.org/10.1177/1178646919873925>
- Scruggs, J. L., Patel, S., Bubser, M., & Deutch, A. Y. (2000). DOI-Induced Activation of the Cortex: Dependence on 5-HT_{2A} Heteroreceptors on Thalamocortical Glutamatergic Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 20(23), 8846. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08846.2000>
- Sessa, B. (2018). The 21st century psychedelic renaissance: Heroic steps forward on the back of an elephant. *Psychopharmacology*, 235(2), 551–560. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4713-7>
- Shahar, O., Botvinnik, A., Esh-Zuntz, N., Brownstien, M., Wolf, R., Lotan, A., Wolf, G., Lerer, B., & Lifschytz, T. (2022). Role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} and TAAR1 Receptors in the Head Twitch Response Induced by 5-Hydroxytryptophan and Psilocybin: Translational Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/ijms232214148>
- Shih, Heng-W., & Chun-hui, C. (2024). Anatomical analyses of collateral prefrontal cortex projections to the basolateral amygdala and the nucleus accumbens core in rats. *Brain Structure and Function*, 229(1), 97–114. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02722-y>
- Shwartz, Y., Gonzalez-Celeiro, M., Chen, C.-L., Pasolli, H. A., Sheu, S.-H., Fan, S. M.-Y., Shamsi, F., Assaad, S., Lin, E. T.-Y., Zhang, B., Tsai, P.-C., He, M., Tseng, Y.-H., Lin, S.-J., & Hsu, Y.-C. (2020). Cell Types Promoting Goosebumps Form a Niche to Regulate Hair Follicle Stem Cells. *Cell*, 182(3), 578–593.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.031>

- Šimić, G., Tkalčić, M., Vukić, V., Mulc, D., Španić, E., Šagud, M., Olucha-Bordonau, F. E., Vukšić, M., & Hof, P. R. (2021). Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. *Biomolecules*, 11(6), 823. <https://doi.org/10.3390/biom11060823>
- Smith, R., Chen, K., Baxter, L., Fort, C., & Lane, R. (2013). Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Affective Disorders*, 146(3). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.029>
- Sng, J. C. G., Taniura, H., & Yoneda, Y. (2004). A Tale of Early Response Genes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(5), 606–612. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.606>
- Stoliker, D., Preller, K. H., Novelli, L., Anticevic, A., Egan, G. F., Vollenweider, F. X., & Razi, A. (2025). Neural mechanisms of psychedelic visual imagery. *Molecular Psychiatry*, 30(4), 1259–1266. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02632-3>
- Tesfamariam. (1998). Quantitation of tremor in response to β -adrenergic receptor stimulation in primates: Relationship with hypokalemia. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 40(4), 201–205. [https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(99\)00006-4](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(99)00006-4)
- Thurner, P., Stary-Weinzinger, A., Gafar, H., Gawali, V. S., Kudlacek, O., Zezula, J., Hilber, K., Boehm, S., Sandtner, W., & Koenig, X. (2014). Mechanism of hERG Channel Block by the Psychoactive Indole Alkaloid Ibogaine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 348(2), 346–358. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.209643>
- Underwood, M. S., Bright, S. J., & Lancaster, B. L. (2021). A narrative review of the pharmacological, cultural and psychological literature on ibogaine. <https://doi.org/10.1556/2054.2021.00152>
- Vargas, M., Dunlap, L., Dong, C., Carter, S., Tombari, R., Jami, S., Cameron, L., Patel, S., Hennessey, J., Saeger, H., McCorvy, J., Gray, J., Tian, L., & Olson, D. (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science (New York, N.Y.)*, 379(6633). <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>
- Vargas, M. V., Meyer, R., Avanes, A. A., Rus, M., & Olson, D. E. (2021). Psychedelics and Other Psychoplastogens for Treating Mental Illness. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 727117. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727117>
- Vertes, R. P. (2003). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. <https://doi.org/10.1002/syn.10279>
- Vidal, M. (2024). Efectos agudos de sustancias psicodélicas en ratas adultas y adolescentes: Evaluación del síndrome serotoninérgico y ansiedad experimental: SILO. Sistema nacional de repositorios digitales. Uruguay. https://silo.uy/vufind/Record/COLIBRI_7f196c1f2b6e4f4ad0e74091df8a71b8
- Wasko, M. J., Witt-Enderby, P. A., & Surratt, C. K. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Ibogaine. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2475–2483. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00294>
- Welsh, J., G, Y., Dg, P., Tq, V., F, H., E, O., Me, M., & Sa, A. (2002). Why do Purkinje cells die so easily after global brain ischemia? Aldolase C, EAAT4, and the cerebellar contribution to posthypoxic myoclonus. *Advances in Neurology*, 89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11968459/>
- Ye, N., Ding, Y., Wild, C., Shen, Q., & Zhou, J. (2014). Small Molecule Inhibitors Targeting Activator Protein 1 (AP-1): Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(16), 6930. <https://doi.org/10.1021/jm5004733>
- Zamani, A., Carhart-Harris, R., & Christoff, K. (2022). Prefrontal contributions to the stability and variability of thought and conscious experience. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(1). <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01147-7>