Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

FEROMONAS: LA NEUROQUÍMICA INVISIBLE DE LA COMUNICACIÓN ANIMAL

PHEROMONES: THE INVISIBLE NEUROCHEMISTRY OF ANIMAL COMMUNICATION

Paloma Montserrat Rosas Licona
Universidad Autónoma de Puebla, México

Laura Morales Lara
Universidad Autónoma de Puebla, México

Alan Carrasco Carballo
Universidad Autónoma de Puebla, México

Victorino Gilberto Serafín Alatriste Bueno
Universidad Autónoma de Puebla, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.12729

Feromonas: la Neuroquímica Invisible de la Comunicación Animal

Paloma Montserrat Rosas Licona[1]
rosaspaloma122@gmail.com
https://orcid.org/0009-0001-0025-4444
Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
México

Laura Morales Lara
laura.morales@correo.buap.mx
https://orcid.org/0000-0001-5404-754X
Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
México

Alan Carrasco Carballo
alan.carrascoc@correo.buap.mx
https://orcid.org/0000-0002-2638-6920
Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
México

Victorino Gilberto Serafín Alatriste Bueno
victorino.alatriste@correo.buap.mx
https://orcid.org/0000-0001-8680-5018
Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
México

RESUMEN

Los mamíferos como los roedores reconocen características relacionadas con la edad, el estado de salud y el potencial reproductivo a través de la comunicación olfativa mediada por feromonas. Las feromonas se secretan a través de la orina y las glándulas exocrinas, y son capaces de inducir respuestas que afectan el comportamiento a corto y largo plazo. La reacción a la exposición varía según las características individuales y la experiencia previa. Las feromonas se detectan a través del órgano vomeronasal mediante neuronas especializadas que expresan los receptores V1R y V2R. La activación de estas proteínas culmina en cambios en el comportamiento y la fisiología reproductiva. La expresión de receptores de feromonas también está relacionada con la neurogénesis. Las alteraciones en la función del órgano vomeronasal, como la ablación o inhibición de la expresión de genes receptores de feromonas, pueden modificar significativamente el comportamiento de los roedores. En la especie humana, las investigaciones sugieren la posible existencia de un órgano vomeronasal capaz de responder a las feromonas. Sin embargo, ésta es un área de estudio en evolución. Finalmente, es crucial seguir investigando cómo los estímulos olfativos influyen en el comportamiento y el estado emocional.

Palabras clave: feromonas, comportamiento, roedores, órgano vomeronasal

[1] Auto principal
Correspondencia: rosaspaloma122@gmail.com

Pheromones: The Invisible Neurochemistry of Animal Communication

ABSTRACT

Mammals such as rodents recognize characteristics related to age, health status, and reproductive potential through pheromone-mediated olfactory communication. Pheromones are secreted through urine and exocrine glands, capable of inducing responses that affect short- and long-term behavior. The reaction to exposure varies depending on individual characteristics and previous experience. Pheromones are detected through the vomeronasal organ using specialized neurons that express the V1R and V2R receptors. The activation of these proteins culminates in changes in reproductive behavior and physiology. The expression of pheromone receptors is also linked to neurogenesis. Alterations in the function of the vomeronasal organ, such as ablation or inhibition of the expression of pheromone receptor genes, can significantly modify the behavior of rodents. In the human species, research suggests the possible existence of a vomeronasal organ capable of responding to pheromones. However, this is an evolving area of study. Finally, it is crucial to continue investigating how olfactory stimuli influence behavior and emotional state.

***Keywords*:** pheromones, behavior, rodents, vomeronasal organ

Artículo recibido 12 julio 2024
Aceptado para publicación: 15 agosto 2024

INTRODUCCIÓN

Descifrando mensajes para el reconocimiento

Los mamíferos; como los roedores, son capaces de identificar en otros individuos de su misma especie características específicas relacionadas con la edad, estado de salud, potencial reproductivo, dominancia, parentesco e identidad (Varner *et al.*, 2020). Este reconocimiento se adquiere principalmente por medio de la comunicación olfativa, mediada por la acción de feromonas. Las feromonas se definen como sustancias químicas cuya secreción y posterior captación por los organismos receptores provocan en ellos respuestas innatas y estereotipadas (Buchinger & Li, 2020). Se puede decir que estimulan comportamientos específicos que se adaptan a las necesidades individuales de cada especie (Tan & Stowers, 2020). Debido a ello, la exposición repetida a estas sustancias induce aprendizaje asociativo, el cual influye en el comportamiento sexual y social de los roedores (Zhang *et al.*, 2019). Además, se ha reportado que, la destacada variedad de feromonas demuestra ser especialmente beneficiosa para investigar diversos procesos fisiológicos, principalmente en el ámbito reproductivo (Buchinger & Li, 2020). Al considerar el planteamiento anterior se ha determinado que las feromonas inducen cambios en el comportamiento correspondientes al apareamiento (Grammer *et al*., 2005). Actúan como atrayentes del vínculo entre madre e hijo y operan como moduladores del ciclo estral (Grammer *et al*., 2005). A su vez, las feromonas y los circuitos neuronales específicos del sexo influyen en la estructura social y el comportamiento individual (Zilkha *et al.*, 2023). Permitiendo la formación de jerarquías de dominancia y una comprensión más profunda del dimorfismo sexual.

Es importante resaltar que la influencia de las feromonas en el comportamiento puede variar significativamente según las características individuales de los roedores y su experiencia previa con estas sustancias químicas (Tan & Stowers, 2020). Por ejemplo, las señales químicas olfativas pueden tener un impacto notable en el desarrollo y la reproducción de los organismos, especialmente en condiciones de hacinamiento, donde la comunicación química se vuelve crucial para la regulación de comportamientos sociales y reproductivos (Glinin *et al*., 2023).

Las feromonas emitidas reflejan el estado interno del individuo; algunas feromonas se producen constantemente a lo largo de la vida, mientras que otras aumentan en respuesta a ciertos eventos, como

la pubertad, o en situaciones de alarma o enfermedad (Stowers & Liberles, 2016). Aunque es importante resaltar que la eficacia de las feromonas no solo depende de las características químicas y físicas de las moléculas, sino también de la percepción de las señales por parte de los receptores y de cuán atractivas o repulsivas resultan para el individuo receptor (Martínez-García *et al.*, 2009). Esta percepción puede estar influenciada por la plasticidad neuronal, un fenómeno donde las experiencias previas modifican la manera en que las neuronas responden a estímulos químicos. Debido a ello, la experiencia puede generar diferencias individuales en el comportamiento a través de cambios en las neuronas que detectan las feromonas (Xu *et al*., 2016). Este aspecto es fundamental tanto para el aprendizaje clásico como para el aprendizaje condicionado basado en feromonas. El aprendizaje condicionado por feromonas, en particular, juega un papel crucial en la formación de respuestas comportamentales específicas en función de las experiencias previas con señales químicas. Por lo tanto, el estudio de las feromonas y su impacto en el comportamiento es esencial para comprender cómo las señales químicas influyen en la comunicación social y en la regulación de comportamientos complejos en contextos naturales y experimentales (Carew *et al*., 2018).

De esta manera, la comunicación es esencial para los animales sociales, y el estudio de las feromonas puede mejorar la comprensión del comportamiento y la vida social de los organismos. Bajo este contexto, el objetivo de este artículo es proporcionar una comprensión integral de los mecanismos de acción y efectos fisiológicos de las feromonas en el comportamiento de los roedores. Este estudio busca identificar las áreas de investigación más relevantes mediante la evaluación del impacto de las feromonas en roedores enfocado a diversos campos científicos. Además, explora la posible relación de estas sustancias químicas con los humanos. Lo anterior, con el propósito de establecer una visión global y fundamentada del tema que pueda orientar futuras investigaciones.

METODOLOGÍA

Por medio de la base de datos Scopus se efectuó un análisis bibliográfico referente a literatura asociada a feromonas en roedores. El lenguaje de búsqueda consistió en "pheromones AND rodents OR mice OR rats". En total, se encontraron 2,464 documentos. A los trabajos publicados se les aplicó diferentes criterios de exclusión con el fin de refinar los resultados. En primer lugar, se eliminaron capítulos de libro, ponencias y trabajos de congreso, debido a que el enfoque se centró en artículos de investigación

y revisiones completas. Además, se descartaron artículos y revisiones distintos al idioma inglés. También se eliminaron elementos duplicados para evitar redundancias en la información.

Tras este proceso inicial de exclusión, los manuscritos restantes fueron clasificados según la revista de publicación. La información pertenecía a revistas de neurociencia, farmacología, bioquímica, genética, endocrinología y biología molecular. Esta categorización ayudó a identificar las áreas de estudio más relevantes y el impacto de las investigaciones sobre feromonas en diferentes campos científicos.

Posteriormente, se llevó a cabo un filtrado por título, eliminando aquellos trabajos que no estaban directamente relacionados con el tema central. Luego, se realizó un filtro por resumen (abstract), asegurando que los estudios seleccionados contuvieran información pertinente y específica sobre la interacción de feromonas en roedores. En última instancia, se implementó un filtrado por contenido, donde se evaluó la calidad y la profundidad de la investigación en cada artículo.

Este proceso de selección resultó en un total de 32 artículos y revisiones que abordaban de manera directa y relevante el tema de feromonas en roedores. Estos estudios seleccionados proporcionan una base sólida para comprender los mecanismos y efectos de estas sustancias en el comportamiento y la fisiología de los roedores, ofreciendo perspectivas valiosas para futuras investigaciones en este campo. Así mismo, se complementó la información con artículos que abordan la posible relación de las feromonas con los humanos, lo anterior con el objetivo de establecer una visión amplia del tema.

DESARROLLO

El doble rol de las feromonas

En roedores, las feromonas se secretan a través de la orina o por glándulas exocrinas en forma de lágrimas, saliva y sudor (Yoshinaga *et al*., 2013). Estas sustancias se pueden clasificar en dos tipos dependiendo de la respuesta que generen en los organismos, en feromonas cebadoras o señalizadoras (Tabla 1). De esta manera, la reacción a las señales sensoriales de los diferentes tipos de feromonas puede cambiar, lo que facilita un comportamiento social adaptable y personalizado (Tan & Stowers, 2020).

Tabla 1. Clasificación de las feromonas de acuerdo con el tipo de respuesta inducida en roedores.

Feromonas señalizadoras **Información obtenida de Kiyokawa (2017).**	**Feromonas cebadoras** **Información obtenida de Grammer *et al.* (2005).**
Atrayentes o repelentes a través de cambios conductuales a corto plazo.	Induce modificaciones en el comportamiento con una mayor persistencia al estimular el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal.
La exposición a eventos estresantes activa la señalización dentro del núcleo del lecho de la estría terminal.	Desencadena la secreción de GnRH desde el hipotálamo.
Puede evocar una respuesta de evitación estereotipada y activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.	Provoca la liberación de gonadotropinas en la glándula pituitaria, provocando la posterior secreción de hormonas gonadales.
Modula el comportamiento alerta de los individuos: genera miedo, ansiedad o alivio.	Influyen directamente en procesos fisiológicos reproductivos: la maduración de los folículos en hembras o producción de testosterona en machos.

Las feromonas en la biología de la reproducción

Respecto a las feromonas cebadoras en ratones, estas afectan la fisiología reproductiva al transmitir señales que liberan la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), controlando así el eje reproductivo hipotálamo-pituitario (Grammer *et al.* 2005). GnRH induce la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimuladora del folículo (FSH) (Hellier *et al*., 2018). Destacando que la LH y FSH actúan en ovarios o testículos, induciendo la maduración gonadal. En roedores, las feromonas modulan la actividad de las neuronas GnRH de manera específica según el sexo: las feromonas femeninas activan GnRH en machos y aumentan LH/testosterona, mientras que las feromonas masculinas inducen la liberación de LH en hembras (Grammer *et al*. 2005; Hellier *et al.*, 2018).

En un estudio realizado por Hellier *et al.* (2018) determinaron que las neuronas que controlan la ovulación en el cerebro de los mamíferos también están en el centro de un circuito neuronal que regula tanto la preferencia de pareja como el comportamiento de apareamiento. Es importante destacar que las feromonas activan al sistema Kisspeptinérgico, debido a que se descubrió que los olores de los machos, detectados por el órgano vomeronasal, activan las neuronas kisspeptina en las hembras de ratón. De

esta manera, la señalización tradicional de kisspeptina/Kiss1R desencadena la preferencia de pareja basada en el olfato. Adicionalmente, la información que recopilaron Yamamoto *et al.* (2024) indica que las feromonas masculinas detectadas por ratas hembra estimulan las neuronas productoras de kisspeptina en el núcleo anteroventral periventricular del cerebro. Como resultado, los autores describen que se promueve la secreción de LH. Además, esta estimulación regula la lordosis, una postura receptiva al apareamiento en las hembras. Así mismo, Watanabe *et al*. (2020) determinaron que incluso en ratas macho, las feromonas femeninas actúan de manera similar, siendo detectadas durante el apareamiento y generando la activación de neuronas kisspeptina en el núcleo periventricular anteroventral anterior. Lo anterior no solo lleva a un aumento en los niveles de LH, sino también de testosterona, desempeñando un papel fundamental en el comportamiento reproductivo y la fertilidad de los machos.

Feromonas y señales de alerta

Las hormonas señalizadoras inducen respuestas estereotipadas con la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (Kiyokawa, 2017). Estas feromonas se pueden dividir en dos clases: feromonas de alarma y feromonas calmantes (Yu *et al*., 2024). Las feromonas de alarma son emitidas por la glándula anal en roedores cuando estos se encuentran bajo condiciones de estrés, con el fin de alertar o atraer a otros individuos de su misma especie que se encuentren en las proximidades (Yu *et al*., 2024). Kobayashi-Sakashita *et al*. (2023) investigaron cómo las feromonas de alarma en ratas son procesadas e integradas en el cerebro, específicamente observando la activación neuronal mediante la expresión de la proteína C-Fos. Utilizaron hexanal y 4-metilpentanal, componentes principales de la feromona de alarma en ratas, con el fin de determinar cómo se procesan en el sistema olfativo principal y el sistema vomeronasal. Identificaron que el sitio de integración constituye a la amígdala medial posteroventral; ya que esa región mostró mayor expresión de Fos tanto en respuesta a hexanal como a 4-metilpentanal. Para complementar se sugieren diferentes regiones cerebrales aguas arriba (parte posterior del núcleo del lecho de la estría terminal y la amígdala cortical posteromedial) y aguas abajo (núcleo del lecho de la estría terminal, núcleo paraventricular del hipotálamo y la amígdala medial en las partes anteroventral, anterodorsal y posterodorsal) del sitio de integración, delineando una posible vía neuronal para la percepción y procesamiento de feromonas de alarma.

Las feromonas como calmantes o apaciguadores

Las feromonas calmantes o apaciguadoras se denominan así ya que su función se asocia con amortiguación social, debido a que pueden reducir las emociones negativas, como el miedo (Yu *et al*., 2024). Kiyokawa *et al*. (2023) identificaron los efectos de DL-2-Metilbutírico (2-MB) como una feromona apaciguadora. Los investigadores evaluaron las respuestas de miedo mediante un análisis del tiempo total de congelación y la frecuencia de caminata. El estímulo indujo miedo condicionado aversivo; específicamente, se expusieron a las ratas a sonidos nocivos, lo que las llevó a desarrollar respuestas de miedo condicionadas. La información se complementó con una prueba de preferencia para determinar si las ratas optaban por compartimentos asociados con 2-MB. Además, se analizaron secciones cerebrales para detectar la presencia de células inmunorreactivas a c-Fos. Los resultados mostraron que la aplicación de 2-MB resultó en una disminución significativa de las respuestas de miedo en las ratas, evidenciada por un menor tiempo de congelación. También, los organismos presentaron preferencia por los compartimentos asociados con 2-MB, indicando un efecto apaciguador. Por otra parte, se observó una menor densidad de células Fos-immunoreactivas, sugiriendo una reducción en la actividad neuronal relacionada con el miedo. Con este estudio se demuestra que las hormonas apaciguadoras pueden afectar sistemas olfativos y neuronales en roedores, lo que lleva a comportamientos tranquilos, evitando reacciones de pánico ante estímulos estresantes.

Explorando el órgano vomeronasal

Para la detección de feromonas, la mayoría de los mamíferos poseen una región especializada más allá del epitelio olfatorio principal (EOP) denominada órgano vomeronasal (OV) (Grammer *et al.*, 2005). El OV es una estructura que se localiza en el hueso vómer (entre la nariz y la boca), y se encuentra rodeado por glándulas seromucosas y un plexo venoso (Ploss *et al.*, 2014). La capa muscular de sus vasos sanguíneos es gruesa y se cree que soporta un mecanismo de bombeo para el transporte de fluidos dentro del OV (Ploss *et al.*, 2014). El OV está revestido por epitelio quimiosensorial, el cual que contiene neuronas receptoras vomeronasales dispuestas en dirección de medialuna y cuyos axones envían proyecciones a los bulbos olfativos accesorios (BOA) (Halpern & Martınez-Marcos, 2003). También el OV consta de epitelio no sensorial conformado por células ciliadas, caliciformes y basales (Ploss *et al.*, 2014).

Las neuronas receptoras del OV poseen microvellosidades apicales, y sus axones se fusionan formando nervios vomeronasales que discurren hacía los BOA (Mohedano-Moriano *et al.*, 2007). Es importante resaltar que existen subdivisiones de las proyecciones vomeronasales a la capa glomerular de los BOA, lo que en consecuencia permite diversificar la actividad de los BOA y el procesamiento de señales en su camino hacia la corteza olfativa, mejorando la discriminación de olores (Suárez *et al.*, 2012). Estas características subyacen de proyecciones zona a zona, con las neuronas sensoriales dispuestas en las regiones apicales del epitelio vomeronasal (que expresan el receptor vomeronasal V1R) que se orientan hacia la región rostral del BOA y las neuronas localizadas en la porción basal del epitelio vomeronasal (que expresan el receptor vomeronasal V2R) que dirigen la propagación de la señal neuronal hacia la zona posterior del BOA (Naik *et al.*, 2019).

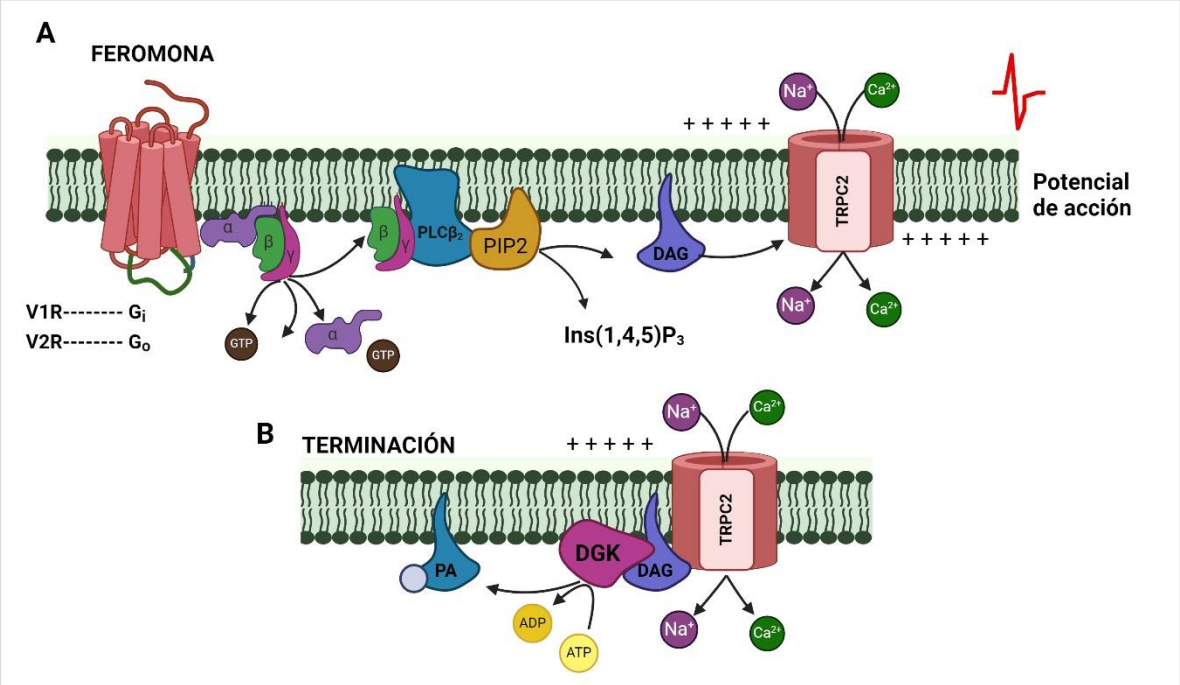
V1R y V2R: los detectores de feromonas que moldean el comportamiento

Hasta el momento se ha reportado que los ratones tienen aproximadamente 543 genes que codifican para receptores vomeronasales (VR), dentro de los cuales los mejor caracterizados son V1R y V2R (Logan, 2015). Estas proteínas transmembrana son acopladas a proteínas G (Halpern & Martınez-Marcos, 2003). Como se mencionó anteriormente, cada clase de receptor se expresa de forma independiente en neuronas sensoriales vomeronasales que se proyectan a distintos aspectos del BOA (Logan, 2015). El papel de los receptores V1R como detectores de feromonas se sustenta debido a que se ha encontrado que ratones que presentan supresión de regiones genómicas que codifican para V1R presentan déficits en comportamientos relacionados con el OV (Halpern & Martınez-Marcos, 2003). Lo anterior se debe a la nula capacidad de generar una respuesta electrofisiológica inducida por feromonas a causa de la ausencia de V1R en las neuronas (Halpern & Martınez-Marcos, 2003). Respecto a V2R, estos receptores se coexpresan con proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (Scott, 2003). Se sugiere que esta asociación posibilita el reconocimiento de moléculas que liberan señales asociadas a MHC, mediando el reconocimiento de mayor o menor proximidad parental y posiblemente el apareamiento (Scott, 2003).

Halpern & Martınez-Marcos (2003) describen la transducción de señal por parte de los receptores VR de la siguiente manera (Figura 1A): Los receptores V1R se encuentran acoplados a G_i, y los V2R acoplados a G_o. Los receptores al ser activados por la unión de una feromona específica inducen su

interacción con la proteína G, el intercambio de GDP por el GTP provoca la separación de la subunidad α de βγ. Las subunidades βγ median la vía de señalización (común para todas las células de este epitelio sensorial), por medio de la activación a la fosfolipasa C tipo β_2 ($PLC\beta_2$). $PLC\beta_2$ hidroliza el fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), formando diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (Ins(1,4,5)P3). El inositol trifosfato induce la movilización del Ca^{2+} intracelular, y su salida del retículo endoplasmático. Por su parte, el DAG al unirse a los canales potenciales catiónicos de receptor transitorio de la subfamilia C (TRPC2), localizados en la membrana plasmática, los abre facilitando el paso de los cationes Na^+ y Ca^{2+} hacia la célula, lo que produce la despolarización de la neurona y el inicio del potencial de acción. La estimulación finaliza (Figura 1B) por la separación de la feromona del receptor en conjunto con la eliminación de DAG mediante la enzima diacilglicerol quinasa (DGK), que transforma el DAG en ácido fosfatídico (PA) con la participación del ATP, produciéndose el cierre del canal TRPC2.

Figura 1. Vía de señalización inducida por feromonas en neuronas del órgano vomeronasal.



A) Los receptores VR activan las proteínas G, desencadenando una cascada de señalización que involucra a la proteína $PLC\beta_2$ y la formación de DAG e inositol trifosfato. El inositol trifosfato libera Ca^{2+} intracelularmente, mientras que el DAG abre canales TRPC2, causando despolarización neuronal.

B) La eliminación de la feromona y DAG por la proteína DGK termina la estimulación, cerrando los canales TRPC2. Creado en BioRender.com

La cartografía del olfato

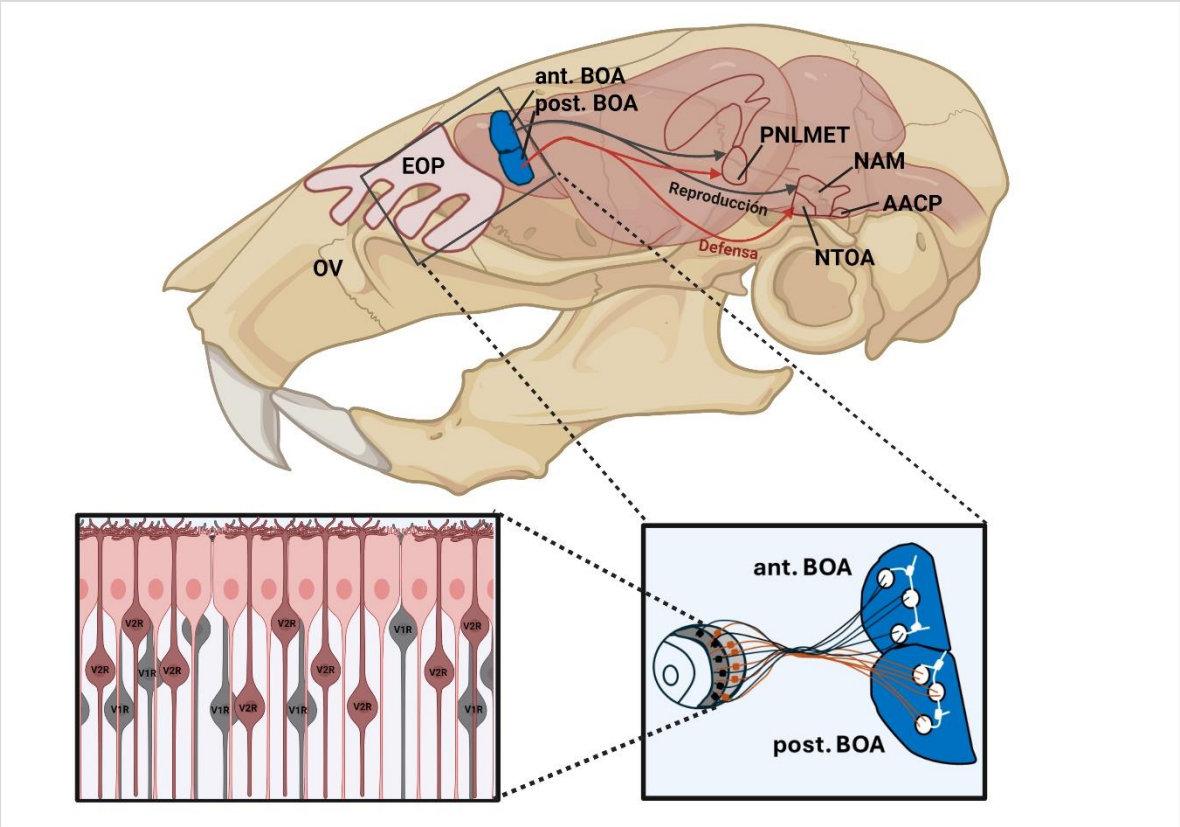
Cada neurona ubicada en el OV proyecta su axón al BOA, de tal manera que las neuronas que expresan V1R o V2R realizan sinapsis en la región anterior o posterior del BOA, respectivamente (Naik *et al*., 2019) (Figura 2). Este hecho plantea la posibilidad de que las señales generadas por las dos familias de receptores se dirijan eventualmente a regiones del cerebro que median diferentes efectos fisiológicos y de comportamiento (Halpern & Martınez-Marcos, 2003).

La Figura 2 muestra que las células mitrales de BOA se proyectan hacia la parte posteromedial del núcleo del lecho medial de la estría terminal (PNLMET), pero principalmente la vía se dirige hacia el núcleo amigdaloide medial (NAM) y el área amigdaloide cortical posteromedial (AACP) (denominadas "amígdala vomeronasal"), así como al núcleo del lecho del tracto olfatorio accesorio (NTOA) y el área posteromedial de la amígdala (Boehm, 2006).

En roedores, se sugiere que existe cierta segregación funcional dentro de la amígdala vomeronasal, considerando que las regiones dorsal y ventral del núcleo amigdalino medial posterior se activan diferencialmente por estímulos reproductivos o defensivos, respectivamente (Boehm, 2006). La región medial posterior dorsal proyecta a tres núcleos interconectados que se encuentran dentro del hipotálamo medial (el núcleo preóptico medial, el aspecto ventrolateral del núcleo hipotalámico ventromedial y el núcleo premamilar ventral), provocando la regulación del comportamiento reproductivo (Halpern & Martınez-Marcos, 2003).

En la segunda vía de proyección neuronal que regula aspectos defensivos, la región medial posterior ventral se dirige al núcleo hipotalámico anterior y al aspecto dorsomedial del núcleo hipotalámico ventromedial (Boehm, 2006).

Figura 2. Vía neuronal inducida por acción de la activación del órgano vomeronasal en roedores



Las neuronas del OV se conectan al BOA, donde las neuronas que expresan V1R o V2R realizan sinapsis en las regiones anterior y posterior del BOA respectivamente. Las células mitrales del BOA se proyectan principalmente hacia la amígdala vomeronasal. Se observa una segregación funcional en la amígdala vomeronasal, en la región dorsal activa los estímulos asociados a la reproducción, mientras que la región ventral activa respuestas defensivas. Cada una de estas segregaciones se proyecta al hipotálamo para la posterior regulación del comportamiento. Creado en BioRender.com

Alteraciones en la vía neuronal del OV y su impacto en la conducta de roedores

Al investigar los mecanismos subyacentes de la vía neuronal del OV, se ha determinado que la respuesta conductual que inducen las feromonas en roedores puede variar dependiendo de una serie de factores, entre ellos: la ablación o pérdida funcional del OV, la inhibición de la expresión de genes VR o proteínas involucradas en la propagación del potencial de acción, o lesiones neuronales (Hattori *et al.*, 2016).

Hattori *et al*. (2016) reportan que el péptido secretor de glándulas exocrinas 1 (ESP1) es una feromona que desempeña un papel clave en la comunicación química entre ratones macho y hembra. Se libera en los fluidos lagrimales de los machos y estimula el comportamiento sexualmente receptivo en las

hembras, actuando a través del sistema sensorial vomeronasal. Los autores encontraron que ESP1, cuando se combina con orina masculina, induce agresión masculina de ratones a través de un receptor específico en el sistema vomeronasal V2Rp5. Sin embargo, los ratones macho que secretan ESP1, pero carecen de V2Rp5 exhiben niveles más bajos de agresividad en comparación con los ratones que expresan V2Rp5. Esto sugiere que las feromonas funcionan como un factor autoestimulador que aumenta la agresividad masculina mediante la autoexposición, y la ausencia de proteínas receptoras cambian el comportamiento de los individuos.

Interesantemente, el proceso de neurogénesis puede depender de la expresión de receptores de feromonas de acuerdo con Schmid *et al*. (2020). Los autores mencionan que las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) controlan la reproducción de los mamíferos. Estas neuronas migran desde la placa nasal hasta el hipotálamo durante la embriogénesis. El desarrollo normal de las neuronas GnRH depende del factor de transcripción básico hélice-hélice (Nhlh2), lo anterior está asociado con la generación de las primeras neuronas GnRH entre los días embrionarios 10 a 12. Además, también se ha determinado que los genes Nhlh son responsables de controlar la expresión del receptor vomeronasal V2R en la placa olfatoria en desarrollo. Debido a ello, un estudio efectuado en ratones mutantes evidenció que, cuando ocurre una inactivación de proteínas estabilizadoras de receptores vomeronasales como la ß2-microglobulina o la deleción del gen Nhlh2, se afecta selectivamente la expresión superficial de V2R. Como consecuencia, hay reducción drástica del número de neuronas GnRH. Esto afecta el desarrollo normal y la funcionalidad del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal. Las neuronas GnRH que se generan después del día embrionario 12 no logran establecer conexiones sinápticas con la amígdala vomeronasal.

Considerando otras proteínas, el canal de iones TRP2 es una parte fundamental de la ruta de transducción de señales del sistema vomeronasal (Halpern & Martınez-Marcos, 2003). En condiciones normales, los ratones macho montan y emiten ultrasonidos a las hembras, y suelen atacar a los ratones macho (Leypold *et al*., 2002). Sin embargo, los ratones machos que poseen mutaciones en el gen TRP2, pueden generar respuestas sexuales alteradas. Los machos con esta afectación montan y emiten ultrasonidos cuando captan la presencia de otros ratones macho castrados pero perfumados con orina masculina intacta (Leypold *et al.,* 2002). Dado que TRP2 se encuentra en el epitelio vomeronasal, estos

resultados respaldan firmemente la idea de que el OV es fundamental para el comportamiento específico masculino en respuesta a las señales sensoriales para la discriminación sexual (Halpern & Martınez-Marcos, 2003).

Según Münch *et al.* (2018) las corrientes de Cl^- activadas por Ca^{2+} juegan un papel importante en la transducción sensorial del OV. En principio se cree que estas corrientes amplifican el potencial inicial del receptor evocado por feromonas al mediar un flujo despolarizante de Cl^-. Debido a ello el estudio de los autores se centró en investigar los efectos que implican la eliminación de los canales ANO1 y ANO2 (unidades estructurales de los canales de cloruro activados por calcio) en ratones. Los organismos que carecían de ANO2 mostraban corrientes de Cl^- activadas por Ca^{2+}, pero estas corrientes se encontraban ausentes en ratones con desactivación de ANO1 específica de la neurona olfativa. El hecho anterior condujo a una disminución de los picos espontáneos y evocados por feromonas de las neuronas sensoriales vomeronasales. A pesar de esto, la ausencia de estas corrientes no afectó la agresión territorial entre machos en ratones, lo que sugiere que estas corrientes no son esenciales para este comportamiento.

Sobre los efectos del daño en el OV, Boillat *et al.* (2015) indican que en ratones con un canal iónico TRPC2 alterado, no muestran preferencia al discriminar entre conspecíficos sanos frente a enfermos. En estos ratones con disfunción vomeronasal, no se observa un aumento de la actividad neuronal en el BOA cuando están expuestos a la orina de ratones enfermos. Esto sugiere que las señales químicas de enfermedad no son detectadas de manera efectiva. Por otro lado, ratones con el OV quirúrgicamente removido muestran un comportamiento similar al de los ratones con la mutación TRPC2, es decir, no presentan una preferencia significativa por conspecíficos sanos. Estos resultados subrayan la importancia del sistema vomeronasal en la mediación de comportamientos innatos, como la evitación de organismos enfermos. Por lo tanto, la alteración de este sistema impide que los ratones detecten y eviten las señales químicas aversivas presentes en la orina. Debido a ello, se compromete la capacidad para detectar y evitar a individuos enfermos, lo que puede aumentar su riesgo de exposición a patógenos.

¿Los humanos detectan feromonas?

A pesar del escepticismo inicial sobre la capacidad de los humanos para detectar y responder a las feromonas en principio debido a la aparente vestigialidad del OV y la falta de discernimiento del BOA,

han surgido estudios que podrían indicar que los humanos poseen un OV funcional que responde a las feromonas, de manera específica para cada sexo (Grammer *et al.*, 2005).

Se ha hipotetizado que los principales productores de feromonas humanas son las glándulas apocrinas, ubicadas en las axilas y la región púbica (Grammer *et al.*, 2005). En un estudio realizado por Chen & Haviland-Jones (1999) se investigó el efecto de diferentes olores provenientes de axilas humanas, y cómo estos influyen en el estado de ánimo de las personas. Los olores fueron evaluados en términos del agrado percibido, intensidad, percepción de masculinidad, edad de los donantes y reacción generada (a través del cambio de estado de ánimo: depresivo, hostil y positivo antes y después de oler). Se encontró que la exposición a los olores durante menos de 2 minutos producía cambios significativos, rápidos y leves en el estado de ánimo depresivo. Además, estos cambios no estaban relacionados con las percepciones de los observadores sobre las cualidades olfativas de los olores. Curiosamente, este trabajo reveló que los olores percibidos como desagradables e intensos tenían la misma probabilidad de aliviar un estado de ánimo depresivo que los olores percibidos como agradables. En conclusión, la investigación sugiere que el efecto del olor en el estado de ánimo es independiente de si el olor es agradable o desagradable.

Otro trabajo publicado por Bensafi *et al.* (2004) describe los efectos de oler diferentes concentraciones de un compuesto derivado de los esteroides sexuales humanos llamado 4,16-androstadien-3-ona (AND) en la función del sistema nervioso autónomo y el estado de ánimo en hombres y mujeres. Los resultados demuestran que los efectos de oler AND son específicos del sexo y dependientes de la concentración; ya que, en mujeres, solo las concentraciones altas de AND produjeron el aumento significativo en el estado de ánimo positivo y una disminución en el estado de ánimo negativo en comparación con los hombres. Además, se observaron efectos asociados al sistema nervioso simpático en las mujeres (cambios en la respuesta electrodérmica) y efectos de tipo parasimpático en los hombres (aumento de la temperatura de la superficie de la piel). Estos hallazgos sugieren que AND desempeña un papel fundamental en la comunicación química entre humanos, lo que podría respaldar la idea de que las feromonas pueden afectar el comportamiento y el estado emocional.

Retomando la comunicación química a través de esteroides, Zhou *et al.* (2014) buscaron comprobar si la androstadienona y el estratetraenol califican como feromonas sexuales humanas al comunicar

información de género según el sexo y la orientación sexual. Utilizaron pantallas dinámicas de puntos de luz que representan la forma de caminar de personas cuyo género se modificó digitalmente. Los participantes fueron expuestos a los esteroides mencionados y se observó cómo influyen en su percepción sobre los caminantes. Los resultados del trabajo mencionan que la androstadienona hizo que las mujeres heterosexuales percibieran a los caminantes como más masculinos. Mientras que el estratetraenol hizo que los hombres heterosexuales percibieran a los caminantes como más femeninos. Por otro lado, los hombres homosexuales respondieron de manera similar a las mujeres heterosexuales. Y finalmente, las mujeres bisexuales u homosexuales mostraron respuestas intermedias entre hombres y mujeres heterosexuales. Este trabajo demuestra que la percepción visual del género puede ser modulada significativamente por señales quimiosensoriales.

También las feromonas pueden influir sobre la actividad de las células T humanas de acuerdo con un estudio realizado por Cervia *et al*. (2013). Er-1 es una feromona proteica helicoidal soluble en agua del ciliado *Euplotes raikovi*. La investigación determinó que Er-1 aumenta la viabilidad, la síntesis de ADN y la proliferación de células T Jurkat humanas. También, estimula la producción de diversas citoquinas como el interferón-γ, el factor de necrosis tumoral α, y diversas interleucinas. Además, se induce la formación de un complejo regulador de Er-1 sobre la actividad de las células T a través de la interacción con el receptor de IL-2. La unión de Er-1 al receptor de IL-2 induce endocitosis reversible y aumenta los niveles de fosforilación de quinasas. Lo anterior indica la activación de vías de señalización que mejoran la actividad de las células T. De esta manera, la capacidad de Er-1 para estimular la actividad de las células T humanas resalta su potencial como agente inmunomodulador. Esto podría tener implicaciones importantes para mejorar las respuestas inmunitarias en diversos contextos terapéuticos, incluidas las infecciones y las deficiencias inmunitarias.

CONCLUSIONES

En mamíferos como los roedores, el olfato mediante la detección de feromonas juega un papel en la biología de la reproducción, destacando: la atracción sexual, regulación hormonal y generación de respuestas innatas y estereotipadas, de esta manera, el olfato altera el equilibrio neuroendocrino. También inducen respuestas específicas según el estado interno del individuo y pueden variar en eficacia dependiendo de factores como la experiencia previa y la plasticidad neuronal. Este

reconocimiento se basa en respuestas innatas y estereotipadas mediadas por el órgano vomeronasal, que contiene neuronas receptoras especializadas en detectar feromonas. La importancia de estas sustancias químicas al momento de generar una respuesta fisiológica definida puede afectar el comportamiento, aunque sigue siendo una cuestión abierta para el caso de los humanos. La investigación sobre feromonas destaca su influencia en el comportamiento y la fisiología tanto en animales como en humanos, subrayando la necesidad de continuar explorando este campo para entender mejor cómo los olores afectan nuestro comportamiento y estado emocional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bensafi, M., Tsutsui, T., Khan, R., Levenson, R. W., & Sobel, N. (2004). Sniffing a human sex-steroid derived compound affects mood and autonomic arousal in a dose-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*, 29(10), 1290-1299.

Boehm, U. (2006). The vomeronasal system in mice: from the nose to the hypothalamus-and back!. In Seminars in cell & developmental biology (Vol. 17, No. 4, pp. 471-479). Academic Press.

Boillat, M., Challet, L., Rossier, D., Kan, C., Carleton, A., & Rodriguez, I. (2015). The vomeronasal system mediates sick conspecific avoidance. *Current Biology*, 25(2), 251-255.

Buchinger, T. J., & Li, W. (2020). The evolution of (non) species-specific pheromones. *Evolutionary Ecology*, 34(4), 455-468.

Carew, S. J., Mukherjee, B., MacIntyre, I. T., Ghosh, A., Li, S., Kirouac, G. J., ... & Yuan, Q. (2018). Pheromone-induced odor associative fear learning in rats. *Scientific reports*, 8(1), 17701.

Cervia, D., Catalani, E., Belardinelli, M. C., Perrotta, C., Picchietti, S., Alimenti, C., ... & Vallesi, A. (2013). The protein pheromone Er-1 of the ciliate Euplotes raikovi stimulates human T-cell activity: involvement of interleukin-2 system. *Experimental Cell Research*, 319(3), 56-67.

Chen, D., & Haviland-Jones, J. (1999). Rapid mood change and human odors. *Physiology & behavior*, 68(1-2), 241-250.

Grammer, K., Fink, B., & Neave, N. (2005). Human pheromones and sexual attraction. European *Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 118(2), 135-142.

Glinin, T. S., Petrova, M. V., Shcherbinina, V., Shubina, A. N., Dukelskaya, A. V., Starshova, P. V., ... & Daev, E. V. (2023). Pheromone of grouped female mice impairs genome stability in male mice through stress-mediated pathways. *Scientific Reports*, 13(1), 17622.

Halpern, M., & Martınez-Marcos, A. (2003). Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Progress in neurobiology*, 70(3), 245-318.

Hattori, T., Osakada, T., Matsumoto, A., Matsuo, N., Haga-Yamanaka, S., Nishida, T., ... & Kikusui, T. (2016). Self-exposure to the male pheromone ESP1 enhances male aggressiveness in mice. *Current Biology*, 26(9), 1229-1234.

Hellier, V., Brock, O., Candlish, M., Desroziers, E., Aoki, M., Mayer, C., ... & Bakker, J. (2018). Female sexual behavior in mice is controlled by kisspeptin neurons. *Nature communications*, 9(1), 400.

Kiyokawa, Y. (2017). Social odors: alarm pheromones and social buffering. *Social Behavior from Rodents to Humans: Neural Foundations and Clinical Implications*, 47-65.

Kiyokawa, Y., Tamogami, S., Ootaki, M., Kahl, E., Mayer, D., Fendt, M., ... & Takeuchi, Y. (2023). An appeasing pheromone ameliorates fear responses in the brown rat (Rattus norvegicus). *Iscience*, 26(7).

Kobayashi-Sakashita, M., Kiyokawa, Y., & Takeuchi, Y. (2023). Parallel Olfactory Systems Synergistically Activate the Posteroventral Part of the Medial Amygdala Upon Alarm Pheromone Detection in Rats. *Neuroscience*, 521, 123-133.

Leypold, B. G., Yu, C. R., Leinders-Zufall, T., Kim, M. M., Zufall, F., & Axel, R. (2002). Altered sexual and social behaviors in trp2 mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(9), 6376-6381.

Logan, D. W. (2015). The complexity of pheromone-mediated behaviour in mammals. Current *Opinion in Behavioral Sciences*, 2, 96-101.

Martínez-García, F., Martínez-Ricós, J., Agustín-Pavón, C., Martínez-Hernández, J., Novejarque, A., & Lanuza, E. (2009). Refining the dual olfactory hypothesis: pheromone reward and odour experience. *Behavioural brain research*, 200(2), 277-286.

Mohedano-Moriano, A., Pro-Sistiaga, P., Úbeda-Bañón, I., Crespo, C., Insausti, R., & Martinez-Marcos, A. (2007). Segregated pathways to the vomeronasal amygdala: differential projections from the anterior and posterior divisions of the accessory olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*, 25(7), 2065-2080.

Münch, J., Billig, G., Hübner, C. A., Leinders-Zufall, T., Zufall, F., & Jentsch, T. J. (2018). Ca2+-activated Cl− currents in the murine vomeronasal organ enhance neuronal spiking but are dispensable for male–male aggression. *Journal of Biological Chemistry*, 293(26), 10392-10403.

Naik, A. S., Lin, J. M., Taroc, E. Z. M., Katreddi, R. R., Frias, J. A., Sammons, M., & Forni, P. E. (2019). Smad4 signaling establishes the somatosensory map of basal vomeronasal sensory neurons. *bioRxiv*, 738393.

Ploss, V. M., Gebhart, V. M., Gisder, D., Dölz, W., & Jirikowski, G. F. (2014). Localization of sex hormone binding globulin in the rat vomeronasal organ. *Journal of chemical neuroanatomy*, 61, 120-123.

Schmid, T., Boehm, U., & Braun, T. (2020). GnRH neurogenesis depends on embryonic pheromone receptor expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 518, 111030.

Scott, K. (2003). Sex and the MHC. *Developmental Cell*, 4(3), 290-291.

Stowers, L., & Liberles, S. D. (2016). State-dependent responses to sex pheromones in mouse. *Current opinion in neurobiology*, 38, 74-79.

Suárez, R., García-González, D., & De Castro, F. (2012). Mutual influences between the main olfactory and vomeronasal systems in development and evolution. *Frontiers in neuroanatomy*, 6, 50.

Tan, S., & Stowers, L. (2020). Bespoke behavior: mechanisms that modulate pheromone-triggered behavior. *Current opinion in neurobiology*, 64, 143-150.

Varner, E., Jackson, H., Mahal, M., Takács, S., Gries, R., & Gries, G. (2020). Brown rats and house mice eavesdrop on each other's volatile sex pheromone components. *Scientific Reports*, 10(1), 17701.

Watanabe, Y., Ikegami, K., Nakamura, S., Uenoyama, Y., Ozawa, H., Maeda, K. I., ... & Inoue, N. (2020). Mating-induced increase in Kiss1 mRNA expression in the anteroventral

periventricular nucleus prior to an increase in LH and testosterone release in male rats. *Journal of Reproduction and Development*, 66(6), 579-586.

Xu, P. S., Lee, D., & Holy, T. E. (2016). Experience-dependent plasticity drives individual differences in pheromone-sensing neurons. *Neuron*, 91(4), 878-892.

Yamamoto, S., Arakaki, R., Noguchi, H., Takeda, A., Uchishiba, M., Kamada, S., ... & Iwasa, T. (2024). Kisspeptin administration may promote precopulatory behavior in male rats independently or supplementally to testosterone and contribute to proceptive behavior in female partners, reducing mating failure. *General and Comparative Endocrinology*, 353, 114528.

Yoshinaga, S., Sato, T., Hirakane, M., Esaki, K., Hamaguchi, T., Haga-Yamanaka, S., ... & Terasawa, H. (2013). Structure of the mouse sex peptide pheromone ESP1 reveals a molecular basis for specific binding to the class C G-protein-coupled vomeronasal receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 288(22), 16064-16072.

Yu, D., Bao, L., & Yin, B. (2024). Emotional Contagion in Rodents: A Comprehensive Exploration of Mechanisms and Multimodal Perspectives. *Behavioural Processes*, 105008.

Zhang, Y. H., Tang, M. M., Guo, X., Gao, X. R., Zhang, J. H., & Zhang, J. X. (2019). Associative learning is necessary for airborne pheromones to activate sexual arousal-linked brain areas of female rats. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 73, 1-12.

Zhou, W., Yang, X., Chen, K., Cai, P., He, S., & Jiang, Y. (2014). Chemosensory communication of gender through two human steroids in a sexually dimorphic manner. *Current Biology*, 24(10), 1091-1095.

Zilkha, N., Chuartzman, S. G., Sofer, Y., Pen, Y., Cum, M., Mayo, A., ... & Kimchi, T. (2023). Sex-dependent control of pheromones on social organization within groups of wild house mice. Current biology, 33(8), 1407-1420.