

10 DE NOVIEMBRE DE 05

El cerebro está ampliamente conectado para la reproducción

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto una extensa red de neuronas del cerebro de ratones que gobierna la reproducción y controla los efectos del estado reproductivo en otras funciones del cerebro.

En sus estudios, los investigadores encontraron circuitos nerviosos que coordinan una interacción compleja entre las neuronas que controlan la reproducción y las áreas del cerebro que llevan las señales nerviosas activadas por las moléculas odorantes y las activadas por las feromonas, señales químicas producidas por los animales. Los investigadores describen a sus resultados como un paso inicial hacia la comprensión de la gran influencia que los olores y las feromonas podrían tener en la reproducción y otros comportamientos.

El equipo de investigación, que fue conducido por la investigadora del HHMI, Linda B. Buck, en el Centro de Investigación de Cáncer Fred Hutchinson, constó del primer autor Ulrich Boehm y de Zihua Zou, quienes realizaron el trabajo como estudiantes postdoctorales durante su estancia en el laboratorio de Buck. Los investigadores publicaron sus estudios el 10 de noviembre de 2005 en una publicación avanzada e inmediata de la revista *Cell*. Estudios relacionados realizados por la investigadora del HHMI Catherine Dulac son publicados en la misma edición.

"Pienso que con estudios como éstos se va a progresar substancialmente en la comprensión de los circuitos nerviosos que subyacen al comportamiento."

- Linda B. Buck

Los científicos comenzaron sus estudios centrándose en el rastreo de las vías nerviosas que conectan a las neuronas que producen la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés), que también se conoce como

hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés). Estas neuronas regulan la fisiología sexual -que incluye el inicio de la pubertad, la ovulación y el ciclo menstrual en hembras y la producción de testosterona en machos- al regular la liberación de hormonas de la glándula pituitaria. Es interesante que las neuronas GnRH también parezcan estar involucradas en el control de comportamientos sexuales.

“Otros investigadores han demostrado que los axones GnRH se pueden encontrar en muchas áreas distintas del cerebro, lo que concuerda con la idea de que las neuronas GnRH podrían tener funciones adicionales más allá del control de la glándula pituitaria”, dijo Buck. “Esos resultados sugirieron que las neuronas GnRH enviaban señales a otras neuronas, pero las neuronas que recibían las señales eran desconocidas. Lo más importante para nosotros, aunque ciertas áreas del cerebro habían sido involucradas en la señalización de feromonas, es que no se habían identificado las neuronas específicas que transmiten las señales de feromonas a las neuronas GnRH”.

Para mapear los circuitos nerviosos que involucran las neuronas GnRH, los investigadores utilizaron un método de rastreo genético que desarrollaron previamente para identificar vías nerviosas. Primero diseñaron ratones en los cuales las neuronas GnRH producen lectina de cebada (BL, por sus siglas en inglés) -molécula marcadora que viaja a lo largo de las neuronas conectadas, yendo desde la neurona anterior a la posterior y viceversa- y la proteína fluorescente verde (GFP, por sus siglas en inglés), para marcar las células productoras. Al visualizar las ubicaciones de BL, GFP y de las neuronas GnRH y sus axones, los investigadores pudieron identificar las neuronas conectadas directamente a las neuronas GnRH. También determinaron qué neuronas enviaban señales a las neuronas GnRH y qué neuronas recibían señales de las neuronas GnRH.

Estos estudios revelaron que las conexiones se dan en ambas direcciones entre las neuronas GnRH y las estaciones de transmisión cerebrales que procesan las señales de los sistemas olfativos y vomeronasales, dijo Buck.

En ratones y otros mamíferos, los sistemas olfativos y vomeronasales son vías distintas para detectar productos químicos en el ambiente. Mientras que el sistema olfativo principal que comienza en la nariz procesa los olores, el sistema (accesorio) vomeronasal recibe señales -activadas por feromonas- del órgano vomeronasal (OVN) en el tabique nasal. Sin embargo, los sistemas no son completamente paralelos. Buck y sus colegas han demostrado que el OVN puede detectar algunas sustancias odoríferas. Y en cambio, hay evidencia de que algunas señales de feromonas requieren de entradas de la nariz además del OVN.

“Nuestros resultados sugieren que las áreas de transmisión de olores y de feromonas del cerebro envían señales de feromonas a las neuronas GnRH. Por otra parte, las neuronas GnRH, a su vez, envían la información de vuelta a esas áreas de transmisión”, dijo Buck. “Este descubrimiento asombroso sugiere que las neuronas GnRH influyen en el procesamiento cerebral de las

señales provenientes de olores y feromonas. Podría ser la forma en la que el cerebro dice que sí quiere o no recibir una información sensorial particular -dependiendo de las circunstancias reproductivas, tales como la etapa del ciclo estral de la hembra-”.

Los investigadores también intentaron determinar si las feromonas podían activar vías olfativas para poner en funcionamiento a las neuronas GnRH. Para investigar esto, expusieron los ratones machos y hembras, respectivamente, a feromonas relacionadas a hembras o machos, y midieron la forma en la que reaccionaron las neuronas que están conectadas con las neuronas GnRH. También expusieron los machos a un lecho limpio, que se pensaba era un estímulo neutral.

Encontraron que las feromonas activaron respuestas en neuronas anteriores a las neuronas GnRH de áreas de transmisión de olores y feromonas. “Esto sugiere que hay una redundancia en la detección de feromonas, dado que al menos una cierta información de feromonas es transmitida por los sistemas principales y accesorios”, dijo Buck. “Esta redundancia no es demasiado sorprendente, si se considera lo importante que es para el animal el poder detectar las feromonas. La redundancia podría proteger contra la pérdida de un receptor de feromonas del OVN o del epitelio olfativo, lo que causaría una pérdida devastadora de detección de feromonas”.

Los estudios mostraron que el olor del lecho limpio también activaba algunas neuronas posteriores a las neuronas GnRH. “Esto sugiere que el ambiente del animal también podría influir en las neuronas GnRH, quizás indicando si el animal está en el ambiente óptimo para aparearse”, dijo Buck.

Al rastrear las conexiones entre las neuronas GnRH y las otras neuronas del cerebro, Boehm y sus colegas pronto encontraron que habían emprendido una tarea enorme para comprender estas conexiones. “Realmente nos impresionó lo que encontramos”, dijo Buck. “Encontramos que, aunque sólo hay cerca de ochocientas neuronas GnRH en los ratones, se conectan directamente con cerca de cincuenta mil otras neuronas. Y estas neuronas están en áreas del cerebro involucradas en una amplia gama de funciones -por ejemplo, el apetito, la alimentación, la recompensa, la excitación y la transmisión de información a áreas superiores del cerebro que controlan la función cognitiva-. No creo que nadie haya sospechado esta complejidad. Revela que las neuronas GnRH son integradores principales de información sobre el ambiente externo, así como del estado interno del animal”.

Los estudios también sugieren que las neuronas GnRH influyen en una amplia gama de funciones cerebrales, posiblemente coordinando esas funciones con el estado neuroendocrino para optimizar el éxito reproductivo, según indica Buck.

Casi todas las áreas conectadas con las neuronas GnRH eran idénticas en los cerebros de los ratones machos y hembras. Sin embargo, hubo algunas

diferencias reveladoras del sexo en el circuito, que ofrecen nuevas vías importantes para la investigación de las diferencias en la fisiología y el comportamiento reproductivo de machos y hembras, dijo Buck.

Aunque aún es pronto, los investigadores sospechan que los resultados en ratones podrían tener implicaciones para los seres humanos. “Como los seres humanos no poseen un sistema vomeronasal, muchos han especulado que no podrían detectar las feromonas”, dijo Buck. “Pero estos estudios indican claramente que el sistema olfativo principal, que los seres humanos sí tienen, es capaz de transmitir señales de feromonas. Por lo tanto, si hubiera feromonas humanas -aunque aún nadie ha identificado ninguna- probablemente transmitirían sus señales a través de la vía olfativa principal”.

Aunque los resultados se consideran un paso inicial hacia la exploración del circuito cerebral de GnRH relacionado con la reproducción, Buck reconoce que ya han aprendido mucho con sólo definir los circuitos. “Estos resultados ahora crean el marco para estudios en los cuales las neuronas de esos circuitos se puedan analizar para determinar los genes que expresan selectivamente. Entonces esos genes pueden ser utilizados -por ejemplo en estudios de knock-out de genes- para determinar qué papel desempeñan las neuronas en la reproducción y el comportamiento”, dijo Buck.

“La comprensión de la forma en la que el circuito nervioso del cerebro controla el comportamiento siempre ha sido una caja negra”, dijo. “Pienso que con estudios como éstos se va a progresar substancialmente en la comprensión de los circuitos nerviosos que subyacen al comportamiento”.