

Aporte para el conocimiento anatomo-funcional del órgano vomeronasal humano y su probable relación con la conducta socio-sexual¹

Mario Pedro Borgarelli

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año 16, Vol. 14, N° 1, septiembre de 2007, págs. 5 a 48.

Resumen

La anatomía y la fisiología del órgano vomeronasal humano y la acción de las feromonas en la conducta, tanto social como sexual en humanos, ha sido objeto de opiniones controvertidas en los últimos años.

El órgano vomeronasal es una estructura que está presente en casi todas las especies. Está presente en los humanos adultos y es la estructura donde se localizan los receptores que detectan las feromonas.

Las feromonas son sustancias químicas, que utilizan distintas especies para comunicarse entre sí, produciendo en el sujeto receptor una diversidad de conductas muy variadas.

Summary

The anatomy and physiology of the human vomeronasal organ and the action of pheromones in both social and sexual behavior in humans has been a controverted opinions subject in the last years.

The vomeronasal organ is a structure that is present in almost all species. It can be found in human adults and it is the structure where the receptors that detect pheromones are located.

Pheromones are chemical substances which are used by diverse species in order to communicate between themselves, thus producing in the receiver a very varied behaviors.

Introducción

Lo que se intentará delinear en este trabajo es establecer similitudes y diferencias acerca de las diversas investigaciones en el tema, tendientes a poder establecer si, fehacientemente, el órgano vomeronasal en el humano cumple o no alguna función y si ésta es comparable a la que cumple en otras especies.

Material y métodos

Se analizaron diferentes trabajos presentados por diversos autores. De los mismos, se realiza una exposición objetiva de manera que de su análisis puedan sacarse conclusiones valideras.

¹ Tesina presentada en la Maestría en Neuropsicofarmacología Clínica. Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Fundación Héctor A. Barceló. Director: Prof. Dr. Alberto Monchablón Espinoza. Tutora: Prof. Dra. Isabel Benítez

Desarrollo

La conducta sexual y social en los seres humanos depende de una gran variedad de factores y, a diferencia de lo que ocurre en los mamíferos inferiores, es independiente de los cambios hormonales.

La mujer puede copular en cualquier fase de su ciclo menstrual y la conducta maternal puede desarrollarse aún en ausencia de embarazo y parto.

Los seres humanos, como todos los animales, están dotados de un sistema olfatorio, sólo que actualmente se encuentra pobremente desarrollado.

Hasta el mismo Sigmund Freud hace referencia al sistema olfatorio diciendo que "...se trata de una modalidad sensorial que perdió su eficacia desde el momento que el hombre abandonó la posición cuadrúpeda y se irguió, de tal manera que la nariz dejó de estar en contacto con el suelo".

Antiguamente se pensaba que la comunicación olfatoria solamente podía ocurrir a nivel consciente y sólo cuando las moléculas olorosas alcanzaran un nivel de saturación.

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la comunicación olfatoria puede ocurrir también en el ámbito inconsciente, como cuando una madre identifica el olor de su hijo.

Los infantes pueden despertarse ante el olor de su madre y desde etapas muy tempranas de la vida (una semana, por ejemplo), pueden también ser capaces de distinguir entre el olor de su madre y el de una persona extraña.

Asimismo, una madre puede discriminar entre el olor de su hijo y otro que le es ajeno.

Estudios experimentales recientes han demostrado que un individuo puede detectar el olor de otro, ya sea éste hombre o mujer.

Se ha informado también, que los olores más fuertes y menos placenteros, correspon-

dían a los hombres, y los menos intensos y más placenteros a las mujeres.

En un trabajo publicado en la revista *Nature* en 1976, Russell⁷⁹⁻⁸⁰ reportó que el 75% de los sujetos que habían usado una camiseta todo el día, al final podían reconocerla a través del olor.

En este mismo estudio, los hombres informaron que el olor proveniente de las mujeres en etapa fértil, les era más atractivo que el proveniente de los hombres o mujeres fuera de esa etapa.

En un trabajo bastante reciente, Navarrete-Palacios⁶⁹⁻⁷⁰ y colaboradores en el año 2003, estudiaron un grupo de habitantes de la ciudad de México e informaron que las mujeres en su etapa reproductiva, entre los 15 y los 45 años, presentaban un menor umbral olfatorio al acetato de amilo durante la fase ovulatoria y mayor en la fase menstrual.

Es más, estos mismos autores y en el mismo estudio, informan de una correlación muy significativa entre el epitelio vaginal y el epitelio olfatorio, lo cual nos está diciendo que los cambios hormonales que presentan las mujeres a lo largo del ciclo menstrual, repercuten en los dos tipos de epitelios.

Por el contrario, los niños y los hombres no mostraron diferencias significativas entre ellos.

Estos resultados, permitieron concluir, que los seres humanos generan señales olfatorias desde sus propios cuerpos, y que son capaces de reconocer su propio olor.

Anatomía del órgano vomeronasal

Este órgano fue descrito por primera vez por el cirujano alemán Ruysch en 1703.

Jacobson 100 años más tarde, describió la presencia de esta estructura en otros mamíferos, pero no en el hombre. En 1891, Potiquet publicó la primera evidencia anatómica de su

existencia en humanos. Durante otros 100 años estos hallazgos permanecieron en el olvido e inclusive este detalle anatómico fue considerado como un vestigio de órgano, cuyas funciones se habían perdido en algún momento de la evolución.

Recién en 1991, García-Velasco³⁶⁻³⁷ y colaboradores, retomaron las investigaciones de Potiquet y mostraron que este órgano se desarrolla y crece durante la gestación y continúa presente en la vida adulta.

Desarrollo embriológico del órgano vomeronasal humano:

5ª semana

- 1) Aumentan de tamaño los procesos maxilares del primer arco branquial.
- 2) Cartílago de Meckel en los procesos mandibulares del primer arco branquial.
- 3) Cartílago de Reichert en el 2º arco branquial.
- 4) Se aprecian las fositas nasales.
- 5) Comienza el desarrollo del *órgano vomeronasal* que alcanza su máximo desarrollo entre la 12ª y la 14ª semanas.

11ª-12ª semanas

- 1) Fusión de todos los cartílagos que forman la base del cráneo dejando los orificios por los cuales van a pasar los pares craneales.
- 2) Osificación del ala mayor del esfenoides.
- 3) Inicio de la osificación endocondral de la base del cráneo de la siguiente manera:
 - a) Porción basal del hueso occipital.
 - b) Cuerpo del esfenoides (16ª semana).
 - c) Hueso etmoides (último trimestre)
- 4) Fusión de las 2 partes que constituyen el hueso occipital, el cartílago de la base con la escama del occipital.
- 5) Aparecen los 3 centros cartilagosos secundarios de la mandíbula: coronoideo, mentoniano y condíleo.
- 6) Comienza el crecimiento del maxilar.

13ª semana

Comienza a formarse la articulación temporomandibular (cámara inferior).

14ª semana

- 1) Formación del agujero incisivo.
- 2) Desaparición del órgano vomeronasal abriéndose hacia la mucosa nasal.

Para relacionar el olfato, ya sea central o accesorio, a la actividad reproductiva (entre otras), veamos qué sucede en diferentes especies durante la embriología del sistema olfatorio accesorio y el origen de neuronas generadoras de la hormona liberadora de gonadotropinas. En diferentes mamíferos, tales como el ratón, ratas, cobayo, primates no humanos e inclusive el hombre, se han realizado estudios para observar la ruta migratoria de las neuronas GnRH. En ratones, por métodos inmunohistoquímicos, las neuronas GnRH fueron encontradas, en el día 10-11 de la embriogénesis, en la placa olfativa medial, en el primordio del órgano vomeronasal. En estas estructuras encontramos también el nervio terminal y nervios vomeronasales. Sobre los días 13-14 del desarrollo embrionario, en la rata, se encuentran células inmunorreactivas migrando a partir del órgano vomeronasal, ascendiendo por el nervio terminal, alcanzando la superficie media de la vesícula prosencefálica. Para el día 17, el 62% de las neuronas GnRH se encuentran sobre el nervio terminal y esta población disminuye al 31% sobre el día 19 del desarrollo embrionario, en la citada región. Durante el proceso migratorio las células GnRH se hallan en el septum y llegando a su posición en el área preóptica en los días 16-17. La distribución de la población de neuronas GnRH-ir (Immunoreactive gonadotropin-releasing hormone) en el encéfalo adulto es similar en cabras y otras especies de rumiantes poliestríos estacionales. También aparece una homo-

logía entre la distribución de los cuerpos neuronales GnRH, en caprinos con otras especies no rumiantes como la rata, que localizan el mayor porcentaje de la población GnRH en la parte rostral del hipotálamo ocupando principalmente el área preóptica. Sin embargo, los datos disponibles para otras especies como hurones, monos y hombre, claramente difieren en la localización de las mismas neuronas, que se concentran en el hipotálamo mediobasal especialmente en el núcleo arcuato. Si bien pueden argumentarse múltiples factores que condicionan esta diferencia de localización, evidentemente el mayor desarrollo del sistema visual en carnívoros y primates, debe representar uno de los mayores cambios filogenéticos que influencia el desarrollo de nuevas estrategias reproductivas. Existe muy poca información sobre la migración de neuronas GnRH en rumiantes y menos aún en bovinos, especie en la que se desconocen hasta los detalles de localización y subtipos neuronales de la población GnRH en animales adultos. Esta línea de investigación plantea analizar cuali y cuantitativamente la población de neuronas GnRH en los distintos estadios embrionarios y en el animal adulto.

El órgano vomeronasal humano muestra algunas diferencias en su estructura cuando es comparado con el de otros mamíferos.

Algunos científicos han postulado que el órgano vomeronasal humano podría estar en un pequeño grupo de células nerviosas ubicado en el tabique divisor de los orificios nasales.

Si bien no tiene un grueso epitelio como el de otras especies, sí tiene algunas células que han sido descritas como *neuronas receptoras bipolares*.

La estructura y la localización que presentan pueden sugerir que el órgano vomeronasal humano puede ser estimulado por compues-

tos volátiles en vez de serlo por estímulos disueltos en el propio mucus.

No se han logrado identificar en el humano los bulbos olfatorios accesorios, a los cuales se proyectan normalmente los nervios del órgano vomeronasal en los mamíferos, lo cual lleva a preguntarse acerca de la verdadera función vomeronasal en los humanos.

El par de órganos vomeronasales están separados del órgano olfatorio central.

La cavidad vomeronasal (llamada también lumen), está parcialmente recubierta por un epitelio quimosensorial vomeronasal. Este epitelio contiene neuronas receptoras bipolares similares a las del epitelio del sistema olfatorio central. Si los axones de estas neuronas del órgano vomeronasal son cortados experimentalmente, las neuronas receptoras son reemplazadas por las stem cells. Este puede ser un reemplazo natural continuo de las neuronas receptoras como en el epitelio olfatorio central.

Cada órgano vomeronasal en los mamíferos consiste de un tubo alargado con una abertura sólo en su parte anterior por medio de un pasaje estrecho hacia el piso de la cavidad nasal (roedores y algunos primates) o hacia el canal nasopalatino (carnívoros, insectívoros). El canal nasopalatino conecta las cavidades nasal y oral para que el estímulo pueda alcanzar al órgano vomeronasal a través de la boca o nariz.

En la mayoría de los mamíferos, el acceso de los estímulos hacia los receptores está regulado autónomamente por un mecanismo de bomba vascular. La bomba consiste en grandes vasos sanguíneos que al contraerse por la acción vasomotora, expanden el lumen del órgano, atrayendo los estímulos a través del pasaje.

En el órgano vomeronasal humano, la abertura se encuentra más arriba, en el septo na-

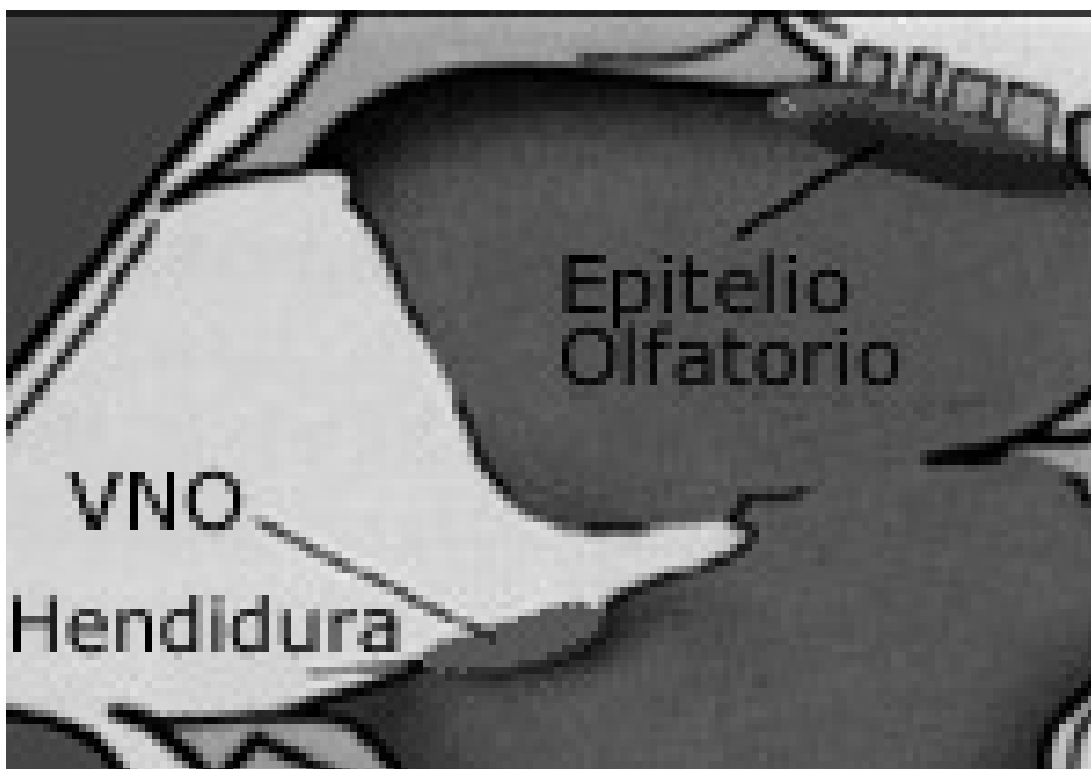
sal, que lo esperado comparado con otras especies. Además, el órgano vomeronasal humano no tiene la cápsula y grandes vasos sanguíneos característicos de otros mamíferos. El pasaje lleva a un lumen tubular sin un epitelio sensorial grueso. Hay algunas pocas células en el lumen que tienen similitudes con las neuronas receptoras del órgano vomeronasal de otras especies y que tienen la apariencia de neuronas bipolares.

Sin embargo, pareciera que carecen de axones. Todavía no se ha demostrado fehacientemente la existencia de conexiones efectivas desde el órgano vomeronasal hacia el cerebro. Se han encontrado fibras nerviosas que corren por debajo del epitelio pero estas podrían pertenecer al Nervus Terminalis. Además, el

bulbo olfatorio accesorio, que es la terminación normal de los axones de las neuronas receptoras, no se puede distinguir en el cerebro humano.

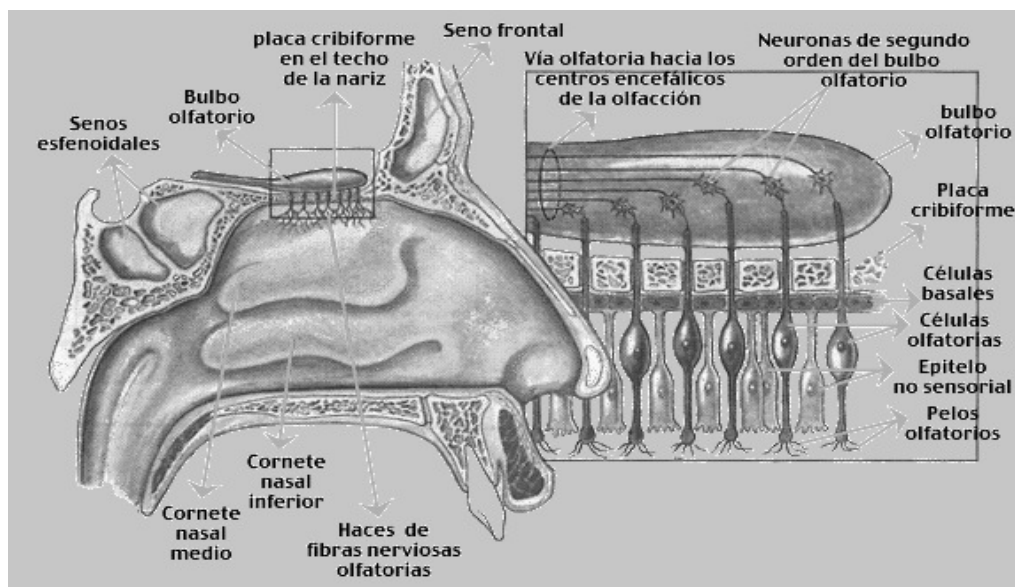
El sistema olfatorio accesorio está formado por células sensoriales presentes en el órgano vomeronasal de la nariz y sus conexiones en el cerebro, que reciben información sexual y social, en forma de feromonas, de otros organismos de la misma especie. Está separado del sistema olfatorio principal, que es el encargado del sentido del olfato.

El sistema olfatorio principal comprende las células sensoriales en la nariz y regiones del cerebro con las que están conectadas, que colectivamente se encargan del sentido del olfato.



Los órganos vomeronasales son sacos angostos, de sólo unos pocos milímetros de longitud. Se encuentran a ambos lados del tabique nasal, bastante lejos del epitelio olfatorio

Organización de los receptores del olfato en humanos



Estructura de la nariz y su relación con los receptores del olfato

La vía olfatoria principal está conformada por un conjunto de neuronas enlazadas que transportan las sensaciones olfatorias. La primera neurona es bipolar y está localizada en el techo de las fosas nasales, son las llamadas protoneuronas de SHULTZ. La prolongación periférica capta las sensaciones a nivel de la mucosa. Los axones de varias neuronas se reúnen para formar los filetes olfatorios (primer par craneal). Estos filetes atraviesan la lámina cribosa del hueso etmoides y penetran en el Bulbo olfatorio, donde hacen sinapsis con las dendritas de las segundas neuronas o Células Mitrals del Bulbo Olfatorio. Los axones de las Células Mitrals del Bulbo pueden seguir dos vías:

a) *Vía olfatoria consciente*: Los axones de las células Mitrals salen por la Estría Olfatoria Lateral del Bulbo y van al área Prepiriforme donde hacen sinapsis con otra neurona que

llega hasta el área Entorrinal, donde las impresiones olfatorias se hacen conscientes.

b) *Vía olfatoria refleja*: Cuando los axones de las células Mitrals no llegan a la corteza sino que van a los núcleos olfatorios subcorticales se ponen en marcha numerosos reflejos en relación con la olfacción. Distinguiamos dos vías reflejas:

1) *Vía refleja por la estría lateral*: los axones de las células mitrals van al Núcleo Olfatorio Anterior y después al Núcleo Olfatorio del Trígono, continúan por la Estría Olfatoria Lateral penetrando por el Lóbulo Temporal, hacen escala en el *Núcleo Amigdalino* del cual arranca la estría nerviosa terminal la cual pasa por el hipocampo y llega al área septal. Las fibras se dividen en:

- Unas que se dirigen al Núcleo Habenu-lar, que es la Estría Olfatoria Medial. De este núcleo parte el fascículo Retrorreflejo de Meynert (que llega al núcleo intercru-ral del Mesencéfalo), del cual salen fibras que se conec-

tan con núcleos vegetativos de los pares craneales.

· Otras fibras se dirigirían directamente hacia el Mesencéfalo y a la Médula Espinal. En este trayecto descendente van dando ramos a los núcleos motores de los pares craneales y a las astas anteriores de la Médula Espinal. Es el fascículo Olfatorio Basal.

2) *Vía refleja por la estría medial*: los axones de las células Mitrales que circulan por la Estría Medial llegan hasta el Área Septal y de ella parten fibras que a través de la Comisura Blanca anterior irán al Bulbo Olfatorio contralateral.

Fisiología del órgano vomeronasal

El primero que se planteó la función del órgano vomeronasal fue un anatomista danés, Ludwig Levin Jacobson, en 1811. La morfología del órgano ya se conocía, pero no su fisiología. En aquella época la fisiología era una ciencia muy marginal. Jacobson dijo que este órgano era una estructura sensorial muy especial que, quizás, tenía que ver con la percepción de olores singulares. Eso pasó más o menos desapercibido hasta que, ya al final del siglo XIX y principios del XX, Santiago Ramón y Cajal retomó el tema.

Ramón y Cajal describió la estructura del cerebro a la que llegan los axones de las células receptoras del órgano vomeronasal. Los receptores que tenemos en la nariz son unas células con una prolongación que va al exterior, donde se ponen en contacto con las sustancias odorantes, y otra prolongación que va a conformar el bulbo olfatorio, para continuar con la vía que irá hasta zonas específicas del encéfalo.

Los receptores del órgano vomeronasal terminan en el llamado *bulbo olfatorio accesorio*. Cajal no veía adecuado el “apellido” *accesorio*, ya que como dijo, era una estructura

muy definida y particular que probablemente tenía su fisiología propia.

Después de Cajal se realizaron estudios en vertebrados, pero no en mamíferos, y se llegó a describir la función del órgano vomeronasal en algunos reptiles, pero a nadie se le ocurrió continuar los estudios de Cajal en mamíferos hasta que el Dr. Orlando Mora, Profesor Titular de Fisiología de la Universidad Complutense de Madrid, en 1977, presenta en un Congreso Internacional de Fisiología en París, la primera comunicación en la que se hablaba del órgano vomeronasal como receptor de feromonas en mamíferos.

Se conoce el funcionamiento del órgano vomeronasal y se sabe que está muy desarrollado en casi todos los mamíferos excepto el ser humano y los monos de América del Sur y Central, también llamados Monos del Nuevo Mundo.

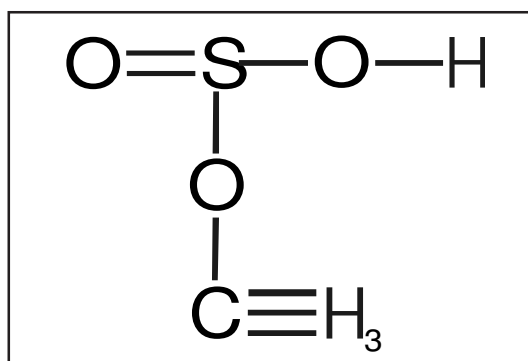
Desde un punto de vista químico muy general hay dos tipos de feromonas, volátiles y no volátiles. Las feromonas volátiles las perciben los animales mediante el olfato, y producen cambios en la conducta, mientras que las no volátiles las recibe el órgano vomeronasal y producen cambios en la fisiología. Hay dos teorías para explicar la percepción de feromonas no volátiles por animales que no tienen órgano vomeronasal o nervio de Jacobson: una dice que también las perciben por el olfato, mientras que la otra, plantea que la desaparición evolutiva del órgano vomeronasal dio lugar a que algunas de sus células receptoras se quedasen en el olfato. Esta segunda opción está apoyada por estudios llevados a cabo en EEUU en los que se describe un receptor olfatorio en el ser humano que se parece más al órgano vomeronasal que al resto de los receptores olfatorios.

Feromonas

En el año 1879, el naturalista francés Jean-Henri Fabre observó una extraña actividad entre polillas machos y hembras que se encontraban a distancia, por lo que sospecha que se trataba de una extraña atracción debida a algún tipo de olor que despedía la polilla hembra. Pero no pudo comprobarlo. Sin embargo, se adelantó casi 100 años: recién en 1959, después de 20 años de trabajo, el químico alemán Adolf Butenandt consiguió identificar un alcohol que era el vehículo del mensaje de atracción de la polilla del gusano de seda. Así nació el estudio de las feromonas.

El término feromona, proviene de las raíces griegas *pherein* que significa transferir y *hormone* excitar, y describe una clase de sustancias químicas que utilizan los animales para comunicarse entre sí y que producen en el sujeto receptor, conductas estereotipadas o respuestas endocrinas.

Las feromonas contienen componentes volátiles que parecen ser los responsables de la atracción sexual entre macho y hembra, y otro componente no volátil, que es responsable de la conducta de monta en el macho. El volátil se ha identificado como el dimetil sulfóxido o Bisulfito de Metilo [$\text{SO}_3\text{H}\cdot\text{CH}_3$] y el no volátil, es una proteína de 17 kDa denominada afrosidina.



Estructura química del Bisulfito de Metilo

Las primeras hormonas conocidas están presentes a nivel de los procariontes y son las que hoy se conocen como los productos ancestrales de las feromonas.

Hasta en las bacterias se ha encontrado evidencia de la presencia de feromonas que les sirven para el mantenimiento de la colonia, con funciones como las de promover el crecimiento, promover la división celular, lograr la detección de la presencia de alimentos y prevenir las condiciones adversas de supervivencia.

Recién a partir de los insectos, estas moléculas químicas evolucionan a la función de *atractores sexuales*.

Las feromonas comprenden una muy variada gama de sustancias como polipéptidos, esteroides y terpenos, que pueden vehiculizarse, ya sea en medio líquido o gaseoso.

Los terpenos son moléculas de lípidos insaponificables derivadas del isopreno que es el 2-metil-1,3-butadieno.

El mejor ejemplo de un efecto feromonal es la conducta de monta en el hámster desencadenada por la presencia de la secreción vaginal de la hembra. También lo es el aborto de la hembra al percibir el olor de un macho diferente a aquél con el que copuló, y que es lo que se conoce como *Efecto Bruce*, (1960). Poco después del final de la segunda guerra, cuando los laboratorios comenzaban a requerir de colonias de ratones para la investigación farmacéutica, Hilda Bruce¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰, investigadora de la Universidad de Cambridge, noto que las hembras en una reciente segunda preñez, al estar en contacto con machos de otra colonia, interrumpían las gestación y no volvían a quedar preñadas.

Poco después se descubrió que no era necesaria la presencia de los machos extraños, bastaba un poco de su orina o del material de su nido para interrumpir la gestación.

Los insectos sociales, como las hormigas, abejas y termitas, son una fuente particularmente rica de feromonas, las cuales usan para comunicarse sobre la comida, predadores y las relaciones sociales. También algunos anfibios, la mayoría de los reptiles y de los mamíferos tienen el órgano vomeronasal, que les permite captar las feromonas. En la mayoría de las especies que tienen órgano vomeronasal, éste está directamente relacionado con el hipotálamo, la parte del cerebro encargada de las réplicas primitivas al miedo, la comida y la respuesta sexual. El hipotálamo regula además la presión sanguínea, los latidos del corazón, la temperatura del cuerpo y otras funciones fisiológicas básicas.

En 1986 el grupo de la doctora Winnifred Cutler²⁶ diseña el primer protocolo experimental para demostrar la existencia de actividad en las feromonas humanas.

Mujeres expuestas durante tiempos prolongados, a uno o más de los componentes de las secreciones de las glándulas axilares de hombres, produjeron alteraciones importantes en sus ciclos menstruales, haciéndolos más regulares y reduciendo la proporción de ciclos de longitudes aberrantes.

Después de seis semanas de aplicarse las feromonas en la loción para después de afeitarse, los hombres informaron un incremento en la conducta sociosexual de las mujeres hacia ellos.

Si bien no se ha podido probar absolutamente, se piensa que algo sucede con la comunicación química entre humanos. En algunos casos parece haber una relación clara entre los olores y algunas respuestas humanas. La nariz podría tener otras maneras de detectar estas sutilezas químicas.

En el año 2000, el zoólogo Claus Wedekind dirigió una investigación en Suiza para estudiar si existía esta posible comunicación

química entre nuestro cerebro y sustancias externas.

Trabajando con ratones, descubrió que parecían preferir cruzarse con animales cuyos genes del sistema inmune (del llamado complejo mayor de histocompatibilidad) fueran diferentes a los propios. Mientras más diverso sea este grupo de genes entre los padres, mejor será el sistema inmune de sus descendientes.

Por otro lado, Wedekind reclutó a 44 hombres, quienes usaron la misma camiseta por dos noches seguidas, y se asearon con jabones y desodorantes sin aroma. Luego, Wedekind pidió a 49 mujeres que evaluaran el olor de las camisetas. Cada mujer olió siete camisetas: tres de hombres cuyo complejo mayor de histocompatibilidad fuera similar al de ellas, tres con un complejo mayor de histocompatibilidad diferente y una camiseta nueva, como sistema de control. Las mujeres declararon preferir el aroma de hombres con complejo mayor de histocompatibilidad diferente al de ellas. Por el contrario, las otras camisetas les recordaban a los olores de sus padres o hermanos. Esta investigación dejó como interrogante, el hecho de si las elecciones eran dirigidas por feromonas, por sustancias odoríferas habituales, o por ambas.

Las feromonas son mejor conocidas por su habilidad de atraer a miembros del sexo opuesto (algo comprobado en insectos y roedores). Pero los investigadores piensan que estas señales químicas también proveen a los animales con información acerca de identidades y disparan cambios hormonales que estimulan la ovulación y maduración sexual y hasta precipitan el aborto.

Lo que no está claro es si los humanos tienen feromonas que pueden desencadenar respuestas similares. La mayoría de los mamíferos puede detectar feromonas a través de su

sistema olfatorio como también a través del órgano vomeronasal. Un grupo de investigadores dice que tiene evidencia de que la nariz humana posee un órgano vomeronasal activo y puede secretar y detectar feromonas.

Otros investigadores son más cautelosos. Los humanos parecerían tener los restos de un órgano vomeronasal enterrados profundamente en la cavidad nasal, admiten. Pero los estudios no han encontrado receptores activos o vínculos desde esta estructura al cerebro. Aunque parece existir alguna forma de comunicación química entre humanos, no se sabe si están involucrados el órgano vomeronasal o las feromonas.

Los investigadores creen que los mamíferos tienen dos tipos de feromonas:

- Las feromonas *Primer*, que son las que causan un corrimiento en el sistema endocrino del animal que las recibe. Por ejemplo, las hembras jóvenes de ratón expuestas a las señales químicas de machos maduran más rápido.

- Las feromonas *Releaser*, que inducen patrones de conducta específicos. Una de estas es responsable de la "atracción sexual": los hamsters machos, por ejemplo, son atraídos por una secreción de las hembras antes de la ovulación.

Otras señales, que algunos investigadores llaman "feromonas de información", proveen información acerca de la identidad de un animal. No está claro si este tipo de comunicación química es feromonal por que sólo provee información pero no desencadena cambios químicos o de conducta en otros animales.

Parece claro, a decir de los investigadores, que las relaciones humanas están gobernadas por mucho más que señales químicas. Pero los científicos se han intrigado por la posibilidad de que parte de nuestro comportamiento

pueda estar sutilmente afectado por compuestos secretados por nuestros pares.

David Berliner¹⁰⁻¹¹⁻¹² y sus colegas de la Universidad de Utah tienen evidencia que, ellos dicen, prueba que los humanos tienen un órgano vomeronasal funcional. Han purificado varias feromonas potenciales en la transpiración y otras secreciones humanas. Una secreción, purificada de la piel del hombre, parecería afectar el estado de ánimo de la mujer. En un estudio, se aplicó la secreción o un placebo directamente al órgano vomeronasal de 40 mujeres. Las mujeres expuestas a la secreción demostraron una disminución de afecto negativo.

Los efectos sobre la inmunidad

Un descubrimiento intrigante en los humanos puede extender aquellos encontrados en los animales vinculando el sistema de feromonas y el sistema inmune. Las investigaciones animales demuestran que aun entre cepas de ratones endocriadas, los ratones individuales elegirán a otros sobre la base de que tengan diferentes genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, lo que determina la función inmune. Cuanto más diverso es el complejo mayor de histocompatibilidad, mejor preparado está el organismo para combatir las enfermedades. Estos resultados implican que los animales detectan de alguna manera la información acerca del complejo mayor de histocompatibilidad de los otros.

La genétista Carole Ober⁷¹ y sus colegas de la Universidad de Chicago, pueden tener evidencia de que existe un mismo tipo de selección de parejas en los humanos. Ella estudia a los Hutterites, un grupo religioso que ha vivido en aislamiento en Estados Unidos y Canadá desde 1870. Ober y sus colegas examinaron la composición genética de 411 parejas casadas.

Encontraron que un porcentaje menor al esperado seleccionó una pareja con genes del complejo mayor de histocompatibilidad similares al propio. Es más, las parejas raramente compartían un grupo de genes del sistema inmune, algo que los investigadores esperaban que ocurriera con más frecuencia en una población endogámica.

Parecería que en una cultura cerrada donde el riesgo de endocrianza es alto, la gente es capaz de discriminar entre individuos basándose en los genes del sistema inmune. Será difícil determinar si los Hutterites responden a algún tipo de feromona.

Por el momento, los investigadores con la mayor promesa de descubrir feromonas humanas son aquellos que examinan la sincronización de los ciclos menstruales que se dan entre mujeres que viven o trabajan juntas. La psicóloga Martha McClintock⁵⁹⁻⁶⁰ de la Universidad de Chicago recibió una mención como estudiante durante los años 70 por un experimento que probaba que las mujeres que conviven desarrollan ciclos menstruales sincronizados.

Al trabajar con ratas en busca de una señal química que podría estar detrás de este fenómeno, descubrió que la sincronización es un ejemplo especial de un sistema más complejo. Sus investigaciones ponen de manifiesto que, por lo menos en las ratas, se trata de dos feromonas: una acorta el ciclo reproductivo femenino, la otra lo alarga. La sincronización ocurre cuando las dos feromonas trabajan en forma conjunta para asegurarse de que todas las hembras de un grupo ovulan al mismo tiempo.

Pero la misma feromona puede actuar para inhibir la ovulación. En las ratas, por ejemplo, cuando una rata hembra termina de ovular secreta una feromona que suprime la ovulación de otras ratas hembras.

McClintock⁵⁹⁻⁶⁰ está estudiando si los cambios en el ciclo menstrual humano están controlados por un set de feromonas similar.

El órgano vomeronasal es el órgano receptor de un sistema sensorial que está involucrado en la comunicación química. Entre los mamíferos, las feromonas sexuales son casi siempre detectadas por el órgano vomeronasal. A los olores producidos por un individuo y detectados por otro de la misma especie se les llaman feromonas, siempre y cuando el proceso involucre una comunicación real y beneficie a ambos individuos.

Se piensa que los estímulos químicos (en especies no humanas) entran por la nariz y se disuelven en el mucus cuando la nariz húmeda hace contacto con la fuente de estímulos.

La constricción de grandes vasos sanguíneos dentro de la cápsula del órgano vomeronasal puede actuar como una bomba para atraer al mucus que contiene los estímulos hacia el lumen del órgano vomeronasal. Los nervios vasomotores autónomos que controlan la bomba penetran la cápsula del órgano vomeronasal por su parte posterior. Parecería que existe una bomba similar en todos los mamíferos. En algunas especies, como los gatos, el pasaje del órgano vomeronasal se abre al canal nasopalatino. Este canal conecta la nariz con la boca para que los estímulos también entren al órgano vomeronasal luego de que el animal haya lamido la fuente de estímulos.

En muchos casos, la comunicación del órgano vomeronasal involucra la detección de grandes moléculas no volátiles, y se requiere del contacto para la estimulación. En los hamsters, por ejemplo, una proteína llamada afrodisina podría ser la feromona femenina. Sin embargo, otras sustancias, incluyendo estímulos volátiles pueden estimular a los receptores neuronales del órgano vomeronasal.

La sensibilidad de las neuronas receptoras del órgano vomeronasal a las feromonas no ha sido estudiada extensivamente. Las publicaciones recientes indican que las neuronas vomeronasales del ratón son muy sensibles a bajas concentraciones de compuestos propuestos como feromonas en esta especie y sólo responden a otras sustancias a altas concentraciones. Este tipo de sensibilidad es característico de las neuronas receptoras de feromonas en los insectos.

Las neuronas receptoras del órgano vomeronasal tienen axones que dejan la cápsula del órgano vomeronasal en grupos y se extienden dorsalmente pasando por debajo de la mucosa olfatoria. Los axones del órgano vomeronasal transportan estas señales eléctricas al bulbo olfatorio accesorio. Éste procesa la información. Se encuentra dorsal y medial al bulbo olfatorio central, que procesa la información olfatoria central. Los bulbos olfatorios centrales reciben la información de grupos de axones olfatorios que provienen de las neuronas receptoras olfatorias en la mucosa olfatoria dentro de la cavidad nasal. La información del órgano vomeronasal, del bulbo olfatorio accesorio y la información olfatoria del bulbo olfatorio central es transportada en forma separada por axones de "segundo orden" hacia la amígdala. Desde allí el sistema del órgano vomeronasal se proyecta directamente al área preóptica y al hipotálamo; las áreas que están involucradas en la conducta reproductiva. Las proyecciones del sistema olfatorio central incluyen al hipotálamo, el tálamo y la corteza.

Como consecuencia de la remoción del órgano vomeronasal hay un serio cambio en la conducta reproductiva en los hamsters machos inexperimentados sexualmente. La remoción del órgano vomeronasal en las hembras rato-

nes lleva a un cambio en la conducta reproductiva y fisiología, incluyendo: la falla de estímulos de un macho a acelerar la pubertad en las hembras inmaduras, la falta de una influencia entre los ciclos menstruales de hembras adultas y la falla de un macho extraño a producir un aborto espontáneo en las hembras recién preñadas (efecto Bruce). En todos estos ejemplos de interacciones sensoriales/hormonales, el componente sensorial parece ser el estímulo del órgano vomeronasal. Debido a que la remoción del órgano vomeronasal también daña al Nervus Terminalis, hay una posibilidad de que algunos déficits atribuidos a la pérdida del órgano vomeronasal sean consecuencia de la falta de la función del Nervus Terminalis.

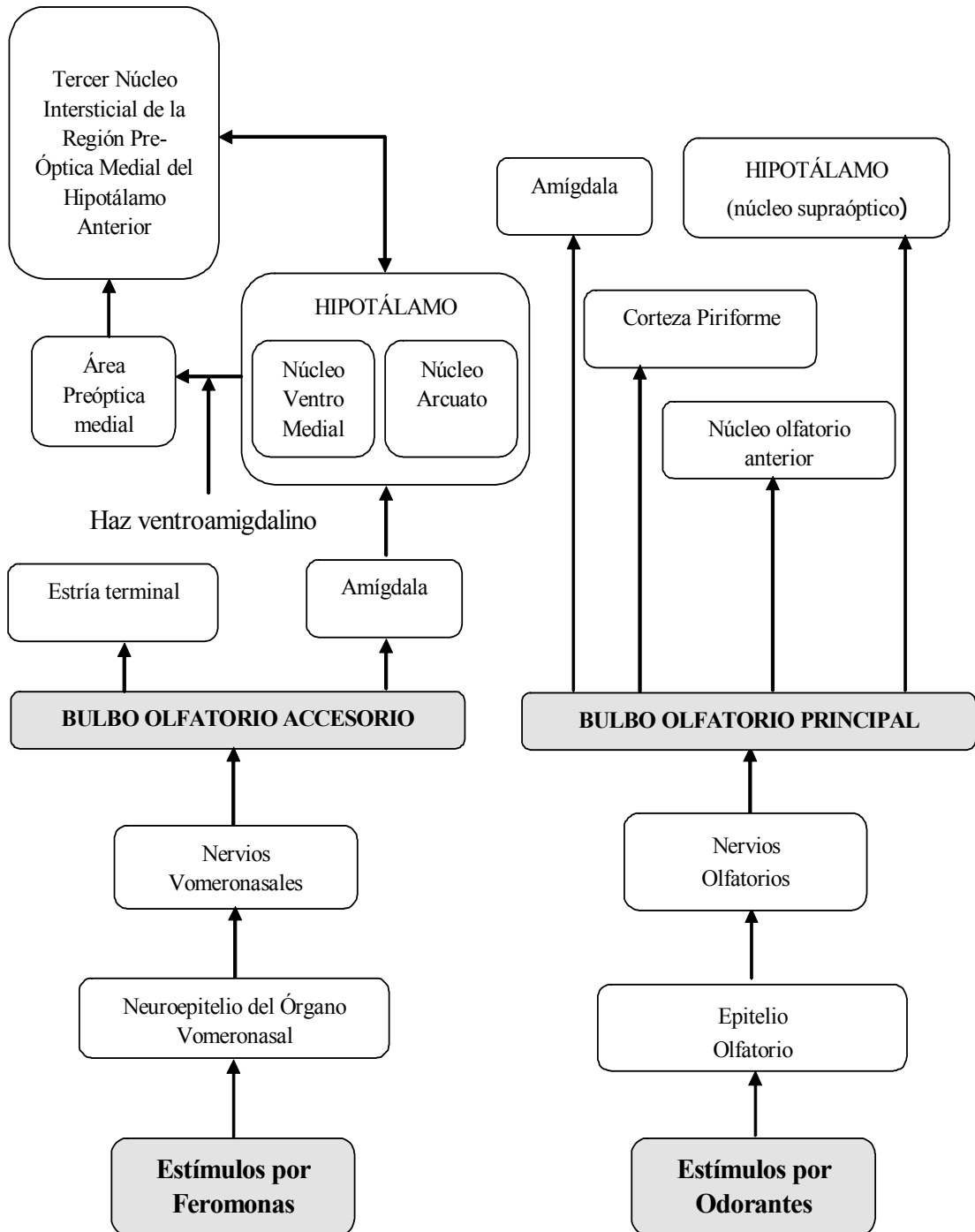
El Nervus Terminalis es un complejo de neuronas y fibras nerviosas que se extiende desde la cavidad nasal hasta el cerebro por el curso de los nervios vomeronasales. Pasa al bulbo olfatorio accesorio y entra en el cerebro frontal detrás de los bulbos olfatorios.

Sus componentes nasales son dañados cuando se remueve el órgano vomeronasal. Sin embargo, el daño específico al Nervus Terminalis sin daño al órgano vomeronasal produce sólo pequeños déficits en la conducta reproductiva. La respuesta hormonal a las feromonas no se ve afectada.

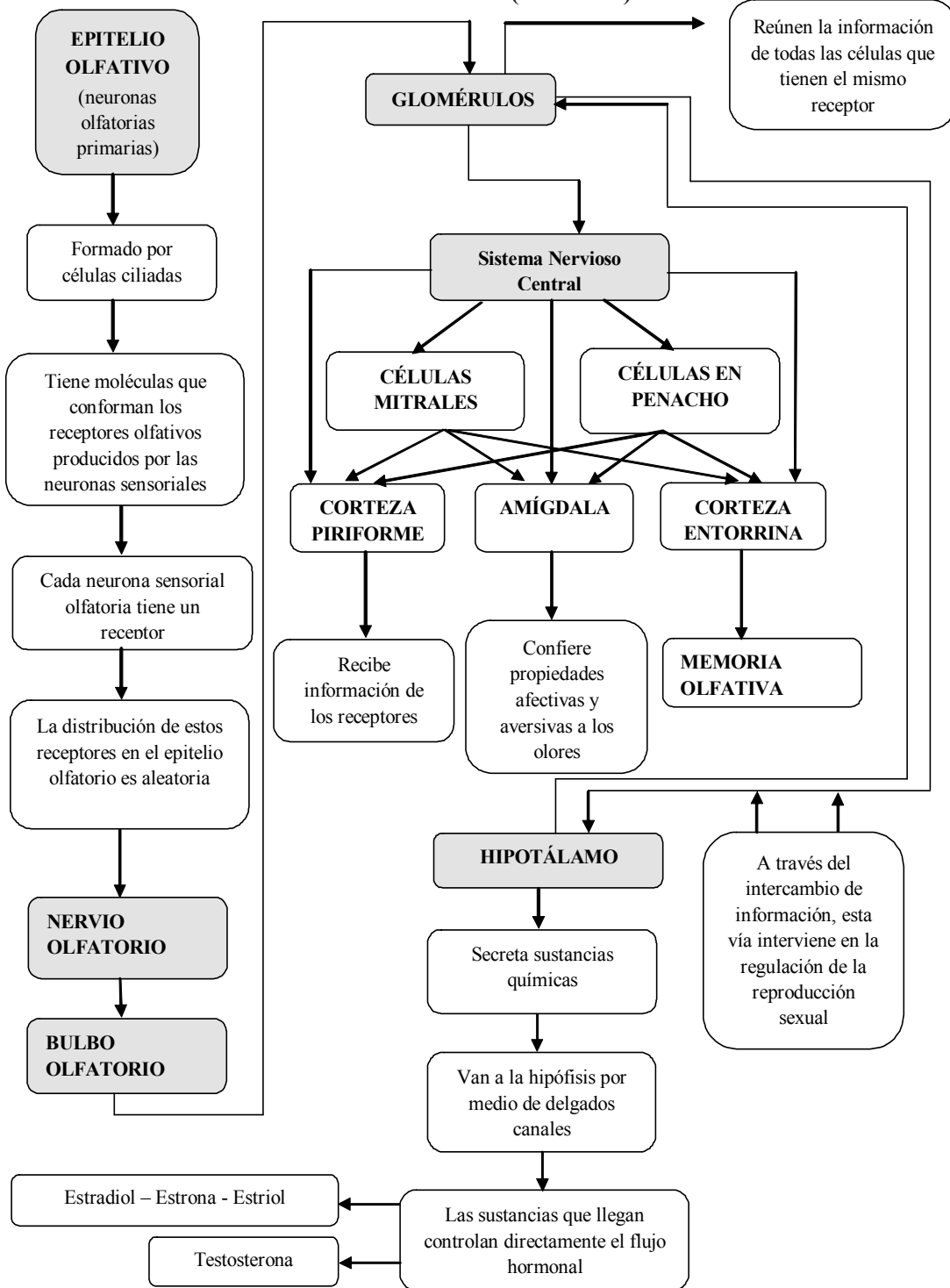
El órgano vomeronasal es un órgano quimiorreceptor y es fundamental para la comunicación química feromonal.

En los siguientes esquemas puede observarse esquemáticamente la diferencia entre las vías olfatorias principal y accesorias. Y a continuación, la vía olfatoria central con más detalle:

Comparación de ambas Vías Olfatorias



Vía Olfatoria Central (en detalle)



En la mayoría de los mamíferos, el olfato constituye la entrada principal al cerebro anterior, a pesar que la evolución de los primates al hombre a subordinado al olfato a la visión y al oído, incluso a la somestesis, especialmente cuando ésta se convirtió en algo vital para la habilidad manual.

La terminación principal de la vía olfatoria, que viene desde el bulbo olfatorio a través del haz olfatorio lateral, se da en la corteza piriforme, que es una corteza cerebral primitiva.

Desde esta corteza piriforme, se dan conexiones con muchas estructuras del sistema límbico.

Las distintas conductas, tanto sociales como sexuales, son representadas en los lóbulos órbito-frontales por información proveniente del hipotálamo, núcleos septales, hipocampo y amígdala.

Estas vías son procesadas por el tálamo dorso-medial antes de llegar a los lóbulos órbito-frontales.

Ninguna otra parte del neocórtex tiene una relación tan íntima con el hipotálamo. De esta manera, es posible modificar y darle sentido emocional a las percepciones conscientes derivadas de las entradas sensoriales (como el olfato, por ejemplo).

La comunicación química involucra tanto la producción como la recepción de las señales químicas. En los mamíferos, la percepción sensorial olfatoria está mediada anatómica y funcionalmente por dos distintos órganos sensoriales: el *epitelio olfatorio principal* y el *órgano vomeronasal*. De manera particular, se ha sugerido que las feromonas son detectadas a través del órgano vomeronasal. Este órgano contiene receptores acoplados a la familia de las proteínas G.

Cada receptor tiene 7 dominios transmembranarios, localizados sobre las microvellosi-

dades de neuronas olfativas sensoriales bipolares, las cuales permiten el análisis molecular de distintas feromonas volátiles y no volátiles. Los *receptores vomeronasales* activan la fosfolipasa, la cual a su vez genera 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3). Esto abre los canales de Ca²⁺ o Na⁺ lo cual promueve la *comunicación sináptica desde el axón de la neurona vomeronasal hasta el bulbo olfatorio accesorio*.

De estas experiencias en animales, se han detectado dos familias de receptores vomeronasales (V1R y V2R) los cuales están acoplados a la familia de las proteínas Gai2 y Gao, respectivamente. Los receptores V1Rs se localizan en la porción apical del órgano vomeronasal; mientras que los V2Rs se encuentran expresados en la porción basal de este órgano. Así, se ha sugerido que las señales semioquímicas de la hembra activan preferencialmente a los receptores V1R del ratón macho. (Más detalles en pág. 52 y siguientes).

Por otro lado, durante mucho tiempo se consideró inexistente el órgano vomeronasal en los humanos y aunque todavía existe incertidumbre de que este órgano en el humano detecte feromonas, es muy posible que ésa sea su función. Se han recabado evidencias que indican que el órgano vomeronasal está presente en la mayoría, si no es que en todos los humanos.

García-Velasco y Mondragón³⁶⁻³⁷ examinaron la mucosa olfativa de 1000 pacientes durante reconstrucciones quirúrgicas de la nariz y encontraron órganos vomeronasales en todos los casos. Igualmente, Moran⁶⁷ y colaboradores reportaron la presencia de residuos vomeronasales en 200 sujetos, hombres y mujeres de diferentes edades y razas.

El análisis ultraestructural del órgano vomeronasal realizado en fetos, cadáveres y en pacientes que se sometieron a cirugía plástica,

reveló la presencia de dos elementos receptores potenciales que posiblemente constituyen un sistema de detección feromonal en los humanos.

Finalmente, Bulger²² y colaboradores describieron dos genes humanos muy parecidos a los responsables de la síntesis de las proteínas receptoras del órgano vomeronasal de las ratas, el lugar donde se acoplan las feromonas. Asimismo, se ha demostrado que existen ciertos cambios de voltaje en las células del órgano vomeronasal humano, cuando al hombre se le somete a una feromona femenina y viceversa. Estos hallazgos permiten suponer la existencia de una posible vía funcional vomeronasal-hipófisis en adultos humanos y se ha sugerido que tal vez sea posible crear medicamentos que tengan un efecto directo sobre el órgano vomeronasal.

Las feromonas no sólo están presentes e influyen la vida de los roedores y otros animales, sino también al parecer la del hombre. Si bien, aún no existen muchas evidencias que indiquen que el órgano vomeronasal humano en realidad cumpla funciones fisiológicas importantes, su presencia en la cavidad nasal sugiere una actividad biológica. En la actualidad se conoce la ultraestructura de la mucosa olfativa y su excepcional morfología, la cual ha sido estudiada, incluso mediante microscopía electrónica. Sin embargo, cuando se realiza un balance de los conocimientos sobre la integración de la información olfativa en el sistema nervioso central aún resulta incompleto, pues aún es difícil relacionar los estudios moleculares y electrofisiológicos con el comportamiento. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones es importante reconocer que la fisiología de la olfacción ha sido un modelo para el estudio de los numerosos sistemas sensoriales. Además, la entrada olfatoria fue una de las primeras vías de acceso conocidas para el sistema límbico,

la base orgánica de nuestras emociones. (*"No hay nada en la mente que no haya pasado antes por los sentidos"* - Aristóteles).

Hoy en día se sabe que muchas de las estructuras que conforman el llamado *rinencéfalo* (la amígdala, el hipocampo, la corteza entorrinal y la corteza pericallosa), tienen funciones de integración multisensorial y no sólo la olfacción. No obstante, existen evidencias de que muchos comportamientos muy primitivos como la conducta sexual, la agresión, la furia y la huida están mediados por sustancias químicas odoríferas que necesariamente tienen su recepción en el sistema olfatorio para después ser procesadas por estructuras límbicas que modulan estos comportamientos.

Cabe mencionar que el sistema olfatorio tiene proyecciones importantes directas hacia el sistema límbico y pocas hacia la neocorteza, es decir, la comunicación olfativa existe, aún, cuando no nos damos cuenta, lo cual sugiere que una variedad de sustancias odoríferas pueden estar asociadas a muchos estados afectivos en todos los animales incluyendo al hombre.

Estos estudios explicarían en parte, por qué en la orina y en la piel del humano se han encontrado compuestos que podrían estar desempeñando un papel importante en la comunicación feromonal y en los estados afectivos. Un ejemplo claro lo constituyen algunas anomalías metabólicas que modifican el olor del cuerpo y de la orina. Esta alteración conocida como "síndrome del olor a pez", provoca un olor extremadamente aversivo y desagradable para los individuos que rodean al paciente, quienes los rechazan socialmente.

Muchas de éstas personas mueren, no por su alteración metabólica, sino por las reacciones psicosociales que el olor les provoca, al grado de que muchos de ellos han llegado al suicidio.

Asimismo, existen casos que demuestran cómo algunas patologías como la esquizofrenia y la depresión, principalmente la de tipo endógeno, están asociadas con una alteración conocida con el nombre de “síndrome delirante olfatorio”.

Corresponde a los denominados delirios de base corporal monosintomáticos o delirios de Munro. Y dentro de esta clasificación, a los delirios de desprendimiento de mal olor corporal o “Síndrome de referencia olfatorio”, donde el paciente tiene la creencia de que emite un hedor insoportable.

Las ideas delirantes y alucinaciones olfativas desagradables que experimentan estos pacientes se exacerban en situaciones sociales, las cuales son revertidas cuando se administran tratamientos combinados de fenotiazinas con antidepresivos tricíclicos como la imipramina. Se reconoce que ambos trastornos son biológicamente heterogéneos y se desconocen diversos aspectos de su fisiopatología; sin embargo, en ambos existen alteraciones que involucran a varios sistemas de neurotransmisión y estructuras límbicas, por lo que la esfera afectiva se encuentra gravemente alterada. Por último, a pesar de que la aromaterapia es cuestionada, la historia guarda una infinidad de anécdotas donde los olores tienen un papel importante. Es sabido desde los tiempos de los griegos, que Teofrasto, considerado como el primer aromaterapeuta, escribió un tratado de lo “relativo a los olores”, en el cual analizaba los efectos de los distintos aromas sobre el pensamiento, el sentimiento y la salud. Otro ejemplo es Jean-Baptiste Grenouille, el protagonista del libro “El perfume”, quien se obsesiona por lograr el aroma ideal que hechizará a la humanidad. Un relato que hace despertar las sensaciones olfativas más desagradables y agradables, sugestionando al lector; o el “Mundo Feliz” de Huxley, quien describe una at-

mósfera de aromas de bienestar y relajación para sus habitantes.

Feromonas y sexualidad

En Mayo del 2005, Ivanka Savic⁸²⁻⁸³⁻⁸⁴⁻⁸⁵ y colaboradores, del Departamento de Neurociencias del Karolinska University Hospital y del Centro de Problemas relacionados con el Género, del Karolinska Institute, Estocolmo, publicaron en la revista *Proceedings of the National Institute of Sciences*, EEUU, un artículo en el que demostraban que el cerebro del hombre homosexual reacciona, ante el olor de las presuntas feromonas sexuales, de forma diferente al cerebro del hombre heterosexual.

Luego, al cabo de un año, y en el número de Mayo del 2006 de la misma revista, Ivanka Savic presenta nuevos hallazgos en esta línea de investigación en los que demuestra que el cerebro de las mujeres lesbianas reacciona frente al olor de las feromonas sexuales de manera diferente que el cerebro de las mujeres heterosexuales.

Una feromona es cualquier sustancia química producida por un organismo vivo que transmite un mensaje a otros miembros de su misma especie. Hay feromonas de alarma, feromonas que marcan el camino a seguir y feromonas sexuales. Su función en los insectos ha sido muy bien estudiada. En los mamíferos y en los reptiles las feromonas son detectadas por el denominado órgano vomeronasal, que da origen al nervio de Jacobson o nervio vomeronasal, que se encuentra situado entre la nariz y la cavidad oral; desde allí la señal es transferida al hipotálamo, siguiendo el camino del nervio olfatorio accesorio.

La existencia de esta vía de transmisión hasta el hipotálamo había sido cuestionada en el ser humano, aunque recientes observacio-

nes sugieren que este tipo de transmisión química no puede ser descartada.

Dos son las presuntas feromonas sexuales humanas: la **AND** (masculina) y la **EST** (femenina). En unos experimentos previos realizados con estas feromonas (que forman parte del artículo publicado en el año 2005), Ivanka Savic pudo demostrar (utilizando la tecnología PET como escaner cerebral), que la AND (feromona masculina), que es un derivado químico de la testosterona, que se detecta en mucha mayor concentración en el sudor masculino que en el femenino, activa la parte anterior del hipotálamo cerebral en las mujeres heterosexuales, mientras que en el hombre heterosexual sólo activa la región cerebral relacionada con los olores ordinarios. (El hipotálamo es una región de la porción central del cerebro que controla (entre otras cosas) la conducta sexual, a través de la glándula pituitaria o hipófisis, que es la que gobierna, a modo de director de orquesta, el equilibrio hormonal del organismo).

Por otro lado, la EST (feromona femenina), una sustancia de tipo estrogénico que se encuentra en la orina de la mujer embarazada, activa el hipotálamo en los hombres heterosexuales y la región cerebral relacionada con los olores ordinarios en las mujeres heterosexuales.

En ese mismo trabajo del año 2005, que ha servido de base al trabajo recién publicado en el 2006, el grupo de Ivanka Savic pudo demostrar que los hombres homosexuales respondían a las dos feromonas de la misma manera que las mujeres heterosexuales, y de manera distinta a como sucede en los hombres heterosexuales, es decir: *la feromona masculina AND activa el hipotálamo en los hombres homosexuales, mientras que la feromona femenina EST sólo activa la región correspondiente a los olores ordinarios.*

En este segundo trabajo de investigación, Savic y sus colaboradores examinan en 12 mujeres lesbianas la respuesta cerebral ante las dos presuntas feromonas sexuales AND y EST, mediante la tecnología para el diagnóstico por imágenes funcionales conocida con las siglas PET (tomografía cerebral por emisión de positrones).

Los resultados han sido que el cerebro de las mujeres lesbianas responde de manera similar a las dos feromonas AND y EST, aunque de manera más parecida a lo que sucede en el hombre heterosexual que en la mujer heterosexual: Las mujeres lesbianas procesan la feromona masculina AND, como los hombres heterosexuales, en la región cerebral para los olores ordinarios, mientras que cuando detectan la feromona femenina EST comparten parcialmente la activación de la parte anterior del hipotálamo, tal como sucede en los hombres heterosexuales.

Estas diferencias en el comportamiento cerebral de hombres y mujeres homosexuales sugieren que la sexualidad femenina es muy diferente de la masculina. Es decir, que la analogía entre el hombre homosexual y la mujer lesbiana es imperfecta.

Sin embargo, Savic admite que son necesarios estudios con una población de lesbianas más amplia para confirmar los resultados.

Las diferencias de comportamiento social y sexual entre el hombre y mujer heterosexual o entre homosexuales tiene que ver con lo que se llama “dimorfismo sexual cerebral”.

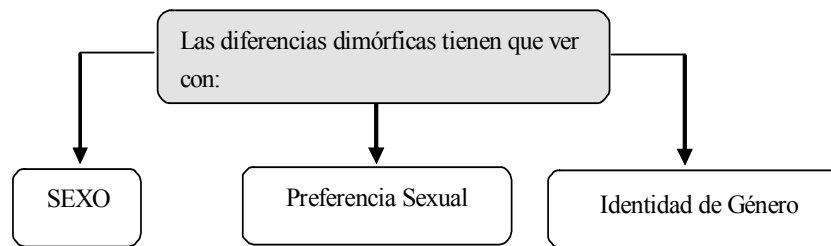
El dimorfismo sexual cerebral es la diferencia entre el macho y la hembra de una misma especie en su cerebro y las funciones que éste realiza.

Existen diferencias estructurales en circuitos cerebrales asociados con conductas sexuales. Algunas de estas diferencias dimórficas correlacionan con el sexo, la preferencia

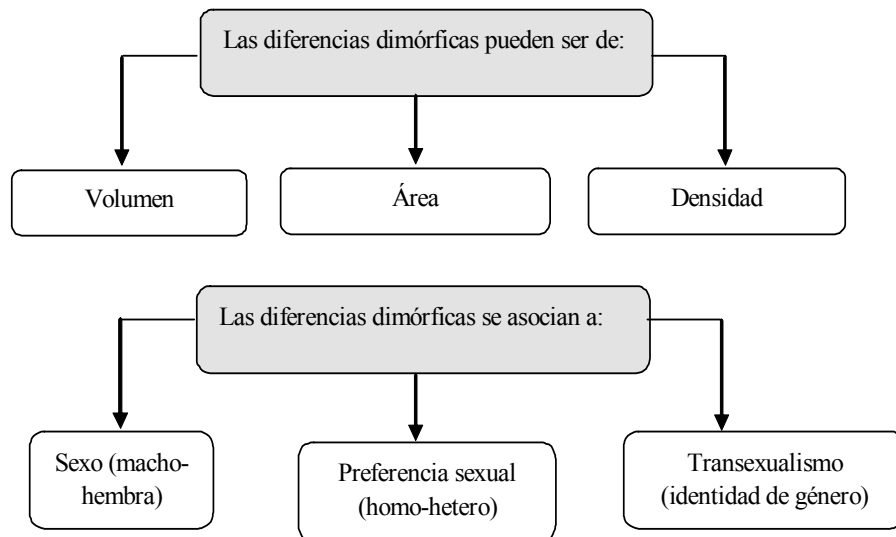
sexual, o la identidad de género. Se ha encontrado que el dimorfismo sexual en estos circuitos no es aparente hasta entrada la pubertad. Esto implica que ciertos factores postnatales juegan un rol importante en el estableci-

miento de la naturaleza dimórfica en los circuitos neurales que median las conductas sexuales.

Esquematizaré algunas de esas diferencias que hacen al dimorfismo:



El dimorfismo no se evidencia hasta la pubertad.

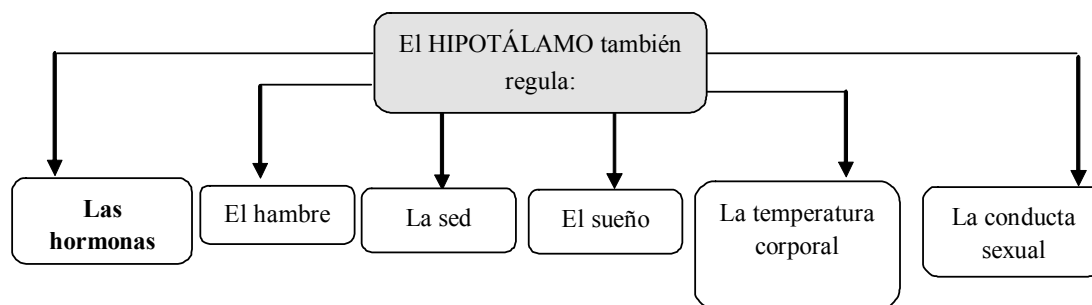


La mayoría de las regiones sexualmente dimórficas del cerebro pertenecen al *sistema límbico*.

Es un sistema porque sus núcleos están altamente interconectados entre sí.

La mayoría de los circuitos dimórficos del cerebro están íntimamente relacionados con el hipotálamo.

La mayor concentración de receptores de hormonas sexuales se encuentra en el hipotálamo.



El hipotálamo se divide en cuatro regiones y más de 25 núcleos.

Principales Núcleos dimórficos

En Hipotálamo:

- Área PreÓptica (APO)
- Núcleo VentroMedial (NVM)
- Núcleo SupraQuiasmático (NSQ)

Otros:

- En la Amígdala
- En la Stria Terminalis

El hipotálamo es la región ventral del diencefalo que rodea a la cavidad del tercer ventrículo. A este sector embrionariamente diencefálico se añade el área preóptica que es de origen telencefálico.

El hipotálamo está constituido por células neuroendocrinas, y representa el nexo entre el sistema nervioso central (neurotransmisores) y el sistema endocrino (hormonas).

El límite anterior del hipotálamo es un plano vertical que pasa por delante del quiasma óptico. El límite posterior está dado por un plano vertical que pasa inmediatamente por detrás de los cuerpos mamilares. El límite lateral del hipotálamo está representado por el plano imaginario o anteroposterior que pasa por fuera de los pilares anteriores del fórnix. Ventralmente está delimitado por una delgada pared en forma de embudo, el tuber cinereum, que se prolonga hacia abajo en el tallo hipofisiario y el proceso infundibular de la neurohi-

pófisis. Entre el infundíbulo y el tallo hipofisiario existe una pequeña zona abultada hacia abajo que se denomina eminencia media del tuber cinereum.

El hipotálamo puede dividirse en:

Hipotálamo anterior:

- Área preóptica medial y lateral
- Área hipotalámica anterior
- Núcleo supraóptico
- Núcleo paraventricular
- Núcleo supraquiasmático
- Núcleo parvocelular periventricular

Hipotálamo medio:

- Núcleo dorsomedial
- Núcleo ventromedial
- Núcleo infundibular o arcuato
- Área hipotalámica lateral
- Área hipotalámica dorsal

Hipotálamo posterior:

- Cuerpos mamilares
- Núcleo premamilar
- Núcleo intercalado
- Área hipotalámica posterior

Área PreÓptica

Antes llamada "Núcleo Sexual" Dimórfico del Área PreÓptica.

En los humanos se llama NIRPOMHA (Núcleo Intersticial de la Región Pre-Óptica Medial del Hipotálamo Anterior).

Se describieron 4 núcleos intersticiales de la Región Pre-Óptica Medial del Hipotálamo Anterior: el 1°, 2°, 3° y el 4°.

LeVay reporta dimorfismo en el 3º respecto de la preferencia sexual. Nota mayor tamaño en el de los hombres y lesbianas respecto de las mujeres y los gays.

Swaab y Hoffman, en 1988, también reportan dimorfismo en el primer núcleo Intersticial de la Región Pre-Óptica Medial del Hipotálamo Anterior. Describen que en el adulto, los hombres poseen dos veces más células que las mujeres en este núcleo.

Núcleo VentroMedial

Facilita la conducta sexual en las hembras (lordosis).

El número de sinapsis en la hembra varía según el momento del ciclo.

Se nota una mayor densidad sináptica en los hombres.

Núcleo SupraQuiasmático

Regula los ritmos circadianos.

Es esférico en los varones y alargado en las mujeres.

El número de células y volumen de este núcleo es del doble en mujeres que en hombres.

Amígdala medial

Tiene 4 subdivisiones:

1) anteroventral → tiene mayor volumen y número de células en el hombre.

2) Anterodorsal.

3) Posterodorsal

4) Posteroventral

Stria Terminalis

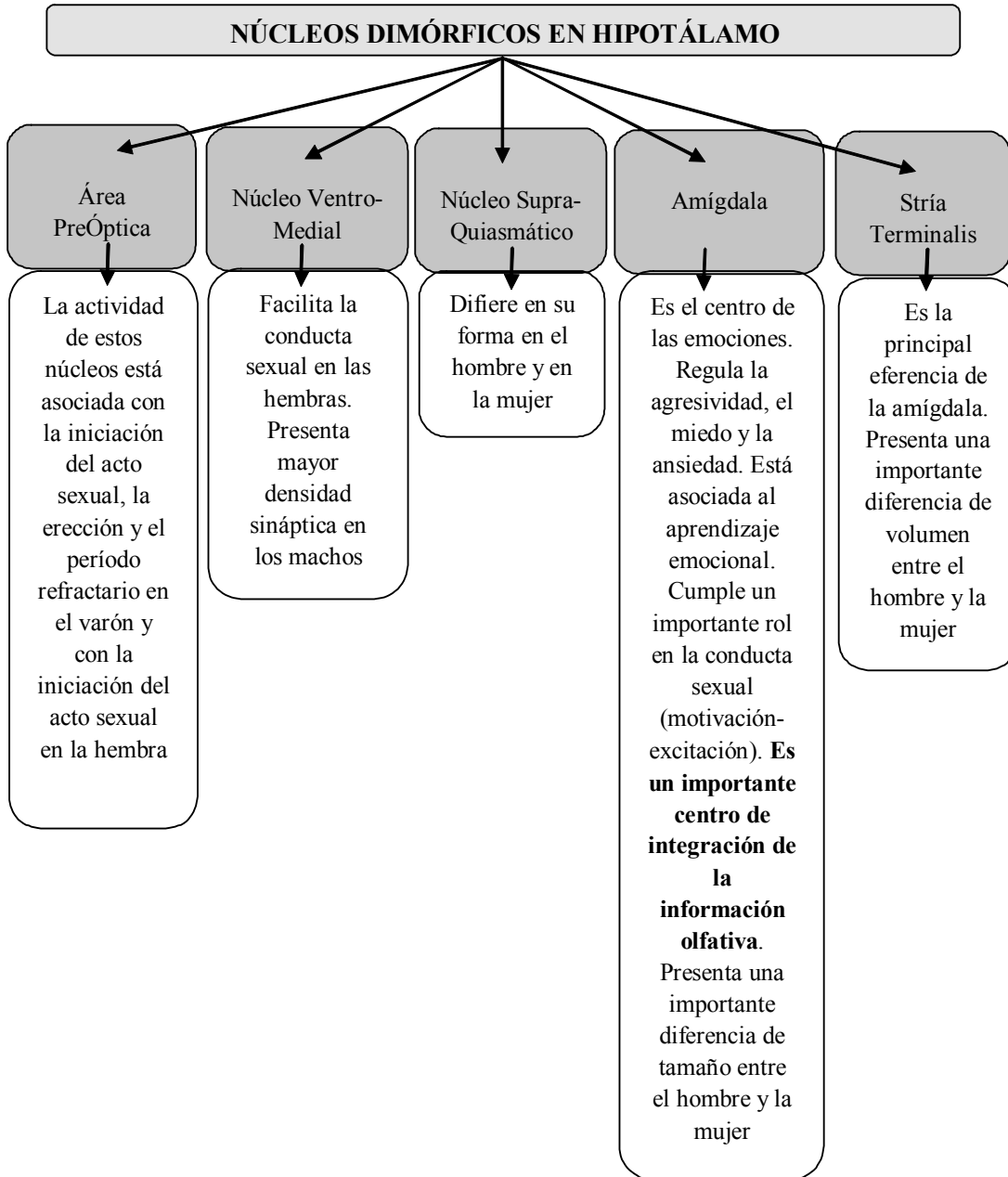
Es la principal conexión eferente de la amígdala.

Más abajo se encuentran esquematizadas en una tabla las principales diferencias que hacen al dimorfismo en los distintos núcleos del hipotálamo y en otras estructuras.

Principales diferencias que hacen al dimorfismo

	HOMBRES	MUJERES
3 NIRPOMHA	Es 2,5 veces más grande	
	Tiene más células sensibles a los andrógenos que cualquier otra parte del cerebro	
	Es más pequeño en los homosexuales varones	
1 NIRPOMHA	Doble cantidad de células	
Núcleo VentroMedial	> Densidad sináptica	
Núcleo Supraquiasmático	Esférico	Alargado
	Mitad del número de células	
	Mitad de volumen	
Núcleo Paraventricular		> Tamaño
Amígdala Medial	85 % > volumen (PD y PV)	
	> Volumen (AV)	
	> Número de células (AV)	
	Actividad del NO = 60 %	Actividad del NO = 100 %
Stria Terminalis	Porción basal 97 % más grande	
Área Preóptica	> Desarrollo dendrítico	
Cuerpo Calloso		> Tamaño
Comisura Anterior		> Tamaño

En el esquema de la página siguiente puede observarse un resumen del dimorfismo sexual en los distintos núcleos:



El nervio vomeronasal nace en el órgano vomeronasal, atraviesa la lámina cribiforme y llega a una zona especial del bulbo olfatorio llamado: "bulbo olfatorio accesorio". El bulbo olfatorio accesorio está relacionado y conectado con:

- 1) Área pre-óptica
- 2) Región de la amígdala
- 3) Hipocampo.

El órgano vomeronasal, se atrofia luego de los seis meses de vida intrauterina y tiene relación con la maduración de ciertas estructuras cerebrales.

El área pre-óptica, tiene injerencia en la regulación de la conducta sexual, y la región de la amígdala, con la regulación de la conducta.

El Hipocampo, tiene el máximo desarrollo de la escala zoológica. Cumple un papel importantísimo en el aprendizaje y en la memoria. A través del fórnix se conecta con la región pre-óptica (conducta sexual), y con la región septal, que tiene funciones alimentarias, reproductivas y de ingesta de agua.

Nervios olfatorio, trigémino y terminal, forman una intrincada red íntimamente relacionada, que llega al bulbo olfatorio, el cual, cumple funciones olfatorias y activadoras inespecíficas del cerebro.

Estudios en humanos, realizados con la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET), han demostrado activación de estructuras como el hipotálamo, la amígdala y el giro del cíngulo, cuando se estimula el órgano vomeronasal. Por lo tanto, estos hallazgos apoyan aún más el papel funcional del órgano vomeronasal en seres humanos.

Las feromonas, como se mencionó antes, pueden contener o no componentes volátiles.

En algunos casos el componente volátil es necesario para activar al receptor, mientras que el componente no volátil, se supone que po-

dría servir como acarreador de los componentes químicos que tendrán la acción feromonal. O tal vez, este componente podría tener el efecto feromonal.

La existencia de feromonas humanas ha sido objeto de muchas controversias. La primera confirmación de su existencia, fue la observación de que las mujeres que viven juntas, presentan una sincronización de sus ciclos menstruales; es decir, todas ellas detectan y liberan feromonas, localizadas fundamentalmente en las glándulas sudoríparas axilares y en las secreciones urinarias.

Las feromonas, al activar al órgano vomeronasal, modulan la liberación de gonadotropinas y aparecen efectos autonómicos como son: disminución de la respiración, la disminución de las hormonas luteinizantes y foliculo estimulantes, aumento de la frecuencia cardiaca y el incremento de las ondas alfa.

En el ser humano las feromonas se encuentran en la secreción de las glándulas axilares y en la superficie dérmica. La aplicación de extractos de glándulas axilares en el labio superior de las mujeres, produce la sincronización de los ciclos menstruales del donador con el sujeto receptor. Si los extractos son de glándulas axilares de los hombres, las mujeres hacen más regulares sus ciclos. En 1998, Stern y McClintock⁹²⁻⁹³, informaron de cambios en la duración de los ciclos menstruales al usar esos extractos.

Cuando las mujeres son sometidas a extractos axilares de personas de su mismo sexo que estuvieran en fase folicular, se aprecia un acortamiento de los ciclos y aceleración de la liberación preovulatoria de hormona luteinizante. En contraste, si los extractos provienen de mujeres en fase ovulatoria, se produce alargamiento del ciclo menstrual y retraso en la liberación de hormona luteinizante.

El grupo de Monti-Block⁶²⁻⁶³⁻⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁶⁶ (1998), informó sobre los cambios autonómicos provocados por la aplicación de comeferinas (androstadienone) a un grupo de 135 sujetos de ambos sexos. Con un periodo de latencia de 340 a 600 milisegundos después de la aplicación de la feromona, se registraron: incremento en la frecuencia cardiaca y el tono parasimpático (evaluado por la presencia de una arritmia sinusal), bradipnea y cambios en la actividad electrodérmica. Estos resultados sugieren que la información quimiosensorial procesada en el órgano vomeronasal, es transmitida al sistema nervioso autonómico a través de vías polisinápticas. Esto se deduce por la duración de las latencias que se requirieron para que se realizara esa transmisión.

Este mismo grupo y dos años más tarde Berliner y col. (1996), informaron que las feromonas son capaces de inducir un incremento significativo en el ritmo alfa cortical, en las áreas temporoparietales.

Según la doctora Martins, aún hay que «comprender de qué modo los mecanismos biológicos responsables de la producción del olor corporal difieren en estos grupos definidos por género y preferencia sexual».

Las feromonas son unos compuestos químicos denominados esteroides, que modulan la sexualidad de la mayoría de los seres de la escala animal, tanto invertebrados como vertebrados.

Hasta hace poco se creía que no significaban prácticamente nada para el ser humano y que su receptor, el órgano vomeronasal, era un vestigio inservible y sin aparente conexión con el cerebro.

Pero investigaciones recientes sugieren que tanto los compuestos químicos como las dos diminutas fosas situadas sobre el tabique nasal que los captan, son mucho más activos y funcionales en los humanos de lo que se creía.

A finales de la década de 1980, expertos norteamericanos de la Universidad de Utah, en Salt Lake City, demostraron mediante técnicas de microelectrodos que existían ciertos cambios de voltaje en las células del órgano vomeronasal humano.

Estos cambios de voltaje eran más acusados cuando al varón se le sometía a una feromona femenina y viceversa. Esto sugiere que este compuesto químico altera la respuesta de los sexos.

En 1976, investigadores del Instituto de Cáncer Sloan Kettering de Nueva York observaron que los ratones preferían aparearse con hembras que tuvieran un conjunto de proteínas denominadas complejo mayor de histocompatibilidad, las cuales son vitales para el sistema inmunológico. Los roedores machos fueron capaces de oler literalmente el complejo mayor de histocompatibilidad en las hembras y elegir su pareja en consecuencia.

Parece que los seres humanos no son una excepción. En 1995, Claus Wedekind y sus colegas de la Universidad de Bern, pidieron a las estudiantes que oliesen camisetas sin lavar de hombres desconocidos y que las clasificaran según lo placentero que les resultaran los olores.

Los resultados por estadística mostraron que las mujeres encontraban más agradable el olor de hombres con complejo mayor de histocompatibilidad diferente al suyo. Lo curioso es que si las mujeres estaban tomando la píldora preferían el olor del mismo complejo mayor de histocompatibilidad que el suyo.

Otras investigaciones sugieren que aunque los hombres no sean conscientes de que una mujer esté ovulando, responden con un incremento de testosterona.

Lo ha comprobado la doctora Astrid Jutte, una investigadora del Instituto Ludwigg Boltzmann de Viena, Austria, que estudió a un

centenar de hombres, divididos en 4 grupos. A tres de los grupos se les pidió que inhalaran uno de los ácidos grasos presentes en las secreciones vaginales durante las distintas etapas del ciclo menstrual. Una muestra correspondía a la ovulación, otra a la menstruación y la tercera a otro momento diferente en el ciclo. El cuarto grupo inhaló vapor de agua.

La doctora Jutte encontró que los niveles de testosterona en la saliva de los hombres expuestos al olor de la ovulación aumentó el doble, mientras que los niveles de los que olieron vapor de agua se redujeron a la mitad y los de los otros dos grupos aumentaron ligeramente.

Para algunos científicos estos trabajos sugieren que las feromonas y el órgano vomeronasal juegan un papel activo en la sexualidad humana.

El síndrome de Kallmann es una enfermedad humana que se caracteriza por la falta total de olfato (anosmia) y un subdesarrollo del aparato reproductor. La anosmia es debida a la ausencia de conexiones nerviosas entre la nariz y el cerebro, mientras que la alteración del aparato reproductor se debe a una insuficiente secreción de la hormona GnRH que coordina la correcta formación de dicho sistema y que se sintetiza en el hipotálamo.

El síndrome de Kallmann tiene cabida en este trabajo porque se ha descubierto que las neuronas del hipotálamo que sintetizan GnRH se originan en la mucosa nasal y migran posteriormente al hipotálamo a través de la vía olfatoria.

Estos datos dan consistencia al descubrimiento de Wilhelm Fleiss, que impregnando con cocaína ciertas zonas de la mucosa nasal solucionaba problemas relacionados con el aparato genital femenino como por ejemplo alteraciones menstruales. En una visión quizás simplista pero atractiva desde la terapia

neural: una irritación a nivel del eje hipotálamo-gonadal responsable de alteraciones a nivel genital, puede ser eliminada por el estímulo de la cocaína (molécula base de los anestésicos locales como la procaína) en una vía nerviosa que va directa al origen del problema. El sistema nervioso, librado de este foco irritativo sería capaz de solucionar el problema.

Los estímulos internos, provenientes del organismo, y los externos, procedentes del medio que nos rodea y que el individuo capta a través de los sentidos, desencadenan la atracción sexual en el ser humano, que a diferencia de como ocurre entre los animales depende más de los impulsos externos que de los internos.

En el proceso de selección participan una serie de agentes psicológicos, sociales y biológicos como la necesidad de reproducirse y los mensajes químicos que el individuo transmite. Estos últimos desatan señales eléctricas, las cuales al llegar al cerebro provocan reacciones que determinan a quién elegir para formar pareja. Interviene el sentido de la vista, el olfato, el tacto, el oído, o sea, un conjunto de estímulos sensoriales que operan en el hombre y también en los animales.

Otros signos verbales y extraverbales determinan el proceso de acercamiento, el cual estará condicionado igualmente por el lenguaje, vehículo de todo el mundo interior que llevamos dentro y deseamos compartir. Una persona puede atraernos sexualmente, pero si al comunicarnos con ella descubrimos que no satisface nuestras expectativas, la ilusión inicial se desvanece y experimentamos el desencanto.

Sobre todo este complejo engranaje que opera dentro del cerebro, se insertan, además de lo biológico, las relaciones personales, los patrones sociales y la familia. La persona nace,

recibe influencias y empieza a conformar sus preferencias.

En el deseo sexual, intervienen desde neurotransmisores que cambian la actividad del cerebro hasta hormonas como la testosterona, los estrógenos y otras como la ocitocina, que se reparten por el cuerpo, provocando la excitación. Esta última ha sido relacionada con el establecimiento de vínculos afectivos intensos dentro de la pareja (por lo que se la denomina la hormona del 'apego') y la llegada del orgasmo, pero para que así sea es necesaria la conjunción de estímulos externos.

Entre los componentes que guían el juego de la atracción e intervienen en la búsqueda de pareja sexual están las llamadas feromonas, compuestos químicos que emitimos al exterior, al igual que los animales, y fueron descubiertos en el ser humano, en 1986, por la doctora Winnifred Cutler²⁶, del Instituto Ateniá, de Filadelfia.

Aunque hasta hace poco tiempo se creía que no significaban prácticamente nada para las personas, estas sustancias volátiles modulan la sexualidad de la mayoría de los seres de la escala animal, tanto invertebrados como vertebrados. Recientes investigaciones sugieren que ellas y su órgano receptor, el vomeronasal, son mucho más importantes de lo que se pensaba.

La tarea principal de las feromonas es excitar al sexo opuesto. Estas sustancias se originan involuntariamente en la piel, las axilas, la saliva, las zonas genitales y son capaces, incluso, de sincronizar la ovulación femenina. En un documental sobre el tema emitido por Discovery Channel, el neuroendocrinólogo Live Jennings White, de la Universidad de Nueva York, dijo que se ha evidenciado un aumento del deseo sexual en parejas a las que se les administra feromonas.

Investigaciones realizadas en la Universidad de Utah demostraron, por otra parte, la existencia de ciertos cambios de "voltaje" en las células del órgano vomeronasal humano cuando un varón detecta o capta una feromona femenina o a la inversa. Se observaron cambios en el ritmo cardiaco y en las ondas cerebrales, típicos de situaciones de relajamiento y tranquilidad, cuando colocaron mínimas cantidades de feromonas en el órgano vomeronasal de voluntarios.

Según destaca James V. Kohl⁴⁷ en el libro *The scent of Eros*, "los olores y las feromonas en los humanos pueden también acelerar la pubertad, e influir en la orientación sexual; en la frecuencia con que tenemos relaciones sexuales y con quién, e intervienen en el desarrollo del cerebro, en nuestros recuerdos y en el aprendizaje".

El análisis de cada uno de estos elementos ha permitido avanzar en el estudio de la atracción humana, pero hasta el momento no hay nada concluyente. La inmensa cantidad de datos que se procesan cuando dos personas se encuentran complejiza la comprensión del fenómeno, que ocurre en el subconsciente, generalmente de forma instantánea, y parte de una serie de criterios ya establecidos.

Con respecto a que las feromonas pueden acelerar la pubertad, investigaciones hechas en el estado de Pensilvania, muestran que las señales químicas del padre pueden retardar la llegada de la madurez sexual de sus hijas, como parte de una estrategia evolutiva para impedir la endogamia, según una investigación reciente. En ausencia de estas señales químicas inhibitorias que el padre biológico envía a sus hijas, las muchachas tienden a madurar sexualmente antes.

El efecto de señales químicas sobre la madurez sexual es común en el mundo animal.

Si se quita al padre biológico de las familias de roedores, las crías hembras suelen madurar más rápido.

Recientemente, un grupo de expertos descubrió un gen de receptor de feromonas poco conocido en el sistema olfatorio humano, vinculando el papel de las feromonas con la menarca.

Ahora, en un nuevo estudio, un grupo de investigadores, que incluyó a Robert Matchock (profesor de psicología en la Universidad Estatal de Pensilvania) y a Elizabeth Susman (profesora de salud bioconductual en la misma universidad), reunió datos de 1.938 alumnas de la universidad para explorar el eslabón entre el ambiente social de las chicas y su madurez sexual. Estos datos incluyeron información sobre factores como el tamaño de la familia de las jóvenes, el entorno social, y cuánto tiempo había estado ausente el padre.

«Nuestros resultados indican que las muchachas sin su padre maduraron aproximadamente tres meses antes que las muchachas cuyo padre estaba presente», explica Matchock.

Los datos parecen sugerir una relación entre la duración de la ausencia del padre y la edad en la que ocurre la menarca; cuanto más temprana la ausencia, más temprana la menarca.

Los resultados del estudio sugieren además que la presencia de hermanastros y de medio hermanos también contribuía a la menarca más temprana. Las muchachas que viven en un entorno urbano tenían asimismo la menarca más temprana comparadas con las de un entorno rural, incluso cuando los padres estaban presentes en ambos grupos, y poseyendo niveles similares de educación.

Matchock especula con que los ambientes urbanos proporcionan oportunidades mayores de alejarse de las feromonas inhibitorias de los padres, y de encontrar feromonas atrayentes

de miembros del sexo opuesto sin parentesco biológico cercano.

Es posible que un entorno urbano estimulante pueda anular las señales supresoras de los padres.

Según los investigadores, el estudio explica cómo las señales basadas en feromonas modulan la madurez sexual, refuerzan el apareamiento e impiden la endogamia.

Evitar la endogamia es tan crucial para garantizar que se diseminen genes saludables, que las estrategias antiendogámicas, como el uso de feromonas, se han conservado en las especies.

La idea de que los seres humanos producen compuestos químicos que actúan como feromonas, ha despertado el interés pero también la controversia entre toda la comunidad científica.

Ya en 1878, Broca estuvo entre los científicos dedicados al estudio del sistema olfatorio en los seres humanos, y escribió acerca de la importancia de los olores durante su comportamiento sexual.

De hecho, según describieron Harrington y Rosario⁴¹ en 1992, aún persiste la idea de que entre las razas negras hay mayor sensibilidad olfatoria debido a que poseen olores corporales más fuertes.

De acuerdo con Freud, se han reprimido los olores corporales en la comunicación entre los seres humanos, como parte de un proceso normal de evolución intelectual.

Además, Freud sugirió que cuando esta represión olfatoria está ausente, se presentan problemas psicológicos, como la perversión sexual.

Desde hace unos años, están surgiendo trabajos (Stern y McClintock⁹³ en 1998 y Monti-Block⁶³ y col. en 1998) que pretenden mostrar la funcionalidad del sistema olfatorio para detectar las feromonas como atrayentes sexuales.

les y como reguladoras de los procesos reproductivos. Stern y McClintock mostraron que en las mujeres había un adelanto de la secreción preovulatoria de gonadotrofinas cuando fueron expuestas a componentes químicos inodoros provenientes de glándulas axilares de otras mujeres que se encontraban en la fase folicular tardía.

Contrariamente, cuando los componentes procedieron de la fase ovulatoria, los fenómenos neuroendocrinos se retrasaron, de manera que el ciclo se alargó.

Esto parece explicar el hecho de que las mujeres, al compartir una misma habitación, normalmente sincronizan su ciclo menstrual.

Por otra parte, hay evidencias que muestran que las feromonas influyen en las preferencias sexuales de las mujeres, lo cual cambia con el ciclo menstrual.

Por tal motivo, se ha sugerido que las feromonas pueden desempeñar un papel en la elección de pareja.

Gangestad y Thomhil, en 1998, mostraron que las mujeres que se encontraban cerca de la ovulación prefirieron el olor de las camisas de los hombres bilateralmente simétricos, aunque cuando se encontraban en las fases de baja fertilidad no mostraban diferencias entre los simétricos y los asimétricos.

Los mismos autores sugieren que estos cambios en las preferencias sexuales de las mujeres pudieron ser diseñados por la selección natural como un mecanismo para aumentar la probabilidad de recibir la inseminación de un hombre que proporcione beneficios genéticos a su descendencia.

Además, el que las mujeres muestren sensibilidad olfatoria a sustancias como el androstenol, que proviene del sudor del hombre, muestra que la comunicación química, relacionada a la atracción heterosexual de los se-

res humanos, no ha sido abolida por completo (Jones, 1997; Gangestad y Thomhil, 1999).

Estos hallazgos han permitido plantear el posible uso de las feromonas en la investigación médica y farmacológica, en los tratamientos relacionados con los padecimientos durante los ciclos menstruales; incluso se ha planteado la posibilidad de usar feromonas para el tratamiento de enfermedades como la anorexia nerviosa y la bulimia (Díaz y col., 1998).

Percepción de los componentes químicos - Principales vías neurológicas - Distintos sucesos neuroendócrinos relacionados con la comunicación química

La percepción de los componentes químicos que intervienen en la comunicación de los mamíferos, se lleva a cabo por medio de dos órganos:

- 1) el *epitelio olfatorio principal*, cuya regulación central está establecida por una conexión con el bulbo olfatorio principal, y
- 2) el *órgano vomeronasal*, conectado directamente con el bulbo olfatorio accesorio.

Según Morrison y Constanzo, 1992, ambos sistemas olfatorios, detectan y procesan químicos del medio ambiente que proporcionan la información necesaria para la supervivencia.

En general, como lo estableció Mombaerts y col. en 1996, para que se lleve a cabo la discriminación de los olores, se requiere que la molécula de la sustancia que produce el olor se una a su receptor específico localizado en el epitelio olfatorio, para después enviar la información a diferentes centros corticales cerebrales para su procesamiento.

Embriológicamente, el órgano vomeronasal se desarrolla a partir de la placoda olfatoria medial como un componente anatómicamente separado del sistema olfatorio principal.

Probablemente ésta sea la razón de que las neuronas del epitelio olfatorio y del órgano vomeronasal utilicen mecanismos de transducción y vías neurales diferentes, según lo investigado por Stensaas⁹¹ y col. en 1991. La información percibida por los receptores del órgano vomeronasal es enviada a centros del sistema límbico por los nervios vomeronasales que hacen su primer relevo en el bulbo olfatorio accesorio, de donde se proyectan fibras eferentes que llegan principalmente a la amígdala.

De este centro se extienden fibras nerviosas que se dirigen por la estría terminal a la porción media del núcleo del mismo nombre.

El núcleo mediocortical de la amígdala también emite fibras que viajan por el haz ventroamigdalino hacia el área preóptica media y a los núcleos ventromedial y arcuato del hipotálamo.

Se supone que es a través de esta vía que sea posible la modulación de las funciones hormonales de la hipófisis a partir de las señales químicas que actúan en el órgano vomeronasal.

McLean y Shipley, en 1992, proponen que a diferencia del bulbo olfatorio accesorio, el bulbo olfatorio principal establece conexiones a la corteza cerebral, por lo que está muy vinculada con los efectos emocionales y con el control de la actividad motora de las regiones viscerales y somáticas. (Ver esquemas de la página 17 y 18).

La mayoría de los efectos neuroendocrinos que se producen, están vinculados con la secreción de gonadotrofinas y, por lo tanto, con la reproducción.

Actualmente, muchos estudios se están encaminando a tratar de determinar en qué grado participan el sistema olfatorio principal y el accesorio en la percepción de las feromona-

nas, y hasta qué punto afectan los niveles hormonales y la conducta.

Algunos autores plantean que las respuestas neuroendócrinas a las señales químicas son mediadas por el órgano vomeronasal mientras que las conductuales lo son por el bulbo olfatorio principal (McLean y Shipley, en 1992).

Pero esto no está universalmente aceptado porque parecería variar con la especie.

Por ejemplo, Signoret en 1991, describió en la oveja una feromona proveniente de la lana del macho que induce en la hembra la secreción de gonadotrofinas y la ovulación.

Este efecto neuroendócrino no se interrumpe con la lesión del órgano vomeronasal.

Pero en los cobayos adultos, disminuyó la conducta de inspección ante las secreciones vaginales de las hembras cuando se les eliminaba el órgano vomeronasal desde temprana edad (Eisthen y col., 1987).

Singer⁸⁸⁻⁸⁹, plantea en 1991, que la funcionalidad del bulbo olfatorio principal está más generalizada en los químicos volátiles del medio ambiente. Mientras que el bulbo olfatorio accesorio, es sensible a las moléculas que no son volátiles.

Por eso, Singer sugiere, que para que un mensaje olfatorio sea percibido por el órgano vomeronasal, se requiere el contacto directo con la fuente emisora, como se ha demostrado en el hámster. La hembra de este roedor secreta una feromona vaginal, la afrodisina, que únicamente ejerce efectos sobre la conducta copulatoria del macho cuando hay contacto nasal con el sitio en que fue depositada.

En los estudios realizados por Meredith en 1991, en los primates del nuevo mundo y prosimios, se ha establecido que es el órgano vomeronasal el que percibe las feromonas, mientras que el resto de las moléculas de los odorantes las percibe el epitelio olfatorio principal. Sin embargo, este hecho se discute en los

catarrinos (monos del viejo mundo) y en los humanos, porque se piensa que en los adultos, el órgano vomeronasal presenta una estructura anatómica vestigial.

Según Jordán (1972), hoy en día, se sabe que el órgano vomeronasal está bien desarrollado en el grupo de los lémures y en el de los platirrininos (monos del nuevo mundo).

En los catarrinos se ha descrito que el órgano vomeronasal está ausente, aunque se conserva el cartílago vomeronasal y el ducto nasopalatino, aunque su importancia biológica aún no se ha esclarecido.

Según Meyer y Rastogi en 1999 y Díaz y col. en 1998, se ha visto que la parte sensorial del órgano vomeronasal en humanos está compuesta por células neuroepiteliales bipolares que están provistas de microvellosidades y que presentan actividad eléctrica ante los estímulos químicos.

De esta manera, al haber actividad eléctrica registrable, Monti-Block⁶⁴⁻⁶⁵ y Grosser, plantearon que el órgano vomeronasal es funcional en los seres humanos y mostraron que la percepción de las feromonas puede ser por la vía de este órgano.

En distintas experiencias, estos autores evaluaron los potenciales eléctricos en los receptores del órgano vomeronasal y del epitelio olfatorio principal en respuesta a las feromonas sintéticas en sujetos voluntarios.

Encontraron que en ambos sexos el órgano vomeronasal, pero no el epitelio olfatorio principal, presentó actividad eléctrica en respuesta a las feromonas.

De la misma manera, Jennings-White en 1995, sometió a pruebas olfatorias a varios sujetos, para evaluar por medio de un electrograma la actividad eléctrica del órgano vomeronasal y la del epitelio olfatorio principal en la percepción de feromonas humanas y de otras especies.

Sus resultados mostraron que el órgano vomeronasal presentó actividad eléctrica cuando se sometió a feromonas como el estrate-traenol de origen femenino y la androstadienona de origen masculino, mientras que para el resto de los componentes no hubo respuesta.

Contrariamente, el epitelio olfatorio principal mostró actividad ante las feromonas de origen animal, pero no para las de origen humano.

Posteriormente, en 1998, Monti-Block⁶²⁻⁶³ y col. mostraron que al exponer a los hombres a la feromona sintética pregna-4,20-dien-3,6-diona, la concentración de la LH, la FSH y la testosterona, fueron menores a la de los hombres que no fueron expuestos.

Los autores sugieren que la feromona puede actuar en la activación de estructuras hipotálamicas que modulan la secreción de otras hormonas, como la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), la que, a su vez, modula la secreción de la LH y la FSH en la hipófisis.

Estos experimentos corroboran la especificidad de las feromonas, y ofrecen una posibilidad para pensar que en los humanos, el órgano vomeronasal es funcional, así como la comunicación química por medio de feromonas.

¿En qué benefició la pérdida del olfato?

Cuando nuestros lejanos ancestros habitaban en las selvas, probablemente vivían en pequeños grupos familiares, con un macho dominante y, quizás, dos o tres hembras y algún joven. Cuando las hembras entraban en celo, producían su olor característico lo que provocaba la cópula y el embarazo, así como en la mayoría de los primates y otros mamíferos en la actualidad. Posteriormente, con la evolución humana, hace unos diez millones de años, nuestros ancestros homínidos salieron

de la selva hacia la llanura. En este escenario habitaban los ancestros de los animales ungulados y los de pezuña, pero tales presas eran tan veloces que resultaban inaccesibles a cazadores individuales, incluso a una familia. Los grupos humanos comenzaron entonces a unirse, se formaron bandas de cazadores capaces de emboscar a las presas. Esta mayor capacidad de caza pudo haber sido el imperativo para la vida gregaria.

En una comunidad multifamiliar la producción continua de olores de estro habría sido contraproducente porque habría minado la seguridad de los padres, necesaria para el desarrollo prolongado y lento de las crías, pues los machos nunca tendrían la certeza de su paternidad. Los sociobiólogos sostienen que la selección natural favoreció la persistencia de la familia nuclear aún dentro de los grupos gregarios. Se ha propuesto, por tanto, que el sistema olfatorio principal perdió sensibilidad al ciclo estrual para proteger la base genética de la familia nuclear. Por la misma razón la ovulación quedó oculta visualmente y se desarrollaron otras adaptaciones fisiológicas para reforzar a la pareja.

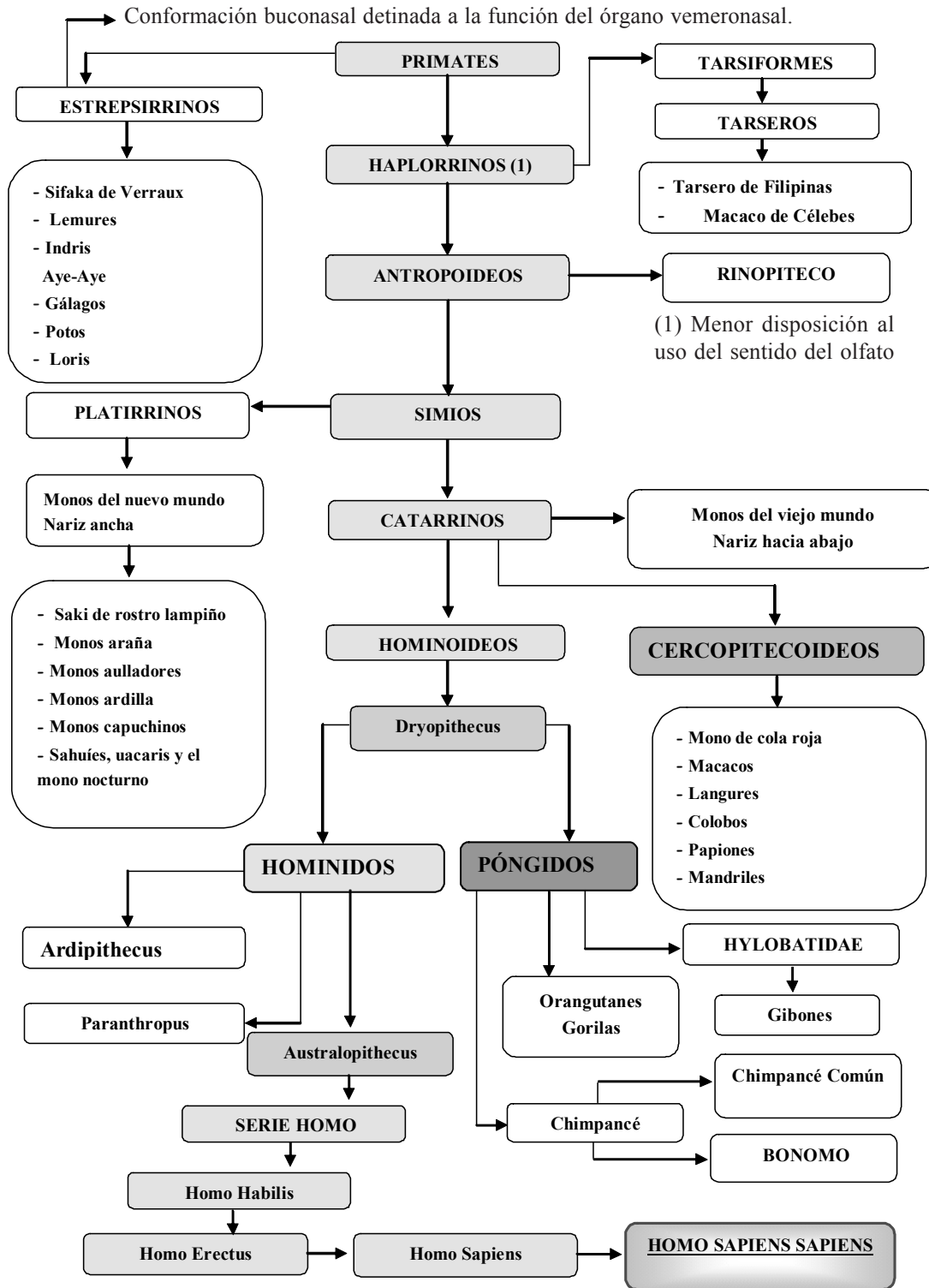
Para los humanos actuales el olor no juega un papel central en la reproducción humana, pero hay remanentes de su importancia en la psique profunda.

Los órganos odoríferos de los humanos no funcionan como en los demás mamíferos porque no atraen al miembro opuesto desde lejos. Su evolución es consistente con un conjunto complejo de adaptaciones que mantienen el enlace entre macho y hembra el tiempo suficiente para la crianza de los descendientes.

Los órganos odoríferos de los humanos actúan discreta y sutilmente, y sólo en las circunstancias más íntimas cumplen con la antigua función de disparar la reproducción.

Tal teoría, desde luego, no es posible de confirmar. Supone circunstancias que desaparecieron hace millones de años, por lo que es pura especulación. Pero su validez reside en la observación de la función olfativa en la reproducción de los mamíferos. El olfato humano está lejos de ser redundante. La vida urbana puede ignorarlo, pero no cancela la excitación que produce el aroma de la tierra húmeda, del pasto recién cortado, o de la madera aserrada. Ni puede eliminar las exquisitas y vibrantes sensaciones que todos conocemos.

Para comprender un poco mejor la posición que ocupa el Homo Sapiens en la evolución filogenética y su comparación de status respecto de otras especies "emparentadas" pero que pueden llegar a dar origen a confusiones, esquematizo en la página siguiente un breve árbol evolutivo que puede aclarar algunos conceptos:



Descripción de receptores de feromonas en mamíferos

Las feromonas son mensajeros químicos especie-específicos. Algunos animales liberan sustancias químicas en su entorno para influenciar el comportamiento o fisiología de los miembros de la misma especie.

Las feromonas juegan un importante papel en el comportamiento sexual y social, así como en la fisiología reproductiva de muchas especies de mamíferos. Poder describir la naturaleza de estas sustancias, así como la estructura de sus receptores y sus mecanismos de señalización, es una tarea interesantísima, algunos de cuyos aspectos están todavía pendientes de ser resueltos. Un gran aporte en este sentido fue el de Catherine Dulac³⁰ y Richard Axel⁴, quienes publicaron en 1995 la existencia de una nueva familia de genes que codificaban los posibles receptores de feromonas, pertenecientes a los de siete hélices transmembranarias y acoplados a proteínas G.

La naturaleza química de las feromonas es muy diversa y se conoce muy poco de eso, algunas son volátiles, pero todas se suelen liberar asociadas a proteínas denominadas lipocalinas, que son abundantes en la orina de mamíferos, o en otras secreciones, como el sudor y la saliva.

Uno de los aspectos en pleno desarrollo es determinar qué receptor está implicado en el reconocimiento de cada una de las feromonas y las técnicas para el análisis de respuesta de las neuronas sensitivas. En muchos casos el reconocimiento de las feromonas por los receptores necesita la presencia de las lipocalinas, con lo cual la definición de feromona es más ambigua y el mecanismo de reconocimiento más complejo.

Las neuronas sensibles a feromonas están localizadas en el órgano vomeronasal con una distribución en la zona apical o basal que de-

pende de la familia de receptor, V1R o V2R, que exprese la neurona sensitiva. El recorrido de los axones de las neuronas que contienen receptores de feromonas es diferente de las que contienen los receptores olfatorios que están localizadas en el epitelio olfatorio principal.

La zona de proyección de los axones vomeronasales es hacia el bulbo olfatorio accesorio. La transducción de la señal de feromonas ha puesto de manifiesto la riqueza y la complejidad de los receptores de siete hélices transmembranarias para enviar información al interior de la célula, permitiendo analizar acciones mediadas fundamentalmente por las subunidades $\beta\gamma$ como activadoras de una fosfolipasa C β 2 y no por la subunidad α de las proteínas G heterotriméricas.

Otro descubrimiento importante es que de los segundos mensajeros formados, es el diacilglicerol, que permanece asociado a la membrana y es el que permite la apertura de los canales conocidos como TRPC2 (Transient Receptor Potential Channel - [potencial transitorio del canal receptor]), que son específicos del epitelio vomeronasal. La filogenia de estos canales y su funcionalidad han aportado claves esenciales para comprender las respuestas de especie, pero han generado nuevas incógnitas sobre la respuesta a feromonas en los primates.

Localización de receptores en el órgano vomeronasal y proyecciones axónicas al bulbo olfatorio accesorio

El órgano vomeronasal tiene una estructura tubular alargada, con una luz interna estrecha y se encuentra en el septum nasal, estando conectado con la cavidad nasal por un conducto también estrecho. Las neuronas sensoriales del órgano vomeronasal están situadas en forma de media luna, rodeando la luz del

órgano. Cerrando la estructura de modo longitudinal se encuentra una amplia vascularización sanguínea (ver figura más adelante).

El órgano sensorial está protegido por una cápsula ósea y cartilaginosa. Esta estructura impide la llegada directa del aire con los diferentes estímulos a las neuronas vomeronasales, al contrario de lo que ocurre con el epitelio olfatorio principal. Por lo tanto, la llegada de los estímulos mediados por sustancias no volátiles a las neuronas vomeronasales requiere de un contacto directo y un mayor aporte sanguíneo, lo que no es necesario cuando se trata de sustancias volátiles.

Las dos familias de receptores de feromonas, V1R y V2R tienen diferente localización en el epitelio sensorial. Las neuronas que contienen los receptores V1R se localizan en la zona apical y las que contienen los V2R en la zona basal, ambas neuronas son bipolares.

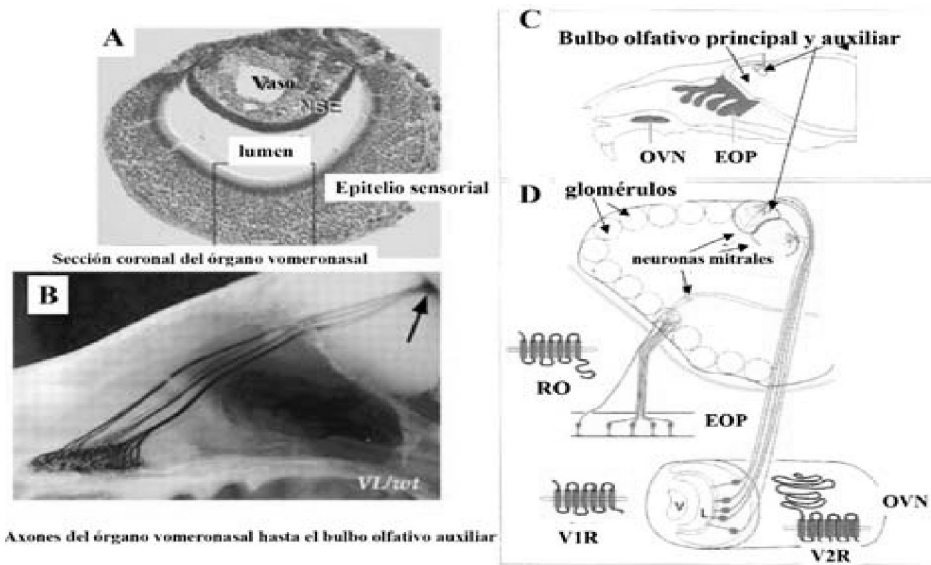
Los grupos de Linda Buck²¹ y Catherine Dulac³⁰ demostraron que cada neurona expresa un mensajero diferente. La prolongación sensorial que da a la luz del órgano vomeronasal tiene forma de borla con cilios, que es donde se encuentran los receptores específicos y la maquinaria necesaria para la transducción primaria de la señal, que de hecho pueden emplearse como marcadores celulares. La prolongación axónica transmite la señal hasta una

zona específica del bulbo olfatorio denominada bulbo olfatorio accesorio.

Para estudiar el camino seguido por los axones fueron necesarias construcciones que permitieran visualizar el recorrido axonal, y los resultados fueron diferentes a los obtenidos con las neuronas del epitelio olfatorio principal, en el cual las neuronas, expresando el mismo receptor, agrupan sus axones en haces hasta alcanzar un glomérulo específico donde conectan con una célula mitral que hace de colectora de múltiples neuronas sensoriales.

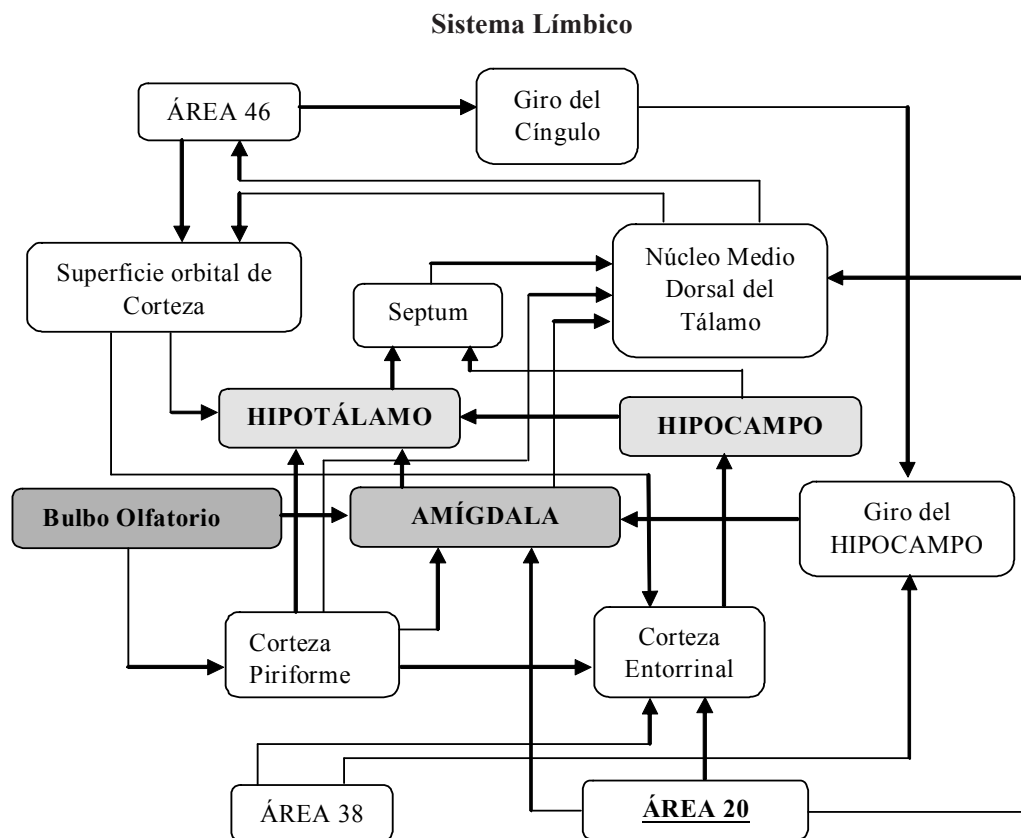
Por el contrario, los axones procedentes del órgano vomeronasal son más largos y no se agrupan en función de la especificidad del receptor que expresan, viajando solitarios hasta alcanzar la zona específica del bulbo olfatorio accesorio. Es importante hacer notar que al establecer las sinapsis con las células mitrales no forman glomérulos, aunque las terminales procedentes de neuronas sensoriales idénticas suelen formar sinapsis con dendritas de la misma célula mitral. Desde el bulbo olfatorio accesorio, las células mitrales envían los axones hacia el núcleo basal de la *estria terminalis* y posteriormente al núcleo basal del tracto olfatorio accesorio, la amígdala medial y el núcleo posteromedial de la amígdala, que pertenecen al sistema de recompensa del cerebro, *el sistema límbico*.

Localización del órgano vomeronasal y morfología



Sistema Límbico

Localización del órgano vomeronasal y morfología



El Sistema Límbico está formado por un conjunto de estructuras, pero especialmente por las riquísimas interconexiones entre dichas estructuras, algunas de las cuales se esquematizan de manera muy básica en el cuadro superior.

Recordemos que el **área 20** valora la significación vital de los acontecimientos intelectualmente captados, el **área 38** corresponde a la región polar temporal y tiene importancia en la correlación cognitivo emocional y el **área 46**, que es donde se recogen las vivencias, está implicada en el proceso de la memoria activa y también participa en la evaluación consciente de la información sensitiva.

Aspectos evolutivos del gen *trpc2* y el caso particular de los primates

El TRPC2 es el elemento esencial para la transducción de todas las señales de feromonas, porque es el elemento en donde convergen todas las señales del órgano vomeronasal y se origina el potencial eléctrico que irá al bulbo olfatorio accesorio. La pérdida de función de este canal podría servir como marcador de la pérdida de función del órgano vomeronasal. Este razonamiento sirvió de partida para un estudio sistemático de la secuencia de este gen en diferentes mamíferos y sobre todo en los primates.

Los estudios demostraron que en roedores, rata y ratón, el gen TRPC2 era plenamente funcional y eran filogenéticamente próximos entre sí. En los prosimios, como los lémures de Madagascar, también existían genes plenamente funcionales, y lo mismo ocurría en los monos del nuevo mundo, titís, mono aullador, mono araña, etc. Las variaciones aparecieron en los monos del viejo mundo, África y Asia, como el mono *Rhesus*, el mandril, etcétera. Una situación similar ocurre en los grandes monos, el gibón, el orangután y el gorila, en

los cuales tampoco existe un gen TRPC2 completo funcional.

Entonces, también se estudió qué pasaba con este gen en los humanos. El gen TRPC2 en humanos tiene una única copia, se encuentra en el cromosoma 11, contiene 13 exones y muestra además un 85% de homología con el del ratón. Un estudio sistemático de este gen mostró que en los humanos este gen no es funcional y acumula un gran número de mutaciones, de las cuales seis son “mortíferas”, ya que dan lugar a un codón de terminación, siendo por lo tanto un pseudogen originando formas truncadas de la proteína. Los estudios de filogenia demostraron que la primera mutación en el antepasado común de todos los monos del viejo mundo y los grandes monos fue la mutación de parada próxima al carboxilo terminal, lo que originó una proteína más corta y carente de función.

El hecho de que en los monos del nuevo mundo este gen sea funcional, se relaciona con la separación de los continentes hace unos 40 millones de años. Solamente el antepasado común de monos y primates del viejo mundo sufrió las mutaciones iniciales que llevaron a una pérdida total de la función del gen. Queda por descifrar la razón evolutiva por la que esta pérdida y atrofia del órgano vomeronasal no supuso la extinción de la especie. Una de las posibles explicaciones sería, entre otras, que la aparición del tercer fotopigmento visual en los primates y monos del viejo mundo pudo compensar la pérdida en la captación de feromonas. Otra posibilidad es la que supone que el sistema olfatorio principal podría servir para captar feromonas y señales de un modo más complejo y elaborado.

El bulbo olfatorio principal y la captación de feromonas

En los párrafos anteriores poníamos de manifiesto la relevancia del órgano vomeronasal en la detección de feromonas por parte de algunos mamíferos, pero el hecho de que en los primates no exista esta vía y que en otros mamíferos esté muy limitada, e incluso que los conejos, privados del órgano vomeronasal pudieran reconocer el olor y guiarse hasta el pezón materno para su lactancia, hacía pensar a muchos investigadores que la visión del bulbo olfatorio respecto a la detección de feromonas era demasiado restrictiva. Una primera evidencia de las posibles implicaciones de la vía olfatoria principal, en respuesta a feromonas, se descubrió estudiando respuestas a componentes de la orina de ratón. La mayoría de los mamíferos pueden reconocer a otros a partir del olor de las secreciones corporales, como el sudor. Para muchos animales, la orina es una fuente de información sobre la identidad y sexo de otro individuo.

La naturaleza química de estas señales, y de cómo son procesadas y representadas en el cerebro, es poco conocida.

Recientemente, el análisis de la actividad de células nerviosas individuales en el bulbo olfatorio del cerebro de ratón ha permitido detectar una región cuyas células responden solamente a un compuesto presente en la orina del macho. Este compuesto ha sido identificado como metanotiol. Este compuesto, el cual a los humanos les huele a ajo, es más volátil que otras feromonas y puede indicar si la orina es fresca. Este descubrimiento amplió las posibilidades de señalización de las feromonas, al poder activar receptores que se encuentran en el bulbo olfatorio principal y de ahí a las células mitrales, sin activar receptores del órgano vomeronasal.

Esta función del sistema olfatorio principal se ha visto confirmada y ampliada recientemente para muchas otras moléculas con función feromona y permitiría explicar la captación de feromonas por los primates, incluido el hombre, cuyo órgano vomeronasal es solamente un vestigio, y carece aparentemente de todo tipo de conexión funcional. La confirmación fuera de toda duda de que el sistema olfatorio principal está implicado en la captación de feromonas por los primates se debe a los grupos de Linda Buck²¹ y Catherine Dulac³⁰. Ellos diseñaron modelos de estudio que permitieron analizar el papel del sistema olfatorio principal en la captación de feromonas. El punto de partida fue la zona cerebral de mamíferos donde se controla el apareamiento y el comportamiento reproductivo, que son las neuronas hipotalámicas, verdadero centro endocrino cerebral.

Estas neuronas secretan la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), conocida también como la hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH). Este sistema hipotálamo-hipofisario controla la función gonadal y ovárica. Ambos grupos pensaron que las conexiones aferentes a esas neuronas hipotalámicas deberían de proceder de señales relacionadas con feromonas en su etapa más inicial y por lo tanto si seguían de modo retroactivo las conexiones podrían conocer su origen primigenio sensorial.

El primer modelo experimental del grupo de Dulac³⁰ utilizó un virus fluorescente que solamente es transportado de modo retroactivo axonal en las sinapsis donde es captado y permite trazar su rastro hasta el principio de la vía sensorial si la infección viral se deja proseguir durante bastante tiempo. El virus fue inyectado en el hipotálamo de ratones, de modo que solamente fuera captado por las neuronas que contenían LH-RH.

Las primeras células marcadas fueron hipotalámicas, como era de esperar, pero posteriormente se marcaron de modo fluorescente otras áreas cerebrales, indicando una compleja trama conteniendo las regiones olfatorias principales y las somatosensoriales.

En las regiones olfatorias se marcaban la corteza olfatoria, el bulbo olfatorio principal e incluso el epitelio olfatorio principal, pero no se vio ningún marcaje en el bulbo olfatorio accesorio o en el órgano vomeronasal. Se demostró de este modo que es el epitelio olfatorio principal el más importante en el apareamiento, mientras que el órgano vomeronasal media más bien en comportamientos más específicos de agresividad, lucha y defensa de la prole. El segundo modelo experimental del grupo de Buck²¹, realizó una aproximación diferente. Modificaron genéticamente un ratón para que expresara una proteína de cebada, la lectina BL (barley lectin), que puede ser captada en ambas direcciones de la hendidura sináptica. El gen se situó en la zona próxima a la región promotora de la hormona LH-RH y sometido a la misma regulación. De este modo las aproximadamente 800 neuronas hipotalámicas de ratón que expresan esta hormona también expresarán la lectina de cebada, que puede ser fácilmente identificada. La distribución de esta proteína en el sistema nervioso mostró que el hipotálamo recibe conexiones, tanto del bulbo olfatorio accesorio procedente del órgano vomeronasal, como del bulbo olfatorio principal procedente del epitelio olfatorio principal. Las 800 neuronas hipotalámicas eran capaces de conectar con al menos 50.000 neuronas, situadas en 53 áreas cerebrales diferentes, incluyendo la corteza olfatoria y mostrando en algunas áreas un acusado dimorfismo sexual.

Estos dos modelos ilustran claramente lo falso que resulta ajustarse a un único patrón.

Es poco lo que se sabe sobre cómo las feromonas influyen la función neuroendocrina y cómo pueden influenciar aspectos de nuestro comportamiento, pero estos modelos sirvieron para confirmar que en los primates y humanos carentes del sistema de captación de feromonas por el órgano vomeronasal, la función podía ser realizada por el bulbo olfatorio principal, existiendo amplias conexiones entre éste, el hipotálamo secretor, o cerebro endócrino, y otras áreas cognitivas.

Como resumen general acerca de los receptores de feromonas en mamíferos, con la intervención o no del órgano vomeronasal, podríamos decir que en el año 1995 Catherine Dulac³⁰ y Richard Axel⁴ terminaron publicando la existencia de una nueva familia de genes que codificaban los posibles receptores de feromonas, pertenecientes a la amplia familia de los que atraviesan la membrana siete veces y que se acoplan a proteínas G. Estos nuevos genes se agrupan en dos familias, los receptores vomeronasales tipo 1 y 2, (**V1R** y **V2R**), con diferente estructura y situados con diferente distribución en el órgano vomeronasal.

Se conoce bastante información acerca de la naturaleza química de las feromonas y de las proteínas que las asocian y transportan, que son conocidas como **lipocalinas**. Los mecanismos de transducción de la señal inducida por feromonas sobre los receptores V1R y V2R implican la activación de la fosfolipasa C tipo b2, (PLCb2), generando el fosfatidilinositol trifosfato (IP3) y el diacilglicerol en la cara interna de la membrana neuronal. El fosfatidilinositol trifosfato (IP3) libera calcio y el diacilglicerol es un ligando endógeno, que permite la apertura del canal de la familia TRPC (Transient Receptor Potential Channel - [potencial transitorio del canal receptor]) denominado TRPC2 que se abre y deja pasar iones Ca^{++} y Na^+ al interior de la neurona senso-

rial, iniciando la despolarización de la membrana y originando el potencial de acción. La señal eléctrica es conducida al bulbo olfatorio accesorio por axones que llegan de modo disperso y que se conectan con las células mitrales, las cuales envían sus prolongaciones hasta el sistema límbico y otras estructuras cerebrales, donde influyen o provocan las respuestas de supervivencia de la especie, entre ellas las de apareamiento y agresividad.

Un aspecto relevante desde el punto de vista evolutivo es que en los primates el gen TRPC2 es un pseudogen que carece de todo tipo de funcionalidad y por lo tanto el órgano vomeronasal es un vestigio carente de función. Estudios más recientes indican que la captación de feromonas en primates se realiza a través del epitelio olfatorio y el bulbo olfatorio principal e incluso en otros mamíferos esta estructura parece intermediar en algunas respuestas especie-específicas.

En el esquema de la página siguiente se resume y esquematiza lo descrito en estos últimos párrafos.

Conclusiones

La comunicación química comprende un amplio espectro de funciones en los mamíferos, que van desde el marcaje territorial hasta la elección de una pareja.

Las feromonas resultan ser sustancias de lo más importantes en la comunicación química entre los individuos de la misma especie.

A pesar de que en algunos mamíferos se ha comprobado que la percepción de estas sustancias altera la conducta y la fisiología del individuo, en algunos primates, (como los monos del Nuevo Mundo, los simios y los humanos), aún se discute su funcionalidad.

De la misma manera, hay controversia sobre la exclusividad del órgano vomeronasal en la percepción de feromonas, y acerca de su existencia en los humanos y en los monos del Viejo Mundo.

Sin embargo, los primates utilizan mucho la comunicación química, y ésta está fuertemente influenciada por las interacciones sociales y por los ciclos hormonales.

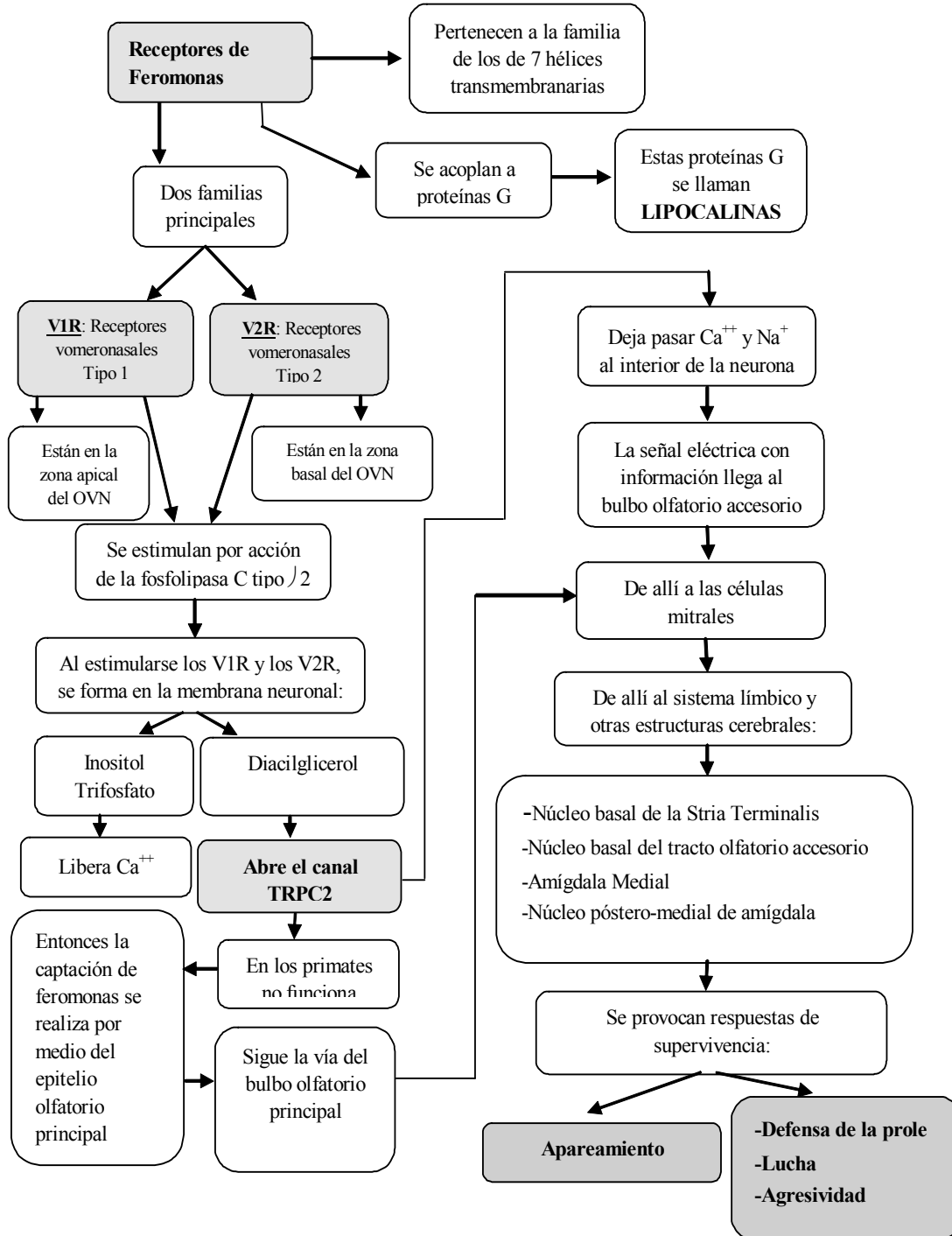
Asimismo, la comunicación por feromonas se utiliza dentro de un contexto socio-sexual, ya que el proceso reproductivo en estas especies se ve muy afectado por la organización del grupo.

No obstante no son suficientes los estudios realizados a la fecha sobre la influencia de las feromonas en la conducta sexual de los primates, debido a las controversias antes mencionadas.

Los trabajos realizados hasta ahora en los humanos muestran la existencia de un órgano vomeronasal funcional en la percepción de feromonas, cuyos efectos parecen ocurrir tanto si el individuo está consciente o no de la detección del compuesto, ya que se ha descrito que los atrayentes en su mayor parte son inodoros.

Y como lo demostraran algunos investigadores, hay estudios más recientes que indicarían que la captación de feromonas en primates puede realizarse a través del epitelio olfatorio y el bulbo olfatorio principal.

El hecho de que durante mucho tiempo se haya considerado que el órgano vomeronasal en los humanos era vestigial, y pese que en la actualidad haya trabajos que muestren que puede llegar a ser funcional, sugiere, dejando una puerta abierta, que no puede descartarse absolutamente, la presencia de un órgano vomeronasal funcional en las demás especies de primates.



Bibliografía

- 1.- Abel, E.L.; Bilitzke, P.J. (1990) A possible alarm substance in the forced swimming test. *Physiol. Behav.*, 48, 233-239.
- 2.- Abel E. L. Alarm substance emitted by rats in the forced swim test is a low volatile pheromone. *Physiol Behav* 1991; 50:723-7.
- 3.- Alain Corbin: *The Foul and the Fragrant: Odor and the French Social Imagination*. Berg Publishers Ltd, 1986
- 4.- Axel R. The molecular logic of smell. *Sci Amer* 1995; 273: 154-159.
- 5.- Aytoun Ellis. *The Essence of Beauty*. Secker and Warburg, 1960.
- 6.- Barni T, Maggi M, Fantoni G, Granchi S, Mancina R, Gulisano M, Marra F, Macorsini E, Luconi M, Rotella C, Serio M, Balboni GC, Vannelli GB. Sex oids and odorants modulate gonadotropin-releasing hormone secretion in primary cultures of human olfactory cells. *J Clin Endocrinol & Metab* 1999; 84: 4266-4273.
- 7.- Belluscio, L.; Koentges, G; Axel, R. and Dulac, C. (1999): A map of pheromone receptor activation in the mammalian brain. *Cell*. 97: 209-220
- 8.- Bengtsson S, Berglund H, Gulyas B, Cohen E, Savic I. Brain activation during odor perception in males and females. *Chem Senses* 2001; 12: 2027-2033.
- 9.- Benton, D. The influence of androstenol – a putative human pheromone- on mood throughout the menstrual cycle. *Biol Psychol* 1982; 15: 249-256.
- 10.- Berliner DL, Monti-Block L, Jennings-White C, Díaz-Sánchez V. The functionality of the human vomeronasal organ (VNO): Evidence or steroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58: 259-265.
- 11.- Berliner, D.L., Jennings-White, C., Monti-Block, L., & Diaz-Sanchez, V. (1998). Modulation of serum testosterone and autonomic function through stimulation the male human vomeronasal organ (VNO) with pregna-4, 20-diene-3, 6-dione. *Journal of Steroid Biochemical Molecular Biology*, 65 (1), 259-265.
- 12.- Berliner DL. (U.S. Patents nos. 5,272, 134 y 5,278,141) Fragrance composition and other composition which contain human pheromones. (1993; 1994).
- 13.- Bianchet, M. A.; Bains, G; Pelosi, P.; Pevsner, J.; Snyder, S. H.; Monaco, H. L. and Amzel, L. M. (1996): The three-dimensional structure of bovine odorant binding protein and its mechanism of odor recognition. *Nat. Struct. Biol.* 11: 902-906.
- 14.- Boehm, U.; Zou, Z. and BUCK, L. B. (2005): Feedback loops link odor and pheromone signalling with reproduction. *Cell*. 123: 683-695.
- 15.- Boehm, U.; Zou, Z. and Buck, L. B. (2005): Feedback loops link odor and pheromone signalling with reproduction. *Cell*. 123: 683-695.
- 16.- Brennan, P. A. and Keverne, E. B. (2004): Something in the air? New insights into mammalian pheromones. *Current Biology*. 14: R81-R89.
- 17.- Brodal A. *Neurological anatomy*. Oxford. 3a. Edición New York, 1981.
- 18.- Bruce Hilda: Time relations in the pregnancy block induced in mice by strange males. *J. Reprod. Fert.* 2:138-142, 1961
- 19.- Bruce HM. A block to pregnancy in mice caused by the proximity of strange males. *J Reprod Fertill* 1960; 1: 96-103.
- 20.- Bruce HM. Further observations of pregnancy block in mice caused by proximity of strange males. *J Reprod fertill* 1960; 2:311-2.
- 21.- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175-187.
- 22.- Bulger M, Bender MA, van Doorninck J H, Wertman B, Farrell C M, Felsenfeld G, Groudine M, Hardison R.: Comparative structural and functional analysis of the olfactory receptor genes flanking the human and mouse beta-globin gene clusters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:14560-14545.
- 23.- Butenandt, V. A.; Beckmann, R.; Stamm, D. and Hecker, E. (1959): *Z. Naturfosch*. 14: 283-284.
- 24.- Caterina, M. J. and Julius, D. (2001): The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 487-517.
- 25.- Crosby EC, Humphrey T. Studies of the vertebrate telencephalon. I. The nuclear configuration of the olfactory and accessory olfactory formation and of the nucleus olfactorius anterior of certain reptiles, birds, and mammals. *J Comp Neurol* 1938; 71:121-213.
- 26.- Cuttler WB, Preti G, Krieger A, Huggins GR, Garcia CR, Lawley HJ. Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: the role of donor extract from men. *Hormon and Behav* 1986;20: 463-473.
- 27.- D. Michael Stoddart. *The Scented Ape: The Biology and Culture of Human Odour*. Cambridge University. Press, 1990
- 28.- Daly CD, White RS. Physic reactions to olfactory stimuli. *Brit J Psychol* 1930; 10: 70-73.

- 29.- Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD. Endocrine, cardiovascular, and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J Comp Physiol Psychol* 1981; 95: 45-60.
- 30.- Dulac, C.; Axel, R. (1995): A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell*. 83: 195-206.
- 31.- Ellis Douek. *The Sense of Smell and Its Abnormalities*. Churchill Livingstone, 1974.
- 32.- Ferrer-Montiel, A.; García-Martínez, C.; Morenilla-Palao, C.; García-Sanz, N.; Fernández-Carvajal, A.; Fernández-Ballester, G. and Planells-Cases, R. (2004): Molecular architecture of the vanilloid receptor. Insights for drug design. *Eur. J. Biochem*. 271: 1820-1826.
- 33.- Filsinger EE, Monte WC. Sex history, menstrual cycle, and psychophysical ratings of alpha androstene, a possible human sex pheromone. *J Sex Res* 1986; 22: 243-248.
- 34.- Flower, D. R. (1996): The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J*. 318: 1-14.
- 35.- Freichel, M.; Vennekens, R.; Olausson, J.; Stolz, J.; Philipp, S. E.; Weissgerber, P. and Flockerzi, V. (2005): Functional role of TRPC proteins in native systems: implications from knockout and knock-down studies. *J. Physiol*. 567: 59-66.
- 36.- Garcia-Velasco et al., "Nose Surgery and the Vomeronasal Organ", *Aesth. Plast. Surg.* 19:451-454, 1995.
- 37.- García-Velasco J, Mondragon M. The incidence of the vomeronasal organ in 1000 human subjects and its possible clinical significance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991 Oct;39(4B):561-563.
- 38.- Grosser BI, Moni-Block L, Jennings-White C, Berliner DL. Behavioral and electrophysiological effects of androstadienone, a human pheromone. *Psychoneuroendocrinol* 2000; 25: 289-299.
- 39.- Grosser BK, Monti-Block L, Jennings-White C, Berliner DL. Behavioral and electrophysiological effects of androstadienone, a human pheromone. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:289-99.
- 40.- Halpern M. The organization and function of the vomeronasal system. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10:325-62
- 41.- Harrington A. - Rosario V.: Olfaction and the primitive: nineteenth-century medical thinking on olfaction. En: Serby Más. Chobor K. (eds.) *Science of Olfaction*. Springer-Verlag, 3-27, Nueva York, 1992.
- 42.- Herrada, G. and Dulac, C. (1997): A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution. *Cell*. 90: 763-773.
- 43.- Julius, D. and Basbaum, A. I. (2001): Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 413: 203-210.
- 44.- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principios de Neurociencia*. McGraw Hill-Interamericana. México, 2001.
- 45.- Keverne EB. The vomeronasal organ. *Science* 1999; 286:716-20.
- 46.- Kimoto, H.; Haga, S.; SATO, K. and Touhara, K. (2005): Sex-specific peptides from exocrine glands stimulate mouse vomeronasal sensory neurons. *Nature* 437: 898-901.
- 47.- Kohl, James Vaughn/Francoeur, Robert T. (1995): *The scent of eros. Mysteries of odor in human sexuality*. New York.
- 48.- Kroner C, Breer H, Singer AG, O'Connell RJ. Pheromone-Induced Second Messenger Signaling In The Hamster Vomeronasal Organ. *Neuro Report* 1996; 7: 2989-2992.
- 49.- Leinders-Zufall, T.; Brennan, P.; Widmayer, P.; Chandramani, P. S.; Maulpavici, A.; Jäger, M.; LI, X.-H.; Bree, H.; Zufall, F. and Boehm, T. (2004): vol. 72 (3), 489-517, 2006 Receptores de feromonas de mamíferos... MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science* 306: 1033-1037.
- 50.- Leypold, B. G.; YU, C. R.; Leinders-Zufall, T.; Kim, M. M.; Zufall, F. and Axel, R. (2002): Altered sexual and social behaviours in *trp2* mutant mice. *PNAS*. 99: 6376-6381.
- 51.- Liman, E. and Innan, H. (2003): Relaxed selective pressure on an essential component of pheromone transduction in primate evolution. *PNAS*. 100: 3328-3332.
- 52.- Liman, E. R.; Corey, D. P. and Dulac, C. (1999): TRP2: A candidate transduction channel for mammalian pheromone sensory signalling. *PNAS*. 96: 5791-5796.
- 53.- Lin, D. Y.; Zhang, S.-H.; Block, E. and Katz, L. (2005): Encoding social signals in the mouse main olfactory bulb. *Nature*. 434: 470-477.
- 54.- López Mato, Andrea Márquez: *Psiconeuroinmunología I* (2003): Aspectos evolutivos, de la ontogenia a la filogenia. *Evolución de los sistemas endócrinos*. 4-20

- 55.- López Mato, Andrea Márquez: Psiconeuroinmunoen-docrinología II (2004): Aspectos evolutivos, de la ontogenia a la filogenia. Evolución de los sistemas endócrinos. 4-20
- 56.- Lucas, P.; Ukhanov, K.; Leinders-Zufall, T. and Zufall, F. (2003): A diacylglycerol- gated cation channel in vomeronasal neuron dendrites is impaired in TRPC2 mutant mice. Mechanism of pheromone transduction. *Neuron* 40: 551-561.
- 57.- Luo, B.; Regier, D. S.; Prescott, S. M. and Topham, M. K. (2004): Diacylglycerol kinases. *Cell Signal*. 16: 983-989.
- 58.- Max Lake. Scents and Sensuality. John Murray, 1989.
- 59.- McClintock MK. Menstrual synchrony and suppression *Nature* 1971; 229: 244-245.
- 60.- McClintock MK. On the nature of mammalian and human pheromones. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855:390-2.
- 61.- Miras, M. T. (2005): Receptores olfativos, el perfume del éxito. *Anal. Real. Acad. Nac. Farm.* 71: 439-449.
- 62.- Monti-Block L, Díaz-Sánchez V, Jennings-White C, Berliner D. Modulation of serum testosterone and autonomic functions through stimulation of the male human vomeronasal organ (VNO) with pregna-4,20-diene-3,6-dione. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 65:237-42.
- 63.- Monti-Block L, Jennings-White C, Berliner DL. The human vomeronasal system. *A Rev Ann. NY Acad of Sciences* 1998; 855: 373-389.
- 64.- Monti-Block L, Grosser BJ. *Mol Biol* 1991; 39: 573-582.
- 65.- Monti-Block, L., & Grosser B. I.: Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 39, 4B (1991) 573-583.
- 66.- Monti-Block, L., Jennings-White, C., Dolberg, D.S., & Berliner, D (1994) The human vomeronasal system. *Psychoneuroendocrinology* 19: 673-86.
- 67.- Moran DT, Jafek BW, Rowley JC. The vomeronasal (Jacobson's) organ in man: ultrastructure and frequency of occurrence. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 545-52.
- 68.- Mori K, Nagao H. The olfactory bulb: Coding and Processing of odor molecule information. *Science* 1999; 286: 711-716.
- 69.- Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzman R. "Lower olfactory threshold during the ovulatory phase of the menstrual cycle." *Biol Psychol.* 2003 Jul;63(3):269-79.
- 70.- Navarrete-Palacios E., Hudson R., Reyes-Guerrero G and Guevara-Guzmán R. Correlation between nasal mucosa cytology and the menstrual cycle. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery* 129; 460-463, 2003.
- 71.- Ober Carole, Mapping genes for complex traits in founder populations. *Clin Exp Allergy* 28:101-105, Cox NJ (1998)
- 72.- Olson, R.; Huey-Tubman, K. E.; Dulac, C. and Bjorkman, P. J. (2005): Structure of a pheromone receptor-associated MHC molecule with an open and empty groove. *PLoS Biol* 3: 1436-1448.
- 73.-Patterson RLS. Identification of 3-hydroxy-5-androst-16-ene as the musk odour component of boar submaxillary gland and its relationship to the sex odour taint in pork meat. *J Sci Food Agric* 1968; 19: 434-438.
- 74.- Popper Karl R., Eccles John C., *El yo y su cerebro, La percepción consciente, percepción olfativa:* 306-308, 1977
- 75.- Porter RH, Cernoch JM, McLaughlin FJ. Maternal recognition of neonates Schild D, Restrepo D. Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol Rev* 1998;78: 429-466.
- 76.- Rodríguez, I.; Del Punta, K.; Rothman, A.; Ishii, T. and Mombaerts, P. (2002): Multiple new and isolated familias within the mouse superfamily of V1R vomeronasal receptors. *Nat. Neurosci.* 5: 134-140.
- 77.- Rodríguez, I.; Feinstein, P. and Mombaerts, P. (1999): Variable patterns of axonal projections of sensory neurons in the Mouse vomeronasal system. *Cell.* 97: 199-208.
- 78.- Rowe FA, Edwards DA. Olfactory bulb removal: influences on the aggressive behavior of male mice. *Physiol Behav* 1971; 7:885-90.
- 79.- Russell JM, Boron WF.: Role of chloride transport in regulation of intracellular pH. *Nature* 73-4:264, 1976
- 80.- Russell MJ. Human olfactory communication. *Nature* 1976; 260: 520-522.
- 81.- Sakurai, T.; Nakagawa, T.; Mitsuno, H.; Mori, H.; Endo, Y.; Tanoue, S.; Yasukochi, Y.; Touhara, K., and Nishioka, T. (2004): Identification and functional
- 82.- Savic I. (2002) *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 455-461
- 83.- Savic, I., Berglund, H., Gulyas, B. & Roland, P. (2001) *Neuron* 31, 661-668.
- 84.- Savic, I., Gulyas, B. & Berglund, H. (2002) *Hum. Brain Mapping*
- 85.- Savic, I., Gulyas, B., M. Larsson, M. & Roland, P. (2000) *Neuron* 26, 735-745.

- 86.- Shepherd GM, Greet CA. The synaptic organization of the brain. Oxford University Press. New York, 1998.
- 87.- Shepherd, G. M. (2006): Smells, brains and hormones. *Nature*. 439: 149-151.
- 88.- Singer AG, Acosta WC, Clancy AN, Macrides F. The chemistry of vomeronasally detected pheromones: Characterization of an aphrodisiac protein. *Ann New York* 1987; 519: 287-298.
- 89.- Singer AG, Agosta WC, O'Connell RJ, Pfaffmann C, Bowen DV, Field FH. Dimethyl disulfide: an attractant pheromone in hamster vaginal secretion. *Science* 1976; 191: 948-950.
- 90.- Spinelli, S.; Vincent, F.; Pelosi, P.; Tegoni, M. and Cambillau, C. (2002): Boar salivary lipocalin. Three-dimensional X-ray structure and androstenol/androstenone docking simulations. *Eur. J. Biochem.* 269: 2449-2456.
- 91.- Stensaas LJ, Lavker RM, Monti-Block L, Grosser BI, Berliner DL. Ultrastructure of the human vomeronasal organ. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39:553-60.
- 92.- Stern K, Mc Clintock MK. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 1998; 392: 177-179.
- 93.- Stern K. McClintock M.: Regulation of ovulation by humans pheromones. *Nature* 12:177-179, 1998
- 94.- Steve Van Toller, George H. Dodd, *Perfumery: The Psychology and Biology of Fragrance*. Chapman and Hall, 1988.
- 95.- Tatsura, H., Nagao, H.; Tamada, A.; Sasaki, S.; Kohri, K. and Mori, K. (2001): Developing germ cells in Mouse testis Express pheromone receptors. *FEBS Letters*. 488: 139-144.
- 96.- Teresa Miras Portugal An. R. Acad. Nac. Farm. Characterization of a sex pheromone receptor in the silkworm *Bombyx mori*. *PNAS*. 101: 16653-16658.
- 97.- Yang, H.; Shi, P.; Zhang, Y. and Zhang, J. (2005): Composition and evolution of the V2R vomeronasal receptor gene repertoire in mice and rats. *Genomics* 86: 306-315.
- 98.- Yoon, H.; Enquist, L. W. and Dulac, C. (2005): Olfactory inputs to hypothalamic neurons controlling reproduction and fertility. *Cell*. 123: 550-553.
- 99.- Young, J. M.; Kambere, M.; Trask, B. J. and Lane, R. P. (2005): Divergent V1R repertoires in five species: Amplification in rodents, decimation in primates, and surprisingly small repertoire in dogs. *Genome Research*. 15; 231-240.
- 100.- Zbar RI, Zbar LI, Dudley C, Trott SA, Rochrich RJ, Moss RH. A classification schema for the vomeronasal organ in Humans. *Plst Reconstr Surg* 2000; 105:1284-8.
- 101.- Zufall, F.; Ukhanov, K.; Lucas, P. and Leinders-Zufall, T. (2005): Neurobiology of TRPC2: from gene to behaviour. *Eur. J. Physiol* 451: 61-71.