

10 DE NOVIEMBRE DE 2005

El sistema olfativo detecta feromonas que controlan la reproducción

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto que las feromonas esenciales para el comportamiento de apareamiento de ratones son reconocidas por la nariz y no por el sistema vomeronasal, como se había sospechado por mucho tiempo.

Los nuevos estudios demuestran que el epitelio olfativo principal, que se pensaba estaba involucrado sobre todo en el sentido del olfato, tiene una función crítica en la detección de las feromonas.

"Ahora que hemos identificado un circuito olfativo que desempeña un papel en el comportamiento sexual de roedores, esto hace que debamos repensar cómo los mamíferos detectan feromonas."

— Catherine Dulac

La investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Catherine Dulac, y sus colegas Hayan Yoon, estudiante predoctoral del HHMI, y Lynn W. Enquist publicaron sus resultados el 10 de noviembre de 2005 en una publicación adelantada e inmediata de la revista *Cell*. Yoon y Dulac se encuentran en la Universidad de Harvard, y Enquist se encuentra en la Universidad de Princeton. Estudios relacionados realizados por la investigadora del HHMI, Linda Buck se publican en la misma edición.

El sistema de comunicación de feromonas, que se encuentra en una amplia gama de mamíferos, involucra la detección de sustancias odoríferas químicas liberadas por los animales. Las feromonas son productos químicos que están involucrados en la regulación de comportamientos y en la secreción hormonal. Según la mayoría de los libros de texto de biología, la detección de feromonas ocurre en una estructura especializada, llamada órgano vomeronasal (OVN). Aunque el OVN reside en la cavidad nasal, el sistema sensorial de feromonas es distinto del sentido del olfato, al igual que los receptores químicos involucrados. En los animales que poseen un sistema sensorial basado en feromonas -como ratones, perros, gatos y elefantes- el sistema gobierna una gama de comportamientos preprogramados

genéticamente de apareamiento, jerarquización social, maternidad y defensa territorial.

En sus experimentos, Dulac y sus colegas intentaron determinar si las neuronas sensoriales del epitelio olfativo principal y del OVN estaban conectadas con las neuronas del cerebro que sintetizan la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés). La LHRH controla el inicio de la pubertad. En las hembras también estimula la ovulación y controla el ciclo estral. En machos, la hormona controla la función de las gónadas, entre las que se encuentran la espermatogénesis y la producción de testosterona.

“Uno de los dogmas clásicos es que las neuronas LHRH reciben entradas del sistema vomeronasal. Por ejemplo, los libros de texto de fisiología reproductiva dicen que la modulación feromonal del comportamiento reproductivo depende de estas conexiones”, dijo Dulac. “Sin embargo, nuestros estudios demuestran que esta idea es incorrecta”.

Experimentos anteriores diseñados para diseccionar las vías de neuronas utilizaban técnicas que dependían mucho de colorantes que no podían marcar poblaciones específicas de neuronas. Estos experimentos sugirieron que las neuronas del sistema vomeronasal están conectadas directamente con las neuronas LHRH, y por lo tanto llevan el efecto modulador de las señales feromonales a la liberación de la LHRH. Pero debido a que las técnicas de rastreo clásicas no podían identificar específicamente la conexión de los subconjuntos neuronales, terminaron rastreando las rutas de grupos de poblaciones neuronales indefinidas que están agrupadas alrededor de las neuronas que producen la LHRH, dijo Dulac.

En los experimentos publicados en *Cell*, Dulac y sus colegas utilizaron una versión alterada genéticamente del virus de la pseudorrabia que es un rastreador altamente específico, lo que les permite a los investigadores marcar las neuronas con un marcador proteico fluorescente. Esta técnica se basó en una metodología condicional que hacía que el virus de la pseudorrabia se replicara sólo cuando era activado por una señal genética específica. Los investigadores también crearon un ratón transgénico en el cual las neuronas que expresan LHRH proveían esa señal, haciendo que el rastreador viral fuera altamente específico.

“Así que siempre que veíamos una señal del virus condicional, sabíamos que veíamos conexiones con neuronas que expresaban la LHRH y ninguna otra cosa”, dijo Dulac. Como control, los investigadores también utilizaron una cepa “no condicional” del virus de la pseudorrabia que infectaba todos los tipos de neuronas.

Los investigadores eligieron el virus de la pseudorrabia para sus estudios porque podía ser introducido en una neurona e infectar toda la red de axones que conectan las neuronas. El virus también podía saltar las sinapsis entre las neuronas, dado que se movía de una neurona a la siguiente. En consecuencia, los investigadores pudieron utilizar el virus de la pseudorrabia para obtener una imagen detallada de todas las neuronas que estaban conectadas entre sí.

“Nuestros estudios de rastreo condicional mostraron una proyección importante hacia las neuronas LHRH del epitelio olfativo principal y las estructuras que abarcan el complejo olfativo primario”, dijo Dulac. “Nunca se había pensado que existiera esta importante ruta. Además, nos sorprendió bastante cuando nos dimos cuenta que no podíamos identificar ninguna conexión con el sistema vomeronasal, lo que nos llevó a intentar confirmar el experimento en una amplia gama de ratones”, dijo.

Como control, los investigadores realizaron un grupo distinto de experimentos utilizando una cepa no condicional del virus de la pseudorrabia. Estos estudios confirmaron que el virus era capaz de infectar todos los núcleos que abarcaban el sistema vomeronasal.

Luego, los investigadores postularon que se deberían poder identificar correlaciones funcionales del circuito anatómico que relaciona las neuronas olfativas y las neuronas que producen la LHRH. Estudiaron el comportamiento sexual de las cepas de ratones mutantes que carecían de un epitelio olfativo funcional o del órgano vomeronasal. También estudiaron el comportamiento de ratones normales en los cuales el epitelio olfativo había sido destruido selectivamente por una droga.

Encontraron que los ratones machos que carecían de un epitelio olfativo funcional mostraban poco interés en las hembras y que tenían un comportamiento de copulación o de investigación muy disminuido. Por el contrario, los ratones machos que carecían del órgano vomeronasal podían aparearse. Los investigadores también descubrieron que las neuronas LHRH de los ratones machos que carecían de olfato no eran más activadas por la exposición a la orina femenina -que normalmente desencadena el comportamiento sexual- que por la exposición al agua.

Estudios futuros tendrán como objetivo la mejor caracterización de la red de conexiones entre el sistema olfativo y las neuronas LHRH en muchas estructuras cerebrales, dijo Dulac. Los investigadores también planean explorar cómo las neuronas olfativas y vomeronasales funcionan conjuntamente en los ratones para controlar comportamiento reproductivo.

Dulac dijo que el extender las conclusiones de sus estudios en ratones a los seres humanos es “totalmente especulativo, pero extremadamente interesante. Han habido muchas observaciones comportamentales en seres humanos que sugieren que reaccionamos a las feromonas”, dijo. “Por ejemplo, se sabe que las mujeres que viven en cuartos cercanos tienden a tener ciclos menstruales sincronizados. Pero también se creía que los seres humanos necesitarían de un órgano vomeronasal funcional para detectar las feromonas -y no hay evidencia de tal órgano en los seres humanos-.

“Pero ahora que hemos identificado un circuito olfativo que desempeña un papel en el comportamiento sexual de roedores, esto hace que debamos repensar cómo los mamíferos detectan las feromonas. Es muy tentador especular que puede haber tal circuito en seres humanos”, dijo Dulac. “También debemos repensar la división simplista del olfato, que indica que el sistema olfativo principal gobierna el comportamiento en base al

conocimiento y que el sistema vomeronasal gobierna los comportamientos activados por feromonas que están muy relacionados por conexiones nerviosas”.