

ARTÍCULO

NUEVAS NEURONAS PARA EL OLFATO Y LA REPRODUCCIÓN

Rebeca Corona

Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas

rebecgc@gmail.com

Raúl Gerardo Paredes Guerrero

Investigador Titular

rparedes@servidor.unam.mx

Instituto de Neurobiología UNAM

Nuevas neuronas para el olfato y la reproducción

Resumen:

La vida de las especies animales depende de una óptima interacción con el medio ambiente que los rodea. Los animales pueden reconocer y discriminar señales químicas del ambiente que les proveen información esencial para su supervivencia, así como influir claramente en su conducta. Para la mayoría de los animales como es el caso de los roedores, la olfacción es la principal modalidad quimiosensorial. La estructura cerebral que es vital para el procesamiento de los olores es el bulbo olfatorio (BO). El BO de los roedores posee una gran capacidad plástica que permite la modificación de circuitos neurales, gracias a la generación de nuevas neuronas. Al parecer, estas nuevas neuronas contribuyen a circuitos olfatorios previamente establecidos o están relacionadas con la inducción, facilitación, y la generación de nuevos circuitos olfatorios estimulados por alguna conducta en particular como puede ser la elección de la comida, la selección de la pareja y la conducta sexual y reproductiva.

Palabras clave: bulbo olfatorio, neurogénesis, conducta sexual

New neurons for olfaction and reproduction

Abstract:

The survival of the species depends of an optimal interaction with the environment. Chemical signs from the environment can be recognized and provide essential information for their survival of the individual clearly influencing their behavior. For most animals, like rodents, olfaction is the principal chemosensory modality. The olfactory bulb (OB) is the vital structure of the brain for the processing of odors. The OB has a great plastic capacity that allows the modification of neural circuits due to the generation of new neurons. Apparently these new neurons contribute to the previously established olfactory circuits or are related with the induction, facilitation and generation of new circuits stimulated by a particular behavior like food selection, mate selection, sexual and reproductive behavior.

Keywords: olfactory bulb, neurogenesis, sexual behavior

Introducción

El sistema olfatorio de los roedores está encargado de regular funciones altamente complejas, como la conducta sexual, conducta materna, el control hormonal, la identificación de individuos de su misma o de otra especie, los estados emocionales (agresión, atención, etcétera), así como información social.[1] Es un sistema que sufre un constante recambio neuronal, a través del proceso de neurogénesis en el adulto que genera la adición de neuronas nuevas a los bulbos olfatorios, característica que comparte con el hipocampo.

Sistema olfatorio de los roedores

El olfato es un proceso complejo que comienza con la detección de moléculas. Dicho proceso ocurre en el epitelio olfatorio principal (EOP-cuando se trata de moléculas volátiles) o en el órgano vomeronasal (OVN-moléculas no volátiles). Estas regiones están exquisitamente preparadas para discriminar una gran variedad de moléculas de olor que posean diferentes formas y tamaños presentes en el medio ambiente. La información olfatoria se propaga a través de las neuronas

sensoriales hasta llegar a los bulbos olfatorios. Ahí es recibida por los glomérulos del BO, los cuales la codificarán y prepararán para su posterior procesamiento. En los roedores los bulbos olfatorios son muy prominentes. Hay dos estructuras en el BO que están separadas anatómicamente: el bulbo olfatorio principal (BOP) y el bulbo olfatorio accesorio (BOA). Ambas estructuras funcionan como relevo primario de la información olfatoria, proveniente del EOP y del OVN respectivamente. El BOP y el BOA envían la información a otras estructuras cerebrales específicas conformando así a los sistemas olfatorios: el sistema olfatorio principal (SOP) y el sistema olfatorio accesorio (SOA).

El SOP procesa la información detectada en el EOP por las neuronas sensoriales. El SOA o sistema de proyección vomeronasal, se encarga de procesar los olores detectados a través de los receptores localizados en el OVN localizado en la parte superior del paladar y posteriormente enviado al BOA. El SOA es el principal circuito mediador de feromonas. Las claves olfatorias que son percibidas por el OVN pueden modificar la liberación de hormonas por parte del hipotálamo y provocar cambios fisiológicos y en la conducta.[2-3] En ambos sistemas, la información entra al BO por los glomérulos, los cuales transmiten la información a las células mitrales y éstas a su vez a las granulares dándose una retroalimentación interna en el bulbo olfatorio. La información sigue un trayecto neural después del BOP, pasando por diferentes regiones cerebrales como núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio, corteza piriforme y entorrinal, hasta llegar a la amígdala e hipotálamo donde se une con la información que proviene del BOA y que ha pasado previamente por el núcleo lecho de la estría terminal. En ambos sistemas cada una de las estructuras procesa diferentes aspectos de la información olfatoria. El hipotálamo es el último relevo de la información olfativa y se encarga del control neuroendócrino y de la producción de hormonas gonadales como el estradiol, la progesterona y la testosterona que se requieren para el despliegue del cortejo.

A pesar de que durante mucho tiempo se aceptó que el SOP y SOA se encargaban de procesar diferentes tipos de olores, ahora hay evidencias funcionales y anatómicas que indican una interacción entre ambos sistemas y un procesamiento de olores conjunto.[4-5] Un ejemplo es el efecto observado por Bruce,[6-7] en el que reportó que cuando un ratón hembra recientemente preñada es expuesta a la orina de un macho diferente con el que copuló, la preñez se interrumpe y la hembra vuelve a estar en estro (etapa de ovulación y receptividad sexual). Este efecto es conocido como Efecto Bruce [6-7] y depende de la función del SOA. Por otro lado, la búsqueda del pezón de la madre por parte de las crías de conejo es un comportamiento dependiente del SOP.[8]

Para el caso de la conducta de cópula, algunos grupos han destacado la relevancia de ambos sistemas olfatorios en el despliegue de los componentes receptivos en la hembra.[2-3] La receptividad sexual se ve disminuida por lesiones en el OVN y el EOP. Cuando el OVN se remueve completamente, el reflejo de lordosis disminuye notablemente, pero no desaparece [2]. La lesión con sulfato de zinc ($ZnSO_4$) en el EOP disminuye la lordosis, pero paulatinamente y en menor grado.[3] Estos resultados reafirman que existe una cooperación entre ambos sistemas olfatorios que son relevantes para el despliegue de parámetros de receptividad sexual, ya que, como se mencionó, al inhabilitar tanto el OVN como el EOP por separado, se disminuye en mayor o menor medida el despliegue de la lordosis, pero no desaparece por completo.

Recientemente Larriva [9] demostró la presencia de dos tipos nuevos de neuronas que mantienen conectados al BOP y BOA. A estas neuronas las denominó como MAC e INB (por sus siglas en inglés, main accessory cells e interstitial neurons of bulbi, respectivamente). La presencia de estas neuronas junto con los resultados conductuales antes descritos sugieren una conexión interna

funcionalmente importante entre ambos sistemas. Dentro de todas las funciones que tiene el sistema olfatorio, el papel más relevante en este tipo de comunicación se da en el cortejo. En esta ocasión nos enfocaremos a la conducta de la hembra.

Conducta sexual femenina

La conducta reproductiva en los roedores, en particular de las ratas, es altamente compleja y muy estereotipada. En el contacto sexual, las hembras son de menor talla y poseen menor fuerza, razón por la cual el macho tiene que realizar un esfuerzo mayor para atraer a la hembra y finalmente lograr su objetivo.

La conducta sexual femenina consta de dos etapas, la primera es la proceptiva (etapa de solicitud) en la cual el macho se acerca (durante su fase de motivación) y comienza a interactuar con la hembra, este contacto permite un intercambio de claves olfatorias que determinarán los patrones conductuales siguientes. Las conductas proceptivas se encuentran en la fase de conductas motivacionales que las hembras presentan para atraer al macho y son un conjunto de despliegues que incluyen: pequeños saltos, movimientos en *zig-zag* y movimientos repetidos de orejas. La etapa receptiva permite al macho realizar montas, intromisiones y eyaculaciones. La receptividad está asociada con el componente de ejecución de la cópula y se manifiesta con la postura de *lordosis* que la hembra despliega como un reflejo-respuesta a la monta-intromisión de un macho.[10-12] La conducta copulatoria se presenta cuando la hembra se encuentra en el periodo de *receptividad sexual* que comienza al final de la etapa de proestro y principio del estro, cuando los niveles de progesterona y estrógeno se incrementan preparando así al organismo para la fertilización.

Un componente importante de la conducta sexual de la rata hembra es la posibilidad de regular y espaciar la estimulación que recibe con movimientos de acercamiento y alejamiento del macho.[13-15] La cualidad de estimulación que la hembra recibe durante la copula regulada es fundamental para el inicio de cambios neuroendócrinos necesarios para la preñez.[13, 16-17] Como se describió previamente, durante la receptividad sexual la hembra despliega la postura receptiva de *lordosis*, y un variado y complejo patrón de conductas proceptivas o de solicitud que desencadenan una respuesta copulatoria del macho. La hembra tiene una influencia importante en determinar la interacción sexual en la cópula, y lo hace mediante el despliegue intermitente y periódico de conductas de solicitud.

El tipo de conducta de aproximación y alejamiento (solicitud-proceptividad) permite que la hembra evite una sobreestimulación, regulando la cópula. La cópula regulada por la hembra se caracteriza por presentar intervalos de tiempo más amplios entre cada intromisión, y un mayor tiempo de duración de las intromisiones mismas, lo que incrementa la estimulación vagino-cervical que la hembra recibe en cada intromisión.[13, 16]

La relevancia del BO y en general del sentido del olfato para el buen desempeño sexual es alta, ya que animales que son privados de claves sociales olfatorias, es decir, que son aislados y luego probados para su desempeño sexual fallan en su mayoría y no presentan la conducta.[18] En primera instancia el olfato es importante para la discriminación sexual (hembra vs. macho), el reconocimiento de la potencial pareja y su estado hormonal,[3-4] así como para la producción de hormonas sexuales promovida por los olores [19] y la respuesta sexual inducida para la cópula. [2, 4] Además, el BO es una de las pocas estructuras en el sistema nervioso central que continuamente incorpora nuevas neuronas, característica de la que hablaremos en el siguiente

Neurogénesis del bulbo olfatorio

El BO tiene la capacidad de incorporar y recambiar constantemente nuevas neuronas. Esto lo realiza durante toda la vida del organismo, y a este mecanismo se le conoce como neurogénesis. Estas nuevas neuronas son generadas en las paredes de los ventrículos laterales, en la zona subventricular (ZSV), a partir de células progenitoras a lo largo de la vida de los organismos. La progenie de estas células puede morir o generar progenitores neurales (neuroblastos) que migrarán a través de una vía tangencial, denominada vía migratoria rostral (VMR) hacia el BO. Existe evidencia de que en la VMR también hay generación de células nuevas, por lo que la migración comenzará para algunas células de la ZSV y para otras de la VMR hacia el BO. Una vez en el BO, los precursores neurales comienzan a migrar radialmente hasta invadir las capas granular y periglomerular donde se integran como interneuronas locales. [20-27]

Las células que se generan continuamente en la ZSV, particularmente en la región anterior, migran en dirección rostral una distancia aproximada de 5 a 8 mm a través de la VMR hasta finalmente llegar al BO donde se diferenciarán en neuronas granulares y periglomerulares. Más de 30,000 neuroblastos salen diariamente de la ZSV por la vía VMR. La velocidad a la que migran estos precursores neuronales no es constante, ya que depende de los estímulos que reciba y del estado fisiológico del sujeto. Los neuroblastos tardan de 15 a 22 días en migrar hasta el BO, y de 15 a 45 días para integrarse funcionalmente a los circuitos. [25, 28-29] Al parecer, las neuronas que están integrándose constantemente al BO se incorporan a circuitos olfatorios previamente establecidos o están relacionadas con la inducción, facilitación y la generación de nuevos circuitos olfatorios estimulados por alguna conducta en particular como puede ser la elección de la comida o la selección de la pareja. [29]

Conductas reproductivas y Neurogenesis del BO

El papel de la hembra durante la conducta sexual es determinante para la reproducción. Cuando la hembra regula los contactos, asegura también cambios neuroendocrinos y su probabilidad de éxito reproductivo. [13] Estos cambios neuroendocrinos están regulados en gran medida por la función del BO, particularmente el BOA. [19] Esta relevancia del funcionamiento del BO en la conducta sexual nos permite suponer qué cambios en el proceso de neurogénesis puedan ocurrir en el BO después de claves olfatorias, hormonas y conductas relacionadas con el cortejo.

Las hormonas ováricas parecen tener efectos en la plasticidad cerebral de las hembras adultas en diferentes estructuras. [30-32] McCarthy y Pfaus (1996) describieron que los esteroides gonadales (estradiol y progesterona) que inducen y modulan la receptividad sexual de las ratas hembra, actúan sobre varios sistemas de neurotransmisión a través de mecanismos de plasticidad neuronal en el cerebro adulto. Los estrógenos en particular, parecen ser los responsables del incremento en la proliferación celular en la ZSV, alterando el número celular, grado de proliferación y supervivencia de las células generadas en otras áreas del cerebro. Niveles altos de prolactina, producidos en la primera fase de la gestación y después del parto debido a la lactancia, estimulan la producción de progenitores neurales en la ZSV.[33] Por otra parte, la progesterona parece también tener algunos efectos en la neurogénesis en el adulto. El grupo de Giachino y cols (2003) describió que tanto la progesterona, como sus metabolitos neuroactivos (dihidroprogesterona y tetrahidroprogesterona), administrados directamente en la ZSV reducen el número de células en proliferación en la ZSV y modifican las características moleculares y estructurales de los tubos gliales de la VMR, por lo que en conjunto afectan la proliferación activa y en menor medida la migración celular (Giachino y cols. 2003). La proliferación de células en la ZSV ocurre en pocas

horas, y aproximadamente 15 días después las nuevas células llegan al BOP y BOA [28, 30].

Los estímulos olfatorios pueden modificar la tasa y supervivencia de la neurogénesis del BO. [28, 34] Ratones de la pradera hembras expuestas a machos muestran un incremento el número de células BrdU en la ZSV. [35] Ratones hembra que son expuestos a un macho dominante promueve un incremento en la proliferación de células nuevas en la ZSV y en el giro dentado del hipocampo, sugiriendo así que las feromonas masculinas son un estímulo quimio-sensorial que puede modificar la generación de nuevas neuronas. Pero, ¿cuál es el papel de estas nuevas neuronas? Para contestar esta pregunta inhibieron la producción de estas neuronas y observaron deficiencias en la preferencia de las hembras por el olor del macho dominante, sugiriendo una función biológica relevante. Por otra parte, se dieron cuenta que la destrucción del epitelio olfatorio elimina la neurogénesis inducida por las feromonas del machos sugiriendo que el SOP constituye una vía crítica para llevar la información responsable del estímulo sensorial que incrementa la proliferación celular en cerebros adultos de ratas hembras. Se han encontrado receptores a prolactina en la ZSV, y de LH en la ZSV y en el giro dentado, sugiriendo que la activación de estos 2 receptores puede mediar la neurogénesis.[32]

Resultados preliminares de nuestro laboratorio sugieren que la cópula, regulada por la hembra, incrementa el número de células nuevas en la capa granular del BOA, así como la proliferación en la VMR y la supervivencia de las células nuevas a largo plazo. Este efecto no se observó en las hembras que copularon en condiciones en las cuales el macho reguló los contactos, ni en las que no copularon, ni en las que fueron expuestas a machos expertos, sugiriendo que la neurogenesis está asociada específicamente a la cópula regulada. Estos datos concuerdan con lo que se ha descrito y que sugiere que el aumento en el número de células nuevas en el BO puede ser inducido por una conducta reproductiva y, probablemente, este cambio en la anatomía neuronal conlleve a un mejor desempeño de la misma conducta en encuentros posteriores.

De manera interesante [36] recientemente se describió que al eliminar la neurogénesis en ratones hembra por radiación directa en la ZSV, se provoca una interacción social deficiente con el macho. Es probable que esta deficiencia se deba a la incapacidad de discriminar los olores del macho, lo que disminuiría las posibilidades de que la hembra reconozca a parejas potenciales para la reproducción. La conducta materna y el reconocimiento de las crías no se vio afectado por esta deficiencia. Estas observaciones indican que las neuronas nuevas, que se incorporan en el BO de hembras adultas, tienen una función biológica altamente relevante, ya que mejoran la discriminación olfatoria, por lo que pueden elegir a su pareja de manera más eficiente, desplegar los parámetros conductuales sexuales durante la cópula y de esta manera asegurar su reproducción y la de la especie.

Conclusiones

La neurogénesis del cerebro adulto es un cambio plástico que permite a los organismos adaptarse. En el bulbo olfatorio este proceso contribuye a que los individuos desarrollen su habilidad para responder de una forma apropiada durante las interacciones sociales. En el BO la generación de nuevas neuronas es un proceso constante. La proliferación, migración, supervivencia e integración de las nuevas neuronas, parece depender de estímulos olfatorios y conductas reproductivas. Lo que se conoce hasta el momento apunta a que las nuevas neuronas de los bulbos olfatorios mejoran la capacidad olfatoria ayudándole en la selección de pareja y el desempeño de la conducta sexual para su posterior reproducción.

Bibliografía

1. Carleton, A., et al., Making scents of olfactory neurogenesis. *J Physiol Paris*, 2002. 96(1-2): p. 115-22.
2. Keller, M., et al., The vomeronasal organ is required for the expression of lordosis behaviour, but not sex discrimination in female mice. *Eur J Neurosci*, 2006. 23(2): p. 521-30.
3. Keller, M., et al., Destruction of the main olfactory epithelium reduces female sexual behavior and olfactory investigation in female mice. *Chem Senses*, 2006. 31(4): p. 315-23.
4. Keller, M., et al., The main and the accessory olfactory systems interact in the control of mate recognition and sexual behavior. *Behav Brain Res*, 2009. 200(2): p. 268-76.
5. Baum, M.J., Sexual differentiation of pheromone processing: links to male-typical mating behavior and partner preference. *Horm Behav*, 2009. 55(5): p. 579-88.
6. Bruce, H.M., An exteroceptive block to pregnancy in the mouse. *Nature*, 1959. 184: p. 105.
7. Bruce, H.M. and D.M. Parrott, Role of olfactory sense in pregnancy block by strange males. *Science*, 1960. 131: p. 1526.
8. Hudson, R. and H. Distel, Pheromonal release of suckling in rabbits does not depend on the vomeronasal organ. *Physiol Behav*, 1986. 37(1): p. 123-8.
9. Larriva-Sahd, J., The accessory olfactory bulb in the adult rat: a cytological study of its cell types, neuropil, neuronal modules, and interactions with the main olfactory system. *J Comp Neurol*, 2008. 510(3): p. 309-50.
10. McClintock, M.K., J.J. Anisko, and N.T. Adler, Group mating among Norway rats II. The social dynamics of copulation: Competition, cooperation, and mate choice. *Animal Behaviour*, 1982. 30(2): p. 410-425.
11. McClintock, M.K. and J.J. Anisko, Group mating among Norway rats I. Sex differences in the pattern and neuroendocrine consequences of copulation. *Animal Behaviour*, 1982. 30(2): p. 398-409.
12. McClintock, M.K. and N.T. Adler, The Role of the Female During Copulation in Wild and Domestic Norway Rats (*Rattus Norvegicus*), P.C.H. Albers and B.D. Wisenden, Editors. 1978, BRILL: Leiden, The Netherlands. p. 67-95.
13. Erskine, M.S., Solicitation behavior in the estrous female rat: a review. *Horm Behav*, 1989. 23(4): p. 473-502.
14. Beach, F.A., Sexual attractivity, proceptivity, and receptivity in female mammals. *Horm Behav*, 1976. 7(1): p. 105-38.
15. Paredes, R.G. and B. Vazquez, What do female rats like about sex? Paced mating. *Behav Brain Res*, 1999. 105(1): p. 117-27.

16. Erskine, M.S., Pelvic and pudendal nerves influence the display of paced mating behavior in response to estrogen and progesterone in the female rat. *Behav Neurosci*, 1992. 106(4): p. 690-7.
17. Erskine, M.S., Prolactin release after mating and genitosensory stimulation in females. *Endocr Rev*, 1995. 16(4): p. 508-28.
18. Thor, D.H. and K.J. Flannelly, Social-olfactory experience and initiation of copulation in the virgin male rat. *Physiol Behav*, 1977. 19(3): p. 411-7.
19. Rajendren, G., C.A. Dudley, and R.L. Moss, Influence of male rats on the luteinizing hormone-releasing hormone neuronal system in female rats: role of the vomeronasal organ. *Neuroendocrinology*, 1993. 57(5): p. 898-906.
20. Alonso, M., et al., Turning astrocytes from the rostral migratory stream into neurons: a role for the olfactory sensory organ. *J Neurosci*, 2008. 28(43): p. 11089-102.
21. Alvarez-Buylla, A., Mechanism of migration of olfactory bulb interneurons. *Semin Cell Dev Biol*, 1997. 8(2): p. 207-13.
22. Luskin, M.B., Neuroblasts of the postnatal mammalian forebrain: their phenotype and fate. *J Neurobiol*, 1998. 36(2): p. 221-33.
23. Temple, S. and A. Alvarez-Buylla, Stem cells in the adult mammalian central nervous system. *Curr Opin Neurobiol*, 1999. 9(1): p. 135-41.
24. Lois, C. and A. Alvarez-Buylla, Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 1994. 264(5162): p. 1145-8.
25. Bonfanti, L., et al., Newly-generated cells from the rostral migratory stream in the accessory olfactory bulb of the adult rat. *Neuroscience*, 1997. 81(2): p. 489-502.
26. Diaz, D., et al., Sexual dimorphic stages affect both proliferation and serotonergic innervation in the adult rostral migratory stream. *Exp Neurol*, 2009. 216(2): p. 357-64.
27. Peretto, P., et al., The subependymal layer in rodents: a site of structural plasticity and cell migration in the adult mammalian brain. *Brain Res Bull*, 1999. 49(4): p. 221-43.
28. Petreanu, L. and A. Alvarez-Buylla, Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction. *J Neurosci*, 2002. 22(14): p. 6106-13.
29. Gheusi, G. and P.M. Lledo, Control of early events in olfactory processing by adult neurogenesis. *Chem Senses*, 2007. 32(4): p. 397-409.
30. Ming, G.L. and H. Song, Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 2005. 28: p. 223-50.
31. Lledo, P.M., M. Alonso, and M.S. Grubb, Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci*, 2006. 7(3): p. 179-93.
32. Mak, G.K., et al., Male pheromone-stimulated neurogenesis in the adult female brain: possible role in mating behavior. *Nat Neurosci*, 2007. 10(8): p. 1003-11.

33. Lennington, J.B., Z. Yang, and J.C. Conover, Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003. 1: p. 99.
34. Corotto, F.S., J.R. Henegar, and J.A. Maruniak, Odor deprivation leads to reduced neurogenesis and reduced neuronal survival in the olfactory bulb of the adult mouse. *Neuroscience*, 1994. 61(4): p. 739-44.
35. Smith, M.T., et al., Increased number of BrdU-labeled neurons in the rostral migratory stream of the estrous prairie vole. *Horm Behav*, 2001. 39(1): p. 11-21.
36. Feierstein, C.E., et al., Disruption of Adult Neurogenesis in the Olfactory Bulb Affects Social Interaction but not Maternal Behavior. *Front Behav Neurosci*, 2010. 4: p. 176.