



03040

//

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**MAESTRIA EN CIENCIAS
(NEUROBIOLOGIA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA**

**RECUPERACION DE LA CONDUCTA SEXUAL
MEDIANTE TRANSPLANTES DE TEJIDO
EMBRIONARIO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRIA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGIA)

P R E S E N T A

VERONICA LOPEZ ARIAS

**DIRECTOR DE TESIS
RAUL GERARDO PAREDES GUERRERO**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción.....	3
Capítulo 1 Conducta Sexual	
1.1 Descripción de la conducta sexual en la rata macho.....	9
1.2 Control hormonal de la reproducción en la rata macho.....	12
1.3 Importancia del sistema vomeronasal y claves quimosensoriales sobre la conducta sexual.....	14
1.4 Estructuras del sistema nervioso central involucradas en el control de la conducta sexual.....	19
1.5 Área Preóptica Media y Tegmento Dorsolateral.....	21
1.6 Aspectos motivacionales relacionados con la conducta sexual.....	27
Capítulo II Transplantes de tejido embrionario al sistema nervioso central	
2.1 Generalidades.....	31
2.2 ¿Por qué el transplante neural es más exitoso que los transplantes de otras regiones del cuerpo?.....	33
2.3 Modelos de transplantes.....	34
2.4 Métodos de transplante neuronal.....	35
2.5 Mecanismos de recuperación.....	36
2.6 Ventajas del uso de tejido fetal en transplantes.....	37
2.7 Transplantes fetales y recuperación de funciones de áreas hipotálamicas y mesencefálicas.....	38
Capítulo III Trabajo de investigación	
3.1 Planteamiento del problema.....	44
3.2 Sujetos.....	45
3.3 Procedimiento.....	45
3.4 Cirugía.....	46
3.5 Transplantes.....	47

3.6 Histología	47
3.7 Análisis estadístico	49
3.8 Resultados	49
Capítulo IV Conclusiones	59
Bibliografía	63

INTRODUCCIÓN

Todas las especies manifiestan diferentes tipos de expresiones conductuales, entre los cuales la conducta sexual resulta de especial relevancia ya que ésta garantiza la sobrevivencia de las especies.

La conducta sexual es la expresión de la acción del sistema nervioso central (SNC). En los vertebrados, esta conducta depende de hormonas producidas por las gónadas que a su vez están controladas por la hipófisis. El lóbulo anterior de la hipófisis participa en el control tanto de la producción de gametos como de las hormonas esteroideas, y estas hormonas hipofisarias se encuentran bajo el control del hipotálamo a través de la secreción de ciertos factores liberadores.

La expresión de la conducta sexual se manifiesta de diferente manera dependiendo de la especie. En el caso de la rata macho la conducta sexual se ha dividido en tres fases: precopulatoria, copulatoria y postcopulatoria. La fase precopulatoria consiste básicamente de olfateo, exploración genital, aseo y persecución del compañero (Hliňak, 1986; Hliňak y cols., 1987). Para la aparición de la conducta copulatoria es determinante el despliegue de conductas por parte de la hembra: brincoteo, desplazamiento en zig-zag y movimiento de orejas (Hliňak, 1990). En la fase copulatoria, la rata macho exhibe una serie de movimientos estereotipados fácilmente distinguibles en montas, intromisiones y eyaculaciones (Hard y Larsson, 1968; Larsson, 1979). Los parámetros comúnmente utilizados en la cuantificación de la conducta sexual de la rata macho son: latencia de monta, latencia de intromisión, latencia de eyaculación, intervalo posteyaculatorio y número de montas e intromisiones preeyaculatorias. En la conducta copulatoria el macho puede o no mostrar montas (Hliňak, 1990). La fase postcopulatoria se caracteriza por el acicalamiento y el reposo por parte del macho. Beach y Holtz Tucker en 1949 sugirieron que el intervalo posteyaculatorio consta de dos fases: a) una larga en la que el período refractario es absoluto, no hay actividad sexual y va acompañada de vocalizaciones ultrasónicas y b) una

corta en la que el período refractario es relativo, en donde pueden presentarse montas si existe suficiente estimulación, ya sea por parte de la hembra (Beach, Holtz-Tucker, 1949) o estimulación eléctrica aplicada a los flancos del macho (Barfield y Sachs, 1968).

Algunos estudios se han enfocado a tratar de encontrar el posible sustrato neural de la conducta sexual. Así se han estimulado y lesionado diferentes áreas cerebrales como son, el hipotálamo (Larsson, 1979), el bulbo olfatorio (Heimer y Larsson, 1967), la amígdala (Schwartz y Kling, 1964; Harris y Sachs, 1975), la estría terminal (Schwartz y Kling, 1964; Harris y Sachs, 1975) y el hipocampo (Deswurry y cols., 1968).

En particular el área preóptica media (APM) y el tegmento dorsolateral (TDL) se han relacionado de manera importante con el control de la conducta sexual, ya que, al lesionar estas estructuras se observan efectos dramáticos sobre dicha conducta, pudiendo desaparecer la conducta sexual de manera permanente.

La estimulación eléctrica del APM facilita la conducta sexual en diversas especies de animales. Esta facilitación involucra una reducción en el número de intromisiones necesarias para eyacular (Malsbury, 1971; Merari y Ginton, 1975; Van Dis y Larsson, 1971) y una importante reducción en el intervalo posteyaculatorio (Madlafousek y cols. 1970; Malsbury, 1971; Merari y Ginton, 1975; Van Dis y Larsson, 1971). Mientras que lesiones unilaterales en la misma región carecen de efecto (Lisk, 1968). Por el contrario, las lesiones electrolíticas bilaterales del APM alteran la conducta sexual en la rata macho (deteriorándola o eliminándola por completo, dependiendo del tamaño de la lesión). Los efectos de esta lesión sobre la conducta sexual no están asociados a alteraciones hormonales, de erección o eyaculación (Heimer y Larsson, 1966/1967; Lisk, 1968, Lupo y cols., 1983; Stefanick y Davidson, 1987).

Por otro lado, se ha demostrado que las lesiones bilaterales del TDL, mas no lesiones unilaterales de esta área eliminan la conducta sexual produciendo efectos

similares a aquéllos producidos después de lesionar el APM. Asimismo se ha demostrado que la alteración de la conducta sexual por lesiones contralaterales del APM y TDL son permanentes; estas deficiencias de la conducta sexual se refieren a la incapacidad motivacional de la rata macho para culminar el acto copulatorio con una eyaculación (Esquivel y López-Arias, 1996).

Por las evidencias antes descritas, la mayoría de los expertos concuerdan en que el APM es quizás la estructura más importante del cerebro involucrada en el control de la conducta sexual masculina (Hart y Ladewig, 1979). Asimismo un importante número de autores coincide en que el control que tiene el APM sobre la conducta sexual se logra por medio de axones que corren a través del haz medial del telencéfalo (HMT) (Brackett y Edwards, 1984). Las células del APM mandan fibras eferentes a través del HMT que pasan a través y/o terminan en el tegmento ventral y dorsolateral del mesencéfalo (Conrad y Paff, 1976).

Estas evidencias sugieren la existencia de un circuito entre el APM y TDL, estas áreas están involucradas de manera integral en el control de la conducta sexual, por lo cual el daño bilateral en cualquier parte del circuito reduce significativamente o elimina la conducta sexual.

Tanto las lesiones contralaterales del APM y TDL como las lesiones bilaterales del APM afectan aspectos motivacionales en la conducta sexual de la rata macho. De hecho las neuronas localizadas en el APM que se proyectan a diferentes partes del cerebro medio parecen estar involucradas en sistemas motores que se relacionan con sistemas motivacionales primarios (Sinnamon, 1992). El APM es una estructura donde se integra la información adecuada para motivar al animal a iniciar una serie copulatoria. El circuito que forman el APM y TDL es determinante para que los aspectos motivacionales se traduzcan en acciones motoras (Esquivel y López-Arias, 1996).

Se ha comprobado que los efectos de las lesiones bilaterales y contralaterales del APM y TDL son permanentes, ya que no se ha detectado recuperación

espontánea de la conducta sexual. Los procedimientos que inducen copulación en animales con poca actividad sexual así como tratamientos con fármacos no restablecen la conducta sexual en ratas con lesiones en estas estructuras. Por lo tanto estos modelos representan una buena posibilidad para evaluar la recuperación funcional de esta conducta a través de la técnica de trasplantes de tejido embrionario.

La técnica de trasplante de tejido cerebral se ha utilizado para estudiar el desarrollo y regeneración en el sistema nervioso central (SNC). Para ello se han utilizado diferentes modelos que son: epilepsia (Barry y cols., 1987), demencia (Dunnett, 1990) y depresión (Sagen y cols., 1990), entre otros.

Existen varios modelos animales para estudiar los mecanismos involucrados en la recuperación de funciones por trasplantes de tejido fetal. Uno de los más utilizados consiste en lesionar unilateralmente los somas dopaminérgicos que se localizan en la sustancia nigra. Se ha encontrado que los trasplantes de tejido fetal pueden prevenir las deficiencias motoras producidas por estas lesiones (Bjöklund y Stenevi, 1979; Dunnett y cols., 1983; Perlow y cols., 1979). Otro modelo consiste en producir deficiencias en la adquisición de diferentes modelos de aprendizaje y valorar la recuperación inducida por los trasplantes (Kesslak y cols., 1986; Stein y cols., 1988). Con lo antes descrito se demuestra que los trasplantes de tejido fetal pueden mejorar las deficiencias en funciones motoras y cognoscitivas.

Existe una gran variedad de métodos de trasplante, pero la mayoría de los experimentos han usado uno de cuatro procedimientos básicos:

1. Implantación de fragmentos sólidos de tejido directamente en el parénquima del cerebro huésped o en la cavidad producida por una lesión de aspiración.
2. Colocación de fragmentos sólidos de tejido en un ventrículo cerebral.
3. Colocación de trasplantes en suspensión celular en el parénquima.

(Björklund y Stenevi, 1985(b) y Gash, 1984).

4. Implantación de tejido neural encapsulado en polímeros (Aebischer, Winn y Galletti, 1988).

Para explicar la recuperación funcional producida por los trasplantes de tejido fetal al SNC se han planteado tres posibles mecanismos:

1. Factores humorales.- El trasplante libera factores humorales en el huésped (neurotransmisores y hormonas) haciendo que las neuronas sensibles a estas moléculas recuperen su actividad (Dunnett y cols., 1983; Freed y cols., 1981; Perlow y cols., 1979).
2. Factores tróficos.- El cerebro responde a una lesión produciendo factores tróficos que incrementan la supervivencia neuronal y promueven el crecimiento de neuritas (Cotman y Nieto-Sampedro, 1984; Needels y cols., 1985).
3. Restablecimiento de conexiones.- Se ha demostrado una integración completa del trasplante y el huésped por medio del establecimiento de conexiones recíprocas (Nothias y cols., 1988).

A pesar de que se considera que el SNC es un sitio privilegiado inmunológicamente para la supervivencia de trasplantes, se han detectado respuestas de rechazo por parte de este sistema. La presencia de un tejido extraño provoca una serie de respuestas por el sistema inmunológico que resultan en el rechazo de ese tejido. Por lo que, el tejido cerebral transplantado al SNC debe mostrar solamente respuestas de rechazo leves (Kimble, 1990).

Cabe mencionar que el lugar de implantación en el cerebro huésped es importante para la supervivencia del tejido implantado y para la integración del trasplante con el tejido del cerebro huésped (Stenevi y cols., 1976).

Para que la técnica de trasplante fetal tenga éxito hay que tomar en cuenta que dentro del período fetal existen momentos óptimos para la supervivencia de

transplantes de diferentes regiones del SNC. En el caso de las áreas hipotálamicas y mesencefálicas, en la rata, el periodo óptimo es generalmente alrededor de los días embrionarios 15 al 18 (Gash y cols., 1985).

Como ya se mencionó la técnica de trasplante fetal se ha llevado a cabo en diferentes regiones del SNC incluyendo las áreas hipotálamicas y mesencefálicas. Los trasplantes fetales hipotálamicos se integran adecuadamente presentando una organización vascular extensa entre el trasplante y el huésped (Scott y Kelsick, 1985). Además las neuronas hipotálamicas transplantadas sobreviven largo tiempo y establecen conexiones anatómicas y funcionales con el tejido adulto (Marciano y cols., 1989).

En 1990 Paredes y colaboradores demostraron que trasplantes de tejido fetal hipotálamico inducen recuperación de la conducta sexual en ratas macho que fueron previamente lesionadas en el APM.

En cuanto a evidencias acerca de la efectividad de los trasplantes en el mesencéfalo, específicamente de la sustancia nigra, se tienen datos de varios estudios en roedores. Por ejemplo, diferentes grupos de investigadores han reportado la disminución de la conducta de rotación en ratas con lesiones nigroestriales unilaterales después de haber transplantado tejido fetal de la sustancia nigra (Dunnett y cols., 1985; Dunnett et al., 1981a, 1981b, 1981c).

A continuación se dará una descripción detallada de la conducta sexual en la rata macho y las investigaciones hechas sobre los trasplantes de tejido embrionario en el sistema nervioso central.

CAPITULO I CONDUCTA SEXUAL

1.1 Descripción de la conducta sexual en la rata macho.

Todas las especies manifiestan diferentes tipos de expresiones conductuales, entre las cuales la conducta sexual resulta de especial relevancia ya que esta garantiza la supervivencia de las especies. La expresión de cualquier conducta requiere cambios en el organismo a nivel neuroendocrino, fisiológico y anatómico.

A pesar de que la expresión de la conducta sexual se da por la acción del SNC, se manifiesta de diferente manera dependiendo de la especie. En el caso de la rata macho la conducta sexual es dividida en conducta precopulatoria, copulatoria y postcopulatoria. Generalmente los estudios de esta conducta se enfocan básicamente a las expresiones conductuales de la fase copulatoria (montas, intromisiones y eyaculaciones). Sin embargo, la fase precopulatoria determina en muchos casos la aparición o no aparición de la conducta sexual. A continuación se hará una descripción de estas 3 fases.

Conducta precopulatoria

Esta conducta puede llegar a durar desde unos cuantos segundos hasta horas dependiendo de la especie (Sachs y Meisel, 1988). En las ratas macho, esta conducta consiste básicamente en olfateo, exploración genital, aseo y persecución del compañero (Hliňak, 1986; Hliňak y cols., 1987). Para la aparición de la conducta copulatoria es determinante el despliegue de conductas de atracción por parte de la hembra: brincoteo (*hopping*), desplazamiento en zig-zag (*darting*) y movimiento de orejas (*ear wiggling*) (Hliňak, 1990). Más aún, si la estimulación producida por el compañero no es la adecuada en la conducta precopulatoria, la cópula puede no ocurrir. Se ha demostrado que una hembra sexualmente receptiva que no muestra la conducta precopulatoria al estar interactuando con el macho, éste suele mostrar únicamente breve olfateo y escaso interés en ella. Por

otro lado, cuando la hembra que se encuentra interactuando con el macho exhibe la conducta precopulatoria completa, todos los patrones precopulatorios antes mencionados son observados en la rata macho (Hlišak, 1983), por lo que podemos suponer que esta conducta precopulatoria está significativamente determinada por el comportamiento de la hembra.

Los tratamientos farmacológicos que decrementan la conducta precopulatoria, inhiben la conducta sexual (Paredes y Agmo, 1989). Se ha postulado que el paso de la fase precopulatoria a la copulatoria es un aspecto importante no sólo de la potencia sexual temporal del macho sino también de su potencia sexual permanente; esta transición parece ser el momento clave en la interacción sexual (Hlišak y cols., 1986 y 1987).

Conducta copulatoria

La rata macho exhibe una serie de patrones motores bien definidos durante la fase copulatoria, estos son:

- a) *Monta*.- El macho se para en sus miembros posteriores detrás de la hembra palpándola por los flancos y realizando movimientos pélvicos relativamente cortos. En ocasiones esta conducta puede ir seguida de acicalamiento genital.
- b) *Intromisión*.- Consiste en una monta con movimiento pélvico vigoroso y relativamente prolongado que termina en una desmonta que se caracteriza por un fuerte salto hacia atrás. El patrón de intromisión puede ir o no acompañada de penetración vaginal. En la mayoría de los casos, esta conducta va seguida de acicalamiento genital.
- c) *Eyaculación*.- Se observa como el patrón de monta pero en este caso se da una inserción penéana que se mantiene por algunos segundos y va acompañada por la expulsión de líquido seminal y espermatozoides. Esta conducta se caracteriza por un fuerte movimiento pélvico así como contracciones del músculo esquelético de las extremidades delanteras y traseras. Después de la eyaculación el patrón de desmonta no es estereotipado pero siempre ocurre acicalamiento genital.

Los parámetros comúnmente utilizados en la cuantificación de la conducta sexual de la rata macho son:

- 1) Latencia de monta.- es el tiempo transcurrido desde que el macho entra en contacto con la hembra hasta la aparición de la primera monta.
- 2) Latencia de intromisión.- es el tiempo transcurrido desde que el macho entra en contacto con la hembra hasta la aparición de la primera intromisión.
- 3) Latencia de eyaculación.- es el tiempo transcurrido entre la primera intromisión y la eyaculación.
- 4) Intervalo posteyaculatorio.- es el tiempo que transcurre entre la eyaculación y la primera intromisión de la segunda serie copulatoria.
- 5) Número de montas preeyaculatorias.
- 6) Número de intromisiones preeyaculatorias.

En la conducta copulatoria el macho puede o no mostrar montas y el número de intromisiones varía entre 8 y 15 antes de eyacular; se considera que un macho experto puede eyacular entre 5 y 10 minutos después de haber entrado en contacto con una hembra receptiva.

Después de terminar una serie copulatoria se presenta un intervalo de 5 a 7 minutos en el que el macho no responde a la estimulación sexual; a este período se le denomina intervalo posteyaculatorio. Después de este período el animal puede reiniciar la cópula completando así varias series copulatorias. El número de intromisiones y la latencia de eyaculación se reducen en la segunda y tercera series copulatorias, incrementándose en las series subsecuentes. Se considera que un macho experto puede alcanzar de 8 a 12 eyaculaciones antes de quedar sexualmente exhausto (Hard y Larsson, 1968; Larsson, 1979). Rara vez la eyaculación se da sin una o varias intromisiones, por lo que se ha sugerido que estas últimas tienen un efecto facilitador sobre la eyaculación.

Conducta postcopulatoria

Una vez terminada la conducta copulatoria, el macho entra en un período de acicalamiento intenso seguido por inactividad, siendo refractario a la estimulación sexual. Este período de inactividad se va incrementando en las series subsecuentes. Beach y Holtz-Tucker en 1949 sugirieron que el intervalo posteyaculatorio consta de 2 fases: a) una larga en la que el período refractario es absoluto, no hay actividad sexual y el 75% del intervalo va acompañada de vocalizaciones ultrasónicas de 22 KHz. (estas vocalizaciones se modifican de acuerdo al número de eyaculaciones previas) (Barfield, Wilson y McDonald, 1975; Larsson 197; Sachs y Meisel, 1988); y b) una corta en la que el período refractario es relativo, en donde pueden presentarse montas si existe suficiente estimulación, por ejemplo: estimulación adecuada por parte de la hembra (Beach y Holtz-Tucker, 1949) o estimulación eléctrica aplicada a los flancos del macho; ésta última reduce el intervalo posteyaculatorio en un 25% (Barfield y Sachs, 1968).

1.2 Control hormonal de la reproducción en la rata macho.

La conducta copulatoria se presenta por primera vez y en forma completa cuando las gónadas empiezan a funcionar, lo que permite inferir que estas glándulas son quienes determinan la conducta sexual, de hecho, la extirpación de las mismas causa la desaparición de la conducta copulatoria. Es evidente la influencia que tienen las hormonas hipofisarias y los andrógenos derivados del testículo en la producción de los espermatozoides. Los andrógenos resultan especialmente importantes en el macho ya que de éstos dependen los caracteres sexuales secundarios así como la función de las glándulas accesorias. Son también importantes las condiciones y la historia de cada individuo (Larsson, 1979).

El lóbulo anterior de la hipófisis participa en el control tanto de la producción de gametos como de las hormonas esteroideas a través de la secreción de gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH).

Las hormonas hipofisarias están bajo el control del hipotálamo mediante la secreción de ciertos factores liberadores. El hipotálamo libera factores que llegan a la hipófisis anterior; ésta a su vez libera a las hormonas correspondientes (LH y FSH) que actúan en los testículos para la producción de testosterona (LH) y para la realización de la espermatogénesis (FSH).

La función testicular se regula por un sistema de retroalimentación negativa a través de la hipófisis y el hipotálamo. Por lo tanto, ante una disminución en la concentración de testosterona en la sangre se produce un aumento en la liberación de LH. Como resultado de este aumento se origina una mayor producción de testosterona la cual es secretada por las células intersticiales de Leydig. Por otro lado este aumento inhibe la secreción de LH permitiendo tener los niveles de testosterona en la sangre relativamente constantes. La unión de la hormona LH a receptores específicos en la membrana de las células de Leydig estimula la síntesis y secreción de testosterona, siendo éste el principal andrógeno producido en los testículos.

De la testosterona depende la morfología y función del sistema conductor masculino y es primordial para la realización de la espermatogénesis, proceso en el que se observan capas de células cada vez más maduras que en orden creciente de madurez se van denominando espermatocitos primarios, secundarios y espermátides; una vez que estos últimos alcanzan la madurez plena se les conoce como espermatozoides. Esta maduración se da a través de una división meiótica (Tortora y Anagnostakos, 1989). Los espermatozoides pasan por el epidídimo hasta llegar al conducto deferente en donde se almacenan hasta alcanzar su madurez final adquiriendo así las capacidades de fertilidad y motilidad.

La disminución en la actividad sexual producida por la castración ha sido mostrada en varias especies de mamíferos entre los que se incluye la rata (consulte Larsson, 1979; Sachs y Meisel, 1988). Pocos días después de la

castración en ratas macho se ha observado un incremento en la latencia de intromisión. Conforme el tiempo transcurre se elimina la capacidad de los animales para eyacular, seguida de la desaparición del patrón de intromisión y finalmente, se elimina el patrón de monta (Davidson, 1966; Stone, 1939). Los efectos inhibitorios de la castración sobre el patrón copulatorio se revierten de manera dependiente de la dosis por la administración de testosterona (Davidson, 1966). Generalmente la conducta sexual reaparece después de varias inyecciones de testosterona. Se ha descrito que una sola dosis alta de la hormona puede restaurar la cópula (Beyer y cols., 1976).

1.3 Importancia del sistema vomeronasal y claves quimiosensoriales sobre la conducta sexual.

En este apartado se discutirá la importancia que presenta el sistema olfatorio, las claves olfatorias y la acción de feromonas para activar la conducta sexual.

Numerosos estudios han demostrado que el órgano vomeronasal (OVN) regula la acción feromonal involucrada en el mantenimiento de la conducta sexual tanto masculina como femenina (Commins y Yahr, 1984; Emery y Sachs, 1976). También está involucrado en mecanismos feromonales primarios que afectan la gestación (Halpern, 1987; Bellringer y cols., 1980), el ciclo estral (Ingersoll, 1981) y la conducta materna (Fleming, Vacarino y cols., 1980). Segovia y Guillamón en 1993, describieron que éste sistema es indispensable para la reproducción sexual en mamíferos. La conducta reproductora y/o los cambios neuroendocrinos de ambos sexos se ven facilitados por claves feromonales que son detectadas por receptores del órgano vomeronasal, que a su vez transmite esta información hacia el bulbo olfatorio accesorio, amígdala, núcleo de la cama de la estría terminal y APM (Fig.1). En la rata, esta vía de proyección vomeronasal es sexualmente dimórfica, donde la rata macho presenta

mayor número de receptores y un mayor número de neuronas que salen a través de este circuito.

El sistema vomeronasal se encuentra organizado anatómicamente de la siguiente manera:

- Órgano vomeronasal: Este órgano está constituido por neuronas fusiformes que responden a estímulos químicos. Localizado bilateralmente en la parte más ventral del septum nasal. El neuroepitelio del OVN es el encargado de traducir las señales olfatorias a potenciales de receptor. Esta estructura traduce el estímulo químico de alto peso molecular. Estas moléculas juegan un papel importante en la regulación de la atraktividad (Halpern, 1987; Romero y cols., 1990) y sobre los efectos de las hormonas primarias (Wysocki, 1979 y 1987) facilitando la conducta copulatoria en roedores de ambos sexos (Powers, 1975; Meredith, 1986). La interacción de las feromonas en el epitelio modifica la secreción de gonadotropinas (Fleming y cols., 1979; Saito y Moltz, 1986).

- Bulbo olfatorio accesorio: Es una estructura que descansa en la porción dorsocaudal del bulbo olfatorio mayor. El nervio del órgano vomeronasal transmite información desde el OVN al glomérulo del bulbo olfatorio accesorio (BOA) (Paxinos, 1995). Las neuronas del BOA expresan receptores a esteroides, los cuales pueden ser modulados directamente por hormonas circulantes. El desarrollo de esta estructura se encuentra bajo la influencia de esteroides gonadales (Roos y cols., 1988), y se ha observado que es más grande en la rata macho que en la hembra. El BOA se encuentra relacionada con la inhibición de la conducta sexual femenina en la rata macho, en funciones endocrinas, habituación, agresión, entre otras (Edwards, 1974; Wenzel, 1974). Cain en 1974 reportó que los bulbos olfatorios tienen importantes funciones integrativas.

- Núcleo de la cama de la estra terminal: Este núcleo ha sido considerado como un centro olfatorio secundario. Sin embargo, algunos investigadores lo han considerado como una extensión de la amígdala (Allison, 1953). El núcleo de la

cama de la estría terminal (NCST) fue descrito por Johnston en 1923, como una estructura de materia gris de masa prominente rostral al núcleo olfatorio y caudal a ciertos componentes del complejo amigdaloides, formando parte del cerebro anterior.

El NCST se encuentra involucrado en aspectos fisiológicos y conductuales de la reproducción. Lesiones en este núcleo generan déficits en la conducta sexual de la rata macho (Giantonio y cols., 1970). Los efectos de estas lesiones son similares a las producidas al lesionar la amígdala cortico medial; lo cual sugiere que el NCST sirve como relevo de información desde la amígdala a otras áreas como es el núcleo medial preóptico (Benjamin y cols., 1982).

Se ha postulado que el NCST y la amígdala cortico medial contribuyen en la ejecución de la eyaculación e integran el sistema neural que controla el reinicio de la conducta después de la eyaculación (Emery y Sachs, 1976).

- Amígdala medial: La amígdala (AMG) colinda con la parte final rostral del hipocampo y el límite anterior del asta temporal del ventrículo lateral (Price y cols., 1987). La amígdala medial es un núcleo de la amígdala vomeronasal cuyas neuronas son el blanco para los andrógenos y estrógenos (Simerly, 1990; Stumpff, 1982). Esta estructura se ve involucrada en una gran variedad de conductas y funciones regulatorias (emoción, memoria, modulación de los sistemas autónomos y neuroendocrinos y en conductas sociales como la reproducción y la agresión) (Segovia y Guillamón, 1993; Paxinos, 1995).

- Área preóptica media: El APM se localiza entre la porción caudal del quiasma óptico y la comisura anterior, tiene como borde rostral y caudal a la lámina terminal y la división media del NCST, respectivamente. Las neuronas del APM concentran esteroides gonadales para receptores a andrógenos y estrógenos (Pfaff y Keiner, 1973). El APM es una estructura que mantiene conexiones con diferentes partes del cerebro, por tal motivo se ha implicado en varias funciones, como la regulación endocrina de la gonadotropina pituitaria, liberación de

prolactina, termoregulación, conducta materna y sexual (Chiba y Murata,1985; Conrad y Pfaff, 1976; Simerly y Swanson,1988; Simerly y cols., 1986). La importancia del APM en el control de la conducta sexual se deriva de diferentes investigaciones que incluyen: lesiones, estimulación eléctrica, administración de hormonas o de neurotransmisores e implantes de tejido fetal.

Las estructuras antes mencionadas se encuentran interconectadas formando así una vía multisináptica que procesa las señales feromonales de relevancia socio-sexual, que son detectadas primero por receptores en el órgano vomeronasal y transmitidas al bulbo olfatorio accesorio (Scalia y Winans, 1975)(figura 1).

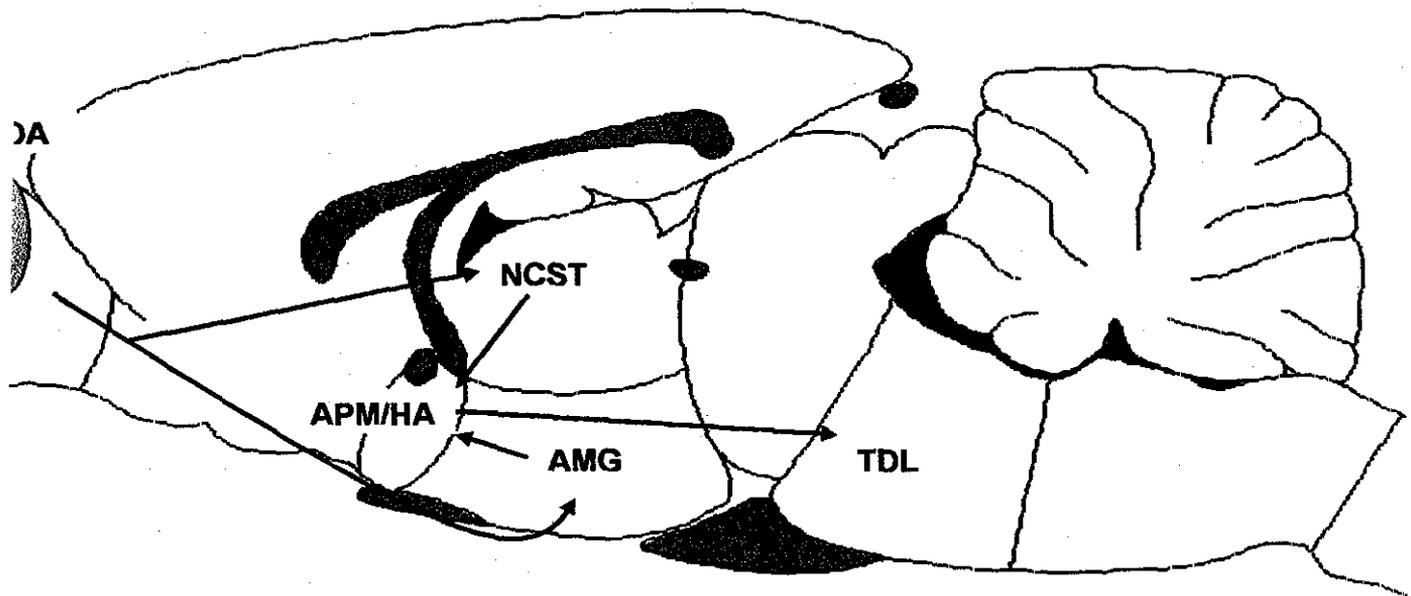


Figura 1.- El sistema de proyección vomeronasal controla la conducta sexual de la ratona macho, inicia con la detección de estímulos sexualmente relevantes por el órgano vomeronasal, transmitiendo la información al bulbo olfatorio accesorio (BOA). El BOA establece conexiones con la amígdala (AMG) y el núcleo de la cama de la estría terminal (NCST); estas conexiones permiten la detección de las claves quimiosensoriales de las ratonas hembras sexualmente receptivas. La AMG y el NCST mantienen conexiones con el área preóptica media (APM). En esta estructura se generan las conductas apetitivas, de preferencia y de reforzamiento sexual. Por último el APM establece conexiones con el tegmento dorsolateral (TDL), permitiendo al macho desplegar patrones copulatorios de la conducta sexual (monta, intromisión y eyaculación).

1.4 Estructuras del sistema nervioso central involucradas en el control de la conducta sexual.

Hasta el momento se ha descrito la conducta sexual de la rata macho, el control hormonal sobre ésta y la importancia de las claves quimiosensoriales junto con el sistema vomeronasal para que se despliegue la conducta sexual. Sin embargo ha faltado mencionar los efectos que producen las lesiones y la estimulación eléctrica en algunas regiones del cerebro sobre esta conducta.

Algunos estudios se han enfocado a tratar de encontrar el posible sustrato neural de la conducta sexual. Así, se han lesionado y estimulado diferentes áreas cerebrales. A continuación se describirán algunas evidencias, con este enfoque, que involucran a diferentes regiones cerebrales en el control de la conducta sexual.

- *Hipotálamo*.- Esta estructura ha sido involucrada en la regulación de funciones corporales y emocionales. Lesiones en el hipotálamo posterior y de los cuerpos mamilares producen atrofia gonadal, suprimiendo la conducta sexual, sin embargo lesiones en la región lateral anterior de esta estructura no afectan esta conducta (Larsson, 1979).
- *Bulbo Olfatorio*.- Las lesiones a lo largo de la vía olfatoria producen déficits en la conducta de apareamiento (Heimer y Larsson, 1967). Al remover el bulbo olfatorio en ratas macho, se reduce la eyaculación y el inicio de la conducta sexual (Larsson, 1969, 1975) y se observa una incapacidad para mantener la copulación una vez iniciada (Meisel y cols., 1980). Bermant y Taylor en 1969 afirmaron que los efectos inhibitorios sobre la conducta sexual producidos por lesiones del bulbo olfatorio, se reducen si los animales han tenido experiencia sexual antes de la lesión (haber eyaculado por lo menos una vez con una hembra receptiva). Estos resultados sugieren que la experiencia sexual parece

ser también una variable importante en los efectos observados después de lesionar el bulbo olfatorio.

En otro estudio, ratas macho control y bulbectomizadas bilateralmente fueron probadas en una arena donde el macho podía elegir entre una hembra receptiva, una no receptiva o permanecer en un compartimento neutro. Los animales control copularon y mostraron una preferencia por la hembra receptiva. En el caso de las ratas bulbectomizadas no copularon. Además de no mostrar preferencia por la hembra receptiva pasaron el mismo tiempo en los tres diferentes compartimentos. Los efectos de la bulbectomía sobre la copulación y la preferencia de pareja pueden deberse a un deterioro del olfato. Estos efectos pueden reflejar un déficit en la habilidad del macho para hacer clasificaciones dependientes de olor de sus coespecíficos como posibles parejas sexuales. Asimismo, los efectos conductuales de la bulbectomía pueden reflejar una interrupción de la entrada tónica hacia el cerebro anterior que tiene poco o nada que ver con el deterioro sensorial que procede a la extracción del bulbo (Edwards y cols., 1990). Un resultado más sobre la conducta sexual se obtiene al lesionar bilateral y conjuntamente al bulbo olfatorio accesorio y principal. Con esta lesión se anula la conducta sexual (Winans y cols., 1977). Estos estudios demuestran que la lesión o extracción de los bulbos olfatorios producen alteraciones en la expresión de la conducta sexual masculina al interferir con el procesamiento de claves quimiosensoriales sexualmente relevantes.

- *Amígdala*. - Lesiones en esta estructura causan un decremento en la actividad sexual (Schwartz y Kling, 1964). Las lesiones del núcleo corticomediale de la amígdala (AMG) causan un aumento en la latencia de eyaculación y reducen el número de eyaculaciones (Giantonio y cols., 1970). Por otro lado, Harris y Sachs demostraron en 1975 que las lesiones en la región antes mencionada producen también un incremento en el número de intromisiones preeyaculatorias y fatiga sexual después de pocas eyaculaciones en comparación al grupo control (Giantonio y cols., 1970). Lesiones de otras

áreas de la amígdala como la basolateral no producen alteraciones sobre la conducta sexual. Animales sometidos a lesiones del núcleo corticomedial de la AMG y la estría terminal muestran latencias de monta largas y un número muy elevado de intromisiones que preceden a la eyaculación (Harris y Sachs, 1975).

- *Estría terminal.*- Las lesiones del núcleo de la cama de la estría terminal aumentan significativamente el número de intromisiones y la latencia de eyaculación (Emery y Sachs, 1976; Giantonio y cols., 1970; Valcourt y Sachs, 1979).
- *Hipocampo.*- Lesiones totales de esta estructura causan una disminución en la latencia de monta e intromisión, en cambio lesiones dorsales y neocorticales del hipocampo no alteran la conducta sexual (Deswurbury, Goodman, Sallis y Bunnel, 1968).

Los efectos más dramáticos que se han reportado sobre la conducta sexual han sido producidos por lesiones bilaterales del área preóptica media (APM), el tegmento dorsolateral (TDL) o por lesiones contralaterales del APM y TDL. Esto sugiere la existencia de un circuito entre ambas áreas que regula la conducta sexual. Estudios sobre el papel que juegan el APM y el TDL en la conducta que nos ocupa serán discutidos detalladamente en el siguiente inciso.

1.5 Área preóptica media y Tegmento dorsolateral.

A pesar de que lesiones de diferentes estructuras cerebrales pueden afectar de alguna forma la expresión del patrón copulatorio, la mayoría de los autores coincide en que el área preóptica media (APM) parece ser la estructura más importante en el control de la conducta sexual masculina.

Lesiones en el Área Preóptica Media.

Las lesiones electrolíticas bilaterales del APM alteran la conducta sexual en la rata macho mientras que las lesiones unilaterales en la misma región carecen de efecto (Lisk, 1968). Cuando las lesiones son pequeñas, la alteración de la conducta sexual es temporal pero cuando la lesión es suficientemente grande, la conducta sexual desaparece por completo (Heimer y Larsson, 1966/1967). Las alteraciones conductuales no dependen de un solo tipo de lesión ya que estos efectos se observan también con lesiones bilaterales producidas con otras técnicas como son la aplicación de ácido iboténico (Hansen y cols., 1982a), radiofrecuencia (Lupo y cols., 1983) y cortes con navaja (Szechtman y cols., 1978). Se han descrito efectos similares al lesionar el APM en diferentes especies como son: pollos, ranas, ratones, hámsters, cabras, gatos, perros y monos (Hart y Leedy, 1985; Larsson, 1979; Sachs y Meisel, 1988).

Las deficiencias en la conducta sexual producidas por lesiones bilaterales del APM no se asocian con alteraciones del eje hipófisis-gónadas o alteraciones de los mecanismos de erección o eyaculación (Heimer y Larsson, 1966/1967; Lisk, 1968, Lupo y cols., 1983; Stefanick y Davidson, 1987). Los tratamientos con testosterona y los procedimientos que inducen conducta sexual en ratas poco activas sexualmente, tales como manipulación del macho, reemplazo de la hembra o choques eléctricos al macho no restablecen la conducta sexual en ratas con lesiones en el APM (Caggiula y cols., 1974; Heimer y Larsson, 1966/1967; Lisk, 1968; Stefanick y Davidson, 1987). Las deficiencias conductuales producidas por la lesión parecen ser permanentes ya que no se observa recuperación alguna de la conducta de los animales aún 8 meses después de la lesión (Ginton y Merari, 1977).

Se han planteado diferentes hipótesis para tratar de explicar los mecanismos a través de los cuales la lesión del APM afecta la conducta sexual. Las ratas macho entrenadas para responder instrumentalmente y obtener acceso a una hembra receptiva, dejan de copular pero siguen mostrando la respuesta instrumental

después de lesionar el APM (Everitt y Stacey 1987). Utilizando el paradigma de preferencia de lugar se han descrito resultados similares. Con este procedimiento se ha demostrado que los animales con lesiones en el APM prefieren la compañía de una hembra receptiva o estar donde estuvo ésta, sugiriendo que el APM está involucrada en las respuestas motoras y no en las motivacionales relacionadas con la conducta sexual (Hughes y cols., 1990).

También existen datos que sugieren que al lesionar el APM se producen alteraciones en los mecanismos motivacionales. Por ejemplo, se ha demostrado que los animales con lesiones en el APM muestran menor preferencia por una hembra receptiva que los animales control. Al aumentar el tiempo de prueba después de la lesión, esta preferencia disminuye aún más, sugiriendo que la conducta desaparece por una reducción en la motivación sexual (Edwards y Einhorn, 1986).

La tercera hipótesis sugiere que el APM está involucrada tanto en los mecanismos relacionados con la ejecución como con los de motivación de esta conducta. Por ejemplo, algunas ratas con lesiones en el APM despliegan montas e intromisiones sin alcanzar la eyaculación (Ginton y Merari, 1977). Cuando se realizan cortes dorsales y sagitales de las fibras que llevan información del o hacia el APM, se producen alteraciones conductuales diferenciales relacionadas con la ejecución e inicio de la conducta respectivamente (Szechtman y cols., 1978). La estimulación eléctrica del APM (Merari y Ginton, 1975) y la infusión de bicuculina en esta región (Fernández-Guasti y cols., 1985) reducen el número de intromisiones, la latencia de eyaculación y el intervalo posteyaculatorio. Además, aumenta el número de eyaculaciones en el tiempo de prueba. Resultados similares se han observado poco tiempo después de lesiones pequeñas del APM que afectan tanto los mecanismos motivacionales como los de ejecución relacionados con la conducta sexual (Paredes y Agmo, 1992b).

Lesiones en el Tegmento Dorsolateral.

Otra estructura estrechamente involucrada en el control de la conducta sexual es el tegmento dorsolateral (TDL); se ha demostrado que las lesiones bilaterales de esta área eliminan la conducta sexual produciendo efectos similares a aquellos producidos después de lesionar el APM. Estudios de lesiones contralaterales del APM y TDL demostraron una eliminación de la conducta sexual.

Los efectos a largo plazo de lesiones bilaterales del TDL parecen ser permanentes, ya que después de 15 semanas de haberse producido la lesión no hay recuperación de la conducta (Giordano y cols., 1998). La inactividad sexual que presenta la rata no se debe a que esté enferma ya que se encuentra alerta, en buenas condiciones de salud y su actividad locomotora es satisfactoria (Brackett y Edwards, 1984).

En cuanto a qué mecanismos podrían estar afectando la conducta sexual de la rata macho en el caso de lesionar el TDL, se ha postulado que no son mecanismos motivacionales los que están directamente involucrados en el papel que juega el TDL sobre la conducta sexual, sino que es una inhibición generalizada de conductas tanto precopulatorias como sociales y de exploración la que inhibe la actividad sexual (Giordano y cols., 1998). Mas aún, en estudios donde se ha utilizado el marcador neuronal c-FOS (producto proteico de la activación de un gen temprano) se ha observado que la presentación de estímulos sexuales (el olor de una hembra en estro) induce actividad neuronal en el sistema olfatorio, el núcleo de la cama de la estra terminal, el APM y la amígdala, mas no en el TDL (Bressler y Baum, 1996).

Existen evidencias que relacionan otras áreas del mesencéfalo con la conducta sexual, por ejemplo se sabe que la conducta copulatoria de la rata macho se ve facilitada cuando el área ventral tegmental (AVT) y el núcleo mamilar posterior son estimulados (Eibergen y Caggiula, 1973). Lesiones en el tegmento

lateral del mesencéfalo, situado por encima de la mitad lateral de la sustancia nigra (SN), eliminan la conducta de monta en la rata macho (Hensen y Gummesson, 1982; Hansen y Koehler, 1984).

La participación del mesencéfalo en la conducta copulatoria ha sido demostrada por diversos autores como Brackett y cols. (1984 y 1986), Eibergen y Caggiula (1973) y Hansen y cols. (1982) y Hansen y Kohler (1984). La estimulación eléctrica del AVT facilita la conducta sexual en ratas macho (Eibergen y Caggiula, 1973); mientras que las lesiones del AVT, del tegmento lateral del mesencéfalo y de la SN inhiben la conducta sexual de la rata macho (Brackett y Edwards, 1984; Brackett y cols., 1986; Hansen y Gummesson, 1982; Hansen y Koehler, 1984).

Circuito Área Preóptica Media-Tegmento Dorsolateral.

Como se ha mencionado la mayoría de los expertos concuerdan en que el APM es quizá la estructura más importante del cerebro involucrada en el control de la conducta sexual masculina (Hart y Ladewig, 1979), esta conclusión es obtenida a partir de que la destrucción bilateral de esta región reduce o elimina la conducta sexual en ratas macho (Chen y Bliss, 1974; Giantonio y cols., 1970; Ginton y Merari, 1977; Heimer y Larsson, 1966; Larsson y Heimer, 1964) y en una gran variedad de otras especies (Hart y Ladewig, 1979). Asimismo un importante número de autores coinciden en que el control que tiene el APM sobre la conducta sexual se logra a través de axones que corren por el haz medial del telencéfalo (HMT) (Brackett y Edwards, 1983); células del APM mandan nervios eferentes a través del HMT para que pasen a través y/o terminen en el tegmento ventral y dorsolateral del mesencéfalo (Conrad y Paff, 1976).

Lesiones bilaterales del HMT reducen la conducta sexual masculina (Caggiula y cols., 1973; Hendricks y Scheetz, 1973; Hitt y cols., 1970), además, el daño asimétrico que destruye bilateralmente proyecciones preópticas hipotalámicas anteriores a través del HMT, también tiene como consecuencia un decremento en la activación sexual de la rata macho (Hendricks y Scheetz, 1973).

Brackett y Edwards en 1983 demostraron que las lesiones bilaterales del TDL eliminan la conducta sexual masculina, reproduciendo así el efecto de la destrucción bilateral del APM. El hecho de que las lesiones del tegmento tengan el mismo efecto sobre la conducta sexual que las lesiones preópticas, sugiere la posibilidad de que estas dos regiones sean parte de un mismo circuito, el cual podría estar involucrado de manera integral en el control de la conducta sexual. Si esto es cierto, el daño bilateral en cualquier parte del circuito deteriora la conducta sexual, y efectivamente, esta hipótesis ha sido corroborada en varios estudios ya antes mencionados, en donde lesiones bilaterales del APM han eliminado la conducta sexual; asimismo, lesiones bilaterales del TDL (destruyendo cierta región del tegmento mesencefálico que recibe proyecciones directas de células del APM) también eliminan la conducta sexual. Esto hace pensar que los elementos neuronales que se originan y/o pasan a través del HMT juegan un papel muy importante en el control de ésta conducta.

La lesión contralateral del APM y del TDL también elimina la conducta sexual. Esta combinación de lesiones produce destrucción bilateral de elementos neuronales comunes que forman parte de una de las rutas de conexión más importantes entre el APM y el tegmento mesencefálico (Brackett y Edwards, 1983).

En conjunto, estos resultados ofrecen pruebas convincentes de que el APM y el TDL están involucrados de manera integral en el control de la manifestación del comportamiento sexual masculino. Es probable que esta integración se logre a través del sistema de axones que se originan en el APM y pasan lateralmente hacia el HMT para posteriormente descender al tegmento.

Cabe mencionar que los cortes con navaja (Paxinos, 1973) o lesiones (Goodman y cols., 1971) en el mesencéfalo que no afectan las conexiones preóptico-tegmentales prácticamente no afectan de manera permanente la conducta sexual.

Brackett y Edwards en 1983 demostraron que el daño cerebral unilateral en alguna de estas regiones no elimina la conducta sexual masculina, y en este sentido, no produce el efecto de las lesiones preópticas bilaterales, las lesiones tegmentales bilaterales o el daño asimétrico bilateral a las conexiones preóptico-tegmentales.

1.6 Aspectos motivacionales relacionados con la conducta sexual.

Resulta importante mencionar el papel que la motivación juega en la ejecución de la conducta sexual. A continuación se presentarán datos relacionados con aspectos motivacionales.

Las vías eferentes provenientes del APM que atraviesan el HMT hacia el TDL son un conducto a través del cual las células del APM que son sensibles a hormonas (Pfaff, 1968; Sar y Stumpf, 1973; Sheridan, 1978) podrían influir en la conducta sexual masculina.

En algunos animales se puede inferir la presencia de "motivación" sexual a partir del acto copulatorio. Sin embargo no se puede concluir que la ausencia de la conducta copulatoria después de haber ocasionado daño cerebral (en forma experimental) tenga su origen en la falta de motivación sexual. Un ejemplo de esto es que sí bien las ratas macho con lesiones en el APM no copulan, sí continúan buscando a hembras receptivas y a menudo realizan montas mal orientadas sin movimiento pélvico (Brackett y Edwards, 1984; Hansen, 1982; Heimer y Larsson, 1966). Las ratas macho con lesiones en el APM no copulan pero sin embargo siguen emitiendo vocalizaciones ultrasónicas normalmente asociadas con el "cortejo" a la hembra (Bean y cols., 1981). Las lesiones del APM atenúan y a veces eliminan la actividad copulatoria en los monos macho, pero no afectan a la masturbación (Sлимп y cols., 1978). Estas observaciones han llevado a algunos investigadores a sugerir que quizá el daño preóptico inhiba el

inicio o la ejecución del acto copulatorio sin necesariamente afectar el interés sexual, aunque esta idea nunca ha sido probada directamente (Hansen, 1982; Hansen y Drake, 1984; Slimp y cols., 1978).

Edwards y Einhorn en 1985 observaron que las lesiones en el APM en ratas macho, resulta en la disminución de la preferencia por una hembra receptiva, y sugiere probablemente que la destrucción preóptica disminuya la actividad sexual al disminuir la motivación sexual. En 1993 Paredes y cols., demostraron que las lesiones bilaterales en el APM muestran una disminución en la conducta sexual, así como en los parámetros relacionados con las interacciones sexuales. Las interacciones sexuales que se ven afectadas por este tipo de lesiones son la persecución y el aseo. Este último se inhibe debido a que esta conducta se realiza después de cada monta, intromisión y durante el intervalo posteyaculatorio, por lo que no es de sorprender que ratas con lesiones bilaterales del APM no presentan esta conducta puesto que no logran terminar la fase copulatoria. La inhibición de la persecución hace más difícil la transición de la fase precopulatoria a copulatoria. Esto sugiere que las lesiones bilaterales del APM reducen la motivación sexual. Por otro lado, la implantación de pequeñas cantidades de testosterona en el APM pueden restablecer la conducta sexual en ratas macho castradas (Davidson, 1966; Johnston y Davidson, 1972). Es probable que una de las funciones más importantes (desde el punto de vista de la conducta sexual) de los receptores hormonales en el APM sea la elevación de la motivación sexual.

Edwards y Einhorn (1985) hacen notar que las lesiones al TDL prácticamente eliminan la activación copulatoria y disminuyen la preferencia por hembras sexualmente receptivas. En este sentido las lesiones al TDL tienen los mismos efectos que el daño en el APM y el hecho de que los machos no manifiesten conducta copulatoria se debe, aparentemente, a una disminución en la motivación sexual como resultado de las lesiones. Por otro lado otras investigaciones han demostrado que en el caso de lesiones en el TDL la alteración de la conducta sexual se debe a una inhibición generalizada de

conductas y no únicamente a una disminución en la motivación (Giordano y cols., 1998). Como ya se había mencionado, Davidson y Johnston demostraron que implantes de testosterona en el APM bastan para restablecer la conducta sexual en machos castrados, por lo que resulta poco probable que el TDL tenga importancia significativa desde el punto de vista de la acción hormonal en relación con la motivación y la conducta sexual. Es más probable que sea la testosterona la que actúe sobre células sensibles a hormonas en el APM, elevando así la motivación sexual (efecto que puede llevarse a cabo a través de neuronas eferentes hacia el TDL). Asimismo se observó que el daño parcial del APM y de la parte dorsolateral del tegmento reducen la preferencia del macho por hembras sexualmente receptivas (Jonson y Davidson, 1963).

Otros estudios han mostrado que las lesiones contralaterales del APM y TDL afectan aspectos motivacionales de la conducta sexual de la rata macho, produciendo efectos similares a aquellas producidas por lesiones bilaterales del APM. Es decir los efectos se encuentran en las conductas relacionadas con la interacción sexual y no en las conductas sociales (Esquivel y López-Arias, 1996). Las neuronas localizadas en el APM que se proyectan a diferentes áreas del cerebro medio parecen estar involucradas en sistemas motores que se relacionan con sistemas motivacionales primarios (Sinnamon, 1992). El circuito que forma el APM junto con el TDL es determinante para que los aspectos motivacionales se traduzcan en acciones motoras, por lo que el APM es una estructura donde se integra la información adecuada para motivar al animal a iniciar una serie copulatoria (Esquivel y López-Arias, 1996).

En conclusión, las lesiones bilaterales del APM, del TDL y lesiones contralaterales de estas estructuras eliminan o disminuyen la conducta sexual en machos de varias especies. No se ha detectado recuperación espontánea de la conducta y los tratamientos que inducen copulación en animales con poca actividad sexual no inducen copulación en animales con lesiones en estas estructuras. Así estos modelos representan una buena posibilidad para evaluar la recuperación funcional de esta conducta a través de transplantes de tejido

embrionario. En el siguiente capítulo se describirán generalidades sobre los trasplantes de tejido embrionario al sistema nervioso central.

CAPITULO II TRANSPLANTES DEL TEJIDO EMBRIONARIO AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En los últimos años se han desarrollado distintas técnicas para lograr el trasplante de diferentes tipos de tejido al sistema nervioso central (SNC) de los mamífero. El SNC es considerado un sitio inmunológicamente privilegiado, esto contrasta con los resultados obtenidos en trasplantes hechos en otras regiones del cuerpo. En la mayoría de los experimentos de trasplantes al SNC el tejido implantado ha sido tomado de cerebros de fetos animales de la misma especie, sin embargo trasplantes de tejido entre diferentes especies también han sido viables en ciertos casos. Una variedad de efectos funcionales han sido observados en el animal huésped como resultado de trasplantes neurales al SNC (Kimble, 1990).

2.1 Generalidades

Las primeras descripciones de estudios de trasplantes de tejido del SNC datan de 1890. Thompson (citado en Das, 1990) transplantó tejido cortical de perros y gatos adultos a cerebro de perros adultos con un tiempo de sobrevivencia aproximado de 7 semanas. Después de este estudio los reportes sobre trasplantes de tejido cerebral fueron esporádicos. No fue sino hasta la década de los setenta que el estudio de los trasplantes al SNC cobró un gran auge que se mantiene hasta la fecha.

Los trasplantes de tejido cerebral han sido utilizados para estudiar el desarrollo y regeneración del SNC de anfibios, peces y aves. La mayoría de los experimentos de trasplantes en mamíferos han sido llevados a cabo en roedores de laboratorio, pero también se han hecho trasplantes neuronales exitosos en primates no humanos (Sladek 1987; Sladek, Redmond & Roth, 1988). Asimismo se han realizado trasplantes, ya sea de tejido fetal del cerebro humano o de la

médula adrenal del propio paciente, en pacientes con Parkinson en diferentes países como Suecia, México, Cuba, China y los Estados Unidos (Sladek & Shoulson, 1988). La técnica de trasplantes fetales al SNC se ha utilizado en diferentes modelos de epilepsia (Barry y cols., 1987; 1989), demencia (Dunnett, 1990) y depresión (Sagen y cols., 1990) entre otros.

Con el rápido desarrollo de la biología molecular se han utilizado células modificadas genéticamente para realizar trasplantes intracerebrales (Gage y cols., 1991; Kawaja y cols., 1991). El uso de células modificadas genéticamente tendría la enorme ventaja de poder implantar células que produjeran factores o sustancias específicas, minimizando la respuesta inmunológica del tejido huésped. Sin embargo, antes de poder usar los trasplantes como una técnica terapéutica en alteraciones neurológicas humanas es necesario determinar, entre otras el tiempo de sobrevivencia de las células in vivo y las condiciones adecuadas para mantener estable la relación trasplante-huésped (Gage y cols., 1991). Además, la descripción de algunos hallazgos negativos dentro de la literatura de los trasplantes hace necesario evaluar esos y otros factores antes de poder usar los trasplantes de tejido embrionario en el SNC como una técnica terapéutica. Por ejemplo, se ha observado que algunos efectos benéficos a corto plazo del trasplante desaparecen cuando se realizan pruebas a largo plazo, al menos en algunas tareas de aprendizaje (Dunnett y cols., 1987). Se han descrito efectos negativos similares para diferentes tareas motoras (Lu y cols., 1990; Deckel y cols., 1988 a y b). En otros estudios, la maduración anormal del tejido transplantado se ha asociado con deficiencias en la actividad de los animales transplantados, sugiriendo que el desarrollo anormal del trasplante tiene un impacto importante en los cambios conductuales (Deckel y cols., 1988 a y b). Es importante entonces, considerar tanto los efectos benéficos así como los posibles efectos negativos de los trasplantes antes de utilizarlos como técnica terapéutica. La disponibilidad de diferentes modelos en donde evaluar las consecuencias de los trasplantes de tejido fetal es sin duda de gran utilidad.

2.2 ¿Por qué el trasplante neural es más exitoso que los trasplantes de otras regiones del cuerpo?

Cuando dos mamíferos no están estrechamente relacionados genéricamente, el tejido transplantado de un individuo a otro generalmente es rechazado por el huésped. El sistema inmune del huésped es capaz de distinguir entre proteínas propias y no propias. La presencia de tejido extraño provoca una serie de respuestas dadas por el sistema inmunológico que resultan en el rechazo de ese tejido. Diferentes factores están aparentemente involucrados en el éxito relativo de trasplantes neurales en el SNC mamífero. Como ya se ha mencionado, el cerebro es un lugar relativamente privilegiado cuando se habla de la supervivencia de trasplantes. Sin embargo este privilegio no es total ya que pueden y han ocurrido respuestas de rechazo en trasplantes hechos al SNC (Kimble, 1990).

De acuerdo con un modelo de rechazo de trasplante, cuando esté establece continuidad con el sistema de drenaje linfático del huésped, las células especializadas conocidas como células dendríticas emigran del trasplante hacia el sistema linfático, donde provocan respuestas del sistema inmunológico las cuales eventualmente atacan al trasplante, y generalmente lo destruyen (Mason, y cols., 1985). Los tejidos que carecen de drenaje linfático, o que tienen un drenaje pobre, pueden por lo tanto generar respuestas de rechazo más débiles. En el caso del tejido cerebral éste carece de células dendríticas (Mason y cols., 1985). Por lo que, el tejido cerebral transplantado al SNC debe mostrar únicamente respuestas de rechazo leves. También es posible que la barrera hematoencefálica pueda interferir con el movimiento de elementos inmunológicos y prevenga el contacto de éstos con las células transplantadas.

Además de las hipótesis arriba mencionadas con respecto a la situación privilegiada del cerebro en lo que se refiere a la supervivencia de trasplantes, el tejido fetal cerebral carece de algunos o de todos los antígenos del exterior de la célula que conducen al desarrollo de un rechazo. Estos antígenos son proteínas cuya expresión depende de la activación del complejo mayor de

histocompatibilidad, genes cuyos productos conducen a la identificación de una célula ya sea como propia o ajena (Kimble, 1990).

2.3 Modelos de trasplantes.

Varios modelos animales han sido desarrollados para tratar de estudiar los mecanismos involucrados en la recuperación de funciones por trasplantes de tejido fetal. Uno de los modelos más utilizados consiste en lesionar unilateralmente los somas dopaminérgicos que se localizan en la sustancia nigra. Los somas de estas neuronas dopaminérgicas mandan sus axones al cuerpo estriado formando la vía nigro-estriada. La lesión de esta vía, produce un trastorno motor conocido como conducta de giro. Varios grupos de investigadores han demostrado que los trasplantes de tejido fetal pueden prevenir las deficiencias motoras producidas por la lesión de la vía nigro-estriada (Björklund y Stenevi, 1979; Dunnett y cols., 1983; Perlow y cols., 1979). Se ha demostrado una recuperación similar en otros modelos de conducta motora que incluyen lesiones en el cerebro anterior (Dunnett y cols. 1987) y lesiones en la corteza frontal (Plumet y cols., 1990).

Otro modelo ampliamente utilizado consiste en producir lesiones que a su vez resultan en deficiencias en la adquisición de diferentes modelos de aprendizaje y valorar la recuperación inducida por los trasplantes. Así por ejemplo, lesiones de la corteza frontal producen alteraciones en tareas de alternancia. Estas alteraciones pueden revertirse por la implantación de tejido embrionario (Kesslak y cols., 1986; Stein y cols., 1988). En otro modelo de aprendizaje se ha demostrado que la administración de etanol produce alteraciones severas de memoria. Estas alteraciones de memoria se revirtieron por trasplantes fetales en la corteza y el hipocampo (Arendt y cols., 1988).

En los modelos de vejez los trasplantes también parecen ser efectivos. Por ejemplo, se ha demostrado que los trasplantes de tejido fetal sobreviven hasta la vejez de los sujetos y que tanto el trasplante como el tejido huésped mantienen

las características morfológicas observadas en los trasplantes jóvenes (Russell y cols., 1990). Asimismo, ratas en la vejez que recibieron un trasplante de células noradrenérgicas mejoraron significativamente la retención de una tarea de prevención pasiva en comparación con ratas de la misma edad no transplantadas (Collier y cols., 1988).

En resumen, se puede decir que las evidencias arriba descritas demuestran claramente que los trasplantes de tejido embrionario pueden mejorar las deficiencias en funciones motoras y cognitivas.

2.4 Métodos de trasplante neuronal.

Los métodos usados para trasplante de tejido neural pueden clasificarse principalmente en las siguientes categorías:

- a) Implantación de fragmentos sólidos de tejido directamente en el parénquima del cerebro huésped o (el más frecuente) en la cavidad producida por una lesión de aspiración.
- b) Colocación de fragmentos sólidos de tejido en un ventrículo cerebral.
- c) Colocación de trasplantes en suspensión celular en el parénquima.

Varias revisiones de los procedimientos para transplantar tejido han sido publicadas por diferentes investigadores como Björklund y Stenevi en 1985b y Gash en 1984.

También han sido reportadas algunas variaciones de estos tres procedimientos básicos, como por ejemplo, la implantación de tejido neural encapsulado en polímeros, este procedimiento permite el intercambio por difusión de nutrientes y metabolitos entre los tejidos del huésped y del donador

logrando al mismo tiempo el mantener ambos tejidos separados el uno del otro (Aebischer, Winn y Galletti, 1988).

Entre los factores determinantes para el éxito de un trasplante de tejido neural, se encuentra el lugar de implantación en el cerebro huésped y el establecimiento de conexiones con el suministro sanguíneo del huésped dentro de un periodo corto de haber sido hecha la implantación (Stenevi, Björklund y Svenggaard, 1976).

2.5 Mecanismos de recuperación.

Se han planteado tres los posibles mecanismos para explicar la recuperación funcional producida por los trasplantes de tejido fetal al SNC. Estos incluyen factores humorales, factores tróficos y restablecimiento de conexiones.

1. Factores Humorales.- Se ha propuesto que el trasplante libera factores humorales hacia el huésped (neurotransmisores y hormonas) haciendo que las neuronas sensibles a estas moléculas recuperen su actividad. Así por ejemplo, la recuperación del control motor por trasplante de sustancia nigra o células de la médula adrenal en ratas con lesiones en el sistema nigro-estriado parece deberse a la liberación de catecolaminas (Dunnett y cols., 1983; Freed y cols., 1981; Perlow y cols., 1979). Asimismo, trasplantes hipotalámicos con altas cantidades de hormona liberadora de gonadotropinas, restablecen el funcionamiento normal de animales con deficiencias genéticas en la producción de esta hormona (Gibson y cols., 1985). Otros estudios han demostrado que la recuperación de la conducta exploratoria producida por trasplantes de pituitaria puede estar asociada a factores humorales (Bouchon y Ropartza, 1986).
2. Factores Tróficos.- se ha propuesto que el cerebro responde a una lesión produciendo factores tróficos que incrementan la supervivencia neuronal y promueven el crecimiento de neuritas (Cotman y Nieto-Sampedro, 1984; Needels y cols., 1985). Se ha demostrado que el hipocampo denervado

contiene un factor neurotrófico para neuronas de 5-HT que puede directa o indirectamente influir también en neuronas no serotoninérgicas (Zhou y Azmitia, 1990). Por otro lado, se conoce que los trasplantes cerebrales contienen factores tróficos que pueden promover la supervivencia de células nerviosas, el crecimiento de neuritas así como la diferenciación de neuronas periféricas y del SNC (Cotman y Kessler, 1988). Se ha propuesto que los factores tróficos ya sea producidos por la lesión o contenidos en el trasplante, promueven la supervivencia y el crecimiento del trasplante (Nieto-Sampedro y Cotman, 1986).

3. Restablecimiento de Conexiones.- diversos autores han observado una integración completa del trasplante y el huésped por medio del establecimiento de conexiones recíprocas. Por ejemplo, se ha demostrado que los trasplantes talámicos pueden integrarse funcionalmente en los circuitos neurales del huésped pocas semanas después del trasplante (Nothias y cols., 1988). Se ha descrito la recuperación de axones catecolaminérgicos (Dun-Meynell y Levin, 1991), así como la normalización de los receptores dopaminérgicos (Dawson y cols., 1991) en animales transplantados después de lesionar la vía nigro-estriada. Más aún, las neuronas de trasplante de tejido embrionario son capaces de producir respuestas electrofisiológicas y farmacológicas (Bassant y cols., 1988; Buzaki y cols., 1987).

2.6 Ventajas del uso de tejido fetal en trasplantes.

El tejido embrionario cerebral ha probado ser más efectivo que el tejido cerebral de mayor edad en la supervivencia de trasplantes. Incluso dentro del periodo fetal, existen momentos óptimos para la supervivencia de los trasplantes de acuerdo con la región del SNC en particular. En la rata estos periodos generalmente son alrededor del día embrionario 15-18 (Gash y cols., 1985). Los trasplantes compuestos por células en suspensión requieren generalmente de donadores más jóvenes que trasplantes de tejido sólido (Kimble, 1990).

A demás del donador, existen por lo menos dos factores adicionales que pueden determinar sobre habilidad del tejido fetal cerebral para sobrevivir al trasplante. Las células fetales del cerebro tienen menores requerimientos de oxígeno y glucosa que las células maduras. Además, mientras mas cortos sean los axones y dendritas de las neuronas fetales habrá menor vulnerabilidad a los rigores del trasplante que aquella experimentada por neuronas de mayor edad (Gash y cols., 1985).

2.7 Trasplantes fetales y recuperación de funciones de áreas hipotalámicas y mesencefálicas.

En el presente inciso se describirán específicamente los trabajos sobre trasplantes de tejido hipotalámico y mesencefálico que incluyen el APM y sustancia nigra.

Los trasplantes de tejido hipotalámico se han utilizado en diferentes modelos que incluyen cepas de ratones con deficiencias hormonales genéticas (Krieger y cols., 1985), ratas viejas (Huang y cols., 1987), diferenciación sexual (Arendash y Gorski, 1982), neuroendocrinología (Paden y Roselli, 1987) y funciones circadianas hipotalámicas (Earnest y cols., 1989).

Entre los primeros modelos se encuentra el del ratón hipogonadal (HPG), una cepa mutante que presenta como características una deficiencia en la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas tanto en machos como en hembras y los genitales externos e internos permanecen poco desarrollados. El hipogonadismo observado en estos animales puede corregirse al implantar área preóptica fetal en el tercer ventrículo. Los trasplantes producen apertura vaginal en las hembras y éstas desarrollan la capacidad de preñarse y parir crías aparentemente normales (Krieger y cols., 1985). Resultados similares se han descrito en ratas hembra seniles que presentaban estados de estro irregular, estro constante o pseudo-embarazo. Las hembras que recibieron el trasplante de área preóptica en el tercer ventrículo, mostraron mejoría en sus ciclos

irregulares mientras que en el grupo control de ratas seniles los trastornos se acentuaron en forma natural con el paso del tiempo. Esta mejoría se correlacionó con la aparición de células inmunoreactivas para el factor liberador de la hormona luteinizante en el trasplante (Rogers y cols., 1984).

Los trasplantes fetales hipotalámicos se integran adecuadamente presentando una organización vascular extensa entre el trasplante y el huésped (Scott y Kelsick, 1985). Además, las neuronas hipotalámicas transplantadas sobreviven largo tiempo estableciendo conexiones anatómicas y funcionales con el tejido adulto (Marciano y cols., 1989). Por ejemplo, al transplantar tejido embrionario de 16 días al hipotálamo lateral de huéspedes de 60 días, se forman plexos densos en las fibras catecolaminérgicas del huésped. Estos plexos densos hacen contactos sinápticos con las dendritas y el soma de las neuronas transplantadas (Silverman y cols., 1987). Por otro lado, se ha comprobado que los trasplantes también son capaces de recuperar su actividad bioquímica. Así, se ha demostrado que la capacidad de convertir testosterona a estradiol (aromatización) en trasplantes fetales del APM es muy similar a la del APM intacta (Paden y Roselli, 1987). Los trasplantes hipotalámicos recuperan actividades circadianas perdidas por las lesiones del núcleo supraquiasmático (Drucker-Colin y cols., 1984), estas actividades incluyen tanto la recuperación cíclica de la secreción de diferentes sustancias (Eamest y cols., 1989; Ralph y Lehman, 1991), como la recuperación cíclica de diferentes patrones conductuales (Drucker-Colin y cols., 1984; Ralph y Lehman, 1991).

Luine y cols. en 1984 realizaron el primer trabajo relacionando los trasplantes con la conducta sexual. Las lesiones selectivas de fibras serotoninérgicas en el núcleo ventromedial hipotalámico con 5,7-dihidroxitriptamina, producen una facilitación de la conducta sexual femenina. Trasplantes de células fetales del rafe al hipotálamo de ratas lesionadas, revierten la facilitación de la conducta de lordosis producida por la lesión. El análisis inmunocitoquímico de neuronas catecolaminérgicas y de los niveles de aminas indican que la reinervación del núcleo ventromedial del hipotálamo por el trasplante se correlaciona con la

recuperación conductual (Luine y cols., 1984). Sin embargo, es necesario mencionar que los efectos de las lesiones duran únicamente 8 semanas, después de las cuales se reinerva el hipotálamo por fibras serotoninérgicas (Frankfurt y Azmitia, 1984). En el trabajo de Luine y colaboradores de 1984 la recuperación conductual producida por el trasplante ocurre a las 4 semanas post-implante. Esto sugiere que el trasplante actúa acelerando un proceso espontáneo.

Huang y cols en 1987 realizaron trasplantes de tejido hipotalámico fetal al tercer ventrículo de ratas viejas que tenían, por la edad, deficiencias en los niveles de testosterona y de hormona luteinizante, así como en la conducta sexual. Los trasplantes aumentaron los niveles de testosterona y de hormona luteinizante. Además, varios de los animales que recibieron trasplante de hipotálamo fetal recuperaron la capacidad de fertilizar hembras. El grupo de Huang (1987) sugiere que el trasplante funciona como una minibomba liberando factores hipotalámicos que a su vez facilitan la liberación de hormona luteinizante y testosterona.

Otro de los estudios que han relacionado los trasplantes de tejido fetal con la conducta sexual fue el realizado por Arendash y Gorski en 1982. En ese estudio, el APM de machos de un día de nacidos fue transplantado a hembras de la misma camada, las hembras transplantadas mostraron mayor incidencia de conducta sexual masculina y femenina cuando adultas, en comparación con animales que recibieron trasplante de núcleo caudado o implante falso.

Por otro lado Paredes y colaboradores demostraron en 1990 que trasplantes de tejido fetal hipotalámico inducen la recuperación de la conducta sexual en ratas macho que fueron previamente lesionadas en el APM. Esta recuperación se fue dando de manera gradual, primero reaparecieron las montas, seguidas por las intromisiones y finalmente la eyaculación.

En un estudio posterior (Paredes y cols., 1993) se demostró que la recuperación de la habilidad para expresar la conducta sexual en ratas macho con

lesiones en el APM es posible con transplantes fetales de tejido hipotalámico mas no con tejido cortical fetal. Estos resultados sugieren que por lo menos se necesita de cierta especificidad del tejido transplantado para lograr la recuperación de la conducta sexual.

En cuanto a evidencias acerca de la efectividad de los transplantes en sustancia nigra se tienen datos de varios estudios de transplantes en roedores donde las neuronas nigroestriales son dañadas por lesiones de la sustancia nigra producidas por 6-hidroxidopamina (6-OHDA). La aplicación unilateral de la neurotoxina produce diferentes síndromes (Dunnett, Björklund, Stenevi e Iverson, 1981b, 1981c). Uno de estos síndromes consiste en una conducta de rotación muy característica en la cual las ratas giran hacia el lado de la lesión en repetidas ocasiones y espontáneamente. Esta conducta de rotación anormal se vuelve menos evidente con el paso de unas cuantas semanas después de haber hecho la lesión. La rotación puede ser restablecida fácilmente a través de diferentes estímulos como el pellizcarle la cola al animal, poner al animal en un ambiente nuevo o inyectar drogas que tengan alguna influencia sobre el sistema dopaminérgico del cerebro (Dunnett, Björklund, Stenevi e Iverson, 1981a).

Diferentes grupos de investigadores han reportado la normalización de la conducta de rotación en ratas con lesiones nigroestriales unilaterales después de haber transplantado tejido dopaminérgico. En estos estudios el tejido fue tomado del mesencéfalo ventral fetal y colocado en una cavidad hecha en la superficie dorsal del estriado del lado lesionado (Dunnett, Björklund, Gage y Stenevi, 1985; Dunnett et al., 1981a 1981b, 1981c).

Otro estudio en donde se trabajo con transplantes fetales de sustancia nigra fue hecho en primates. La neurotoxina 1-metil-4 fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) produce síntomas (tanto en humanos como en primates) muy parecidos aquellos que se encuentran en la enfermedad Parkinson (Burns y cols., 1983; Langston y cols., 1983; Sladek y Gash, 1988). Una vez en el cuerpo la MPTP es convertida en otra sustancia: metilfenilpiridina (MPP+). La MPP destruye aquellas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

neuronas de la sustancia nigra que normalmente degeneran en la enfermedad de Parkinson. El tiempo de iniciación de los síntomas que precede al tratamiento con MPTP en primates de laboratorio es de días, comparado con el comienzo más gradual de síntomas en la enfermedad de Parkinson. Fuera de esto, las similitudes entre el síndrome MPTP y la enfermedad de Parkinson son abundantes.

Los efectos de trasplante de tejido fetal de sustancia nigra sobre el Parkinsonismo inducido por MPTP en monos africanos han sido evaluados en diferentes estudios (Redmond y cols., 1986; Sladek y cols., 1987; Sladek y cols., 1988). Por ejemplo, en uno de estos estudios Kimble (1990), observo animales en periodos de recuperación postoperatoria de una duración mínima de 10 semanas. De los tres monos transplantados dos de ellos recibieron implantaciones múltiples de tejido fetal de sustancia nigra cerca del estriado. El tercer mono recibió tejido fetal tomado del mesencéfalo ventral y colocado en la corteza que cubre al estriado, así mismo el tejido hipotalámico fue colocado en el núcleo caudado. Los monos con implantes de sustancia nigra cerca del estriado mostraron una buena recuperación conductual, mientras que el tercer mono no la mostró. Los niveles de ácido homovanílico se incrementaron en un 89% y en un 40% diez semanas después del trasplante; estos hallazgos fueron observados únicamente en los monos con trasplantes del estriado. Se encontraron neuronas con tirosina hidroxilasa (TH) esparcidas a través del estriado de ambos monos con trasplantes estriatales. Se observó que estas neuronas reinervaron el estriado del huésped. Estos resultados sugieren una migración de neuronas en el trasplante hacia el cerebro huésped, seguida por una reinervación de neuronas blanco del huésped en el estriado en ambos monos (Kimble 1990).

En estudios posteriores (Sladek y cols. 1988) estos descubrimientos se extendieron al añadir animales control en los cuales el tejido fetal cerebelar fue transplantado a la superficie dorsal del estriado de monos tratados con MPTP. El tejido cerebelar no contienen neuronas dopaminérgicas. Los trasplantes de tejido

cerebelar no mostraron células TH-positivas y no resultaron en ningún mejoramiento conductual.

A partir de estas evidencias, en el presente estudio se pretende evaluar la recuperación de la conducta sexual en ratas macho lesionadas contralateralmente en el APM y TDL, a través de trasplantes de tejido fetal hipotalámico y mesencefálico al APM y al TDL respectivamente.

CAPITULO III TRABAJO DE INVESTIGACION

3.1 Planteamiento del problema

Conforme a lo ya mencionado se ha demostrado en varias investigaciones que lesiones bilaterales del APM eliminan o provocan deficiencias severas en la conducta sexual de la rata macho. El mismo resultado se ha obtenido sobre la conducta sexual con lesiones bilaterales del TDL.

Al lesionar contralateralmente el APM y TDL se han observado los mismos efectos que en lesiones bilaterales de cualquiera de las estructuras antes mencionadas. Esto nos habla de lo esencial de las conexiones entre el APM y el TDL para la expresión de la conducta sexual masculina.

Es importante mencionar que las deficiencias de la conducta sexual provocadas por las lesiones del APM y/o TDL son permanentes, ya que no se ha observado recuperación espontánea de esta conducta.

Otras investigaciones han demostrado una recuperación gradual de la conducta sexual en ratas macho lesionadas bilateralmente en el APM, esto se ha logrado a través de transplantes de tejido embrionario hipotálmico a esta estructura, lo cual no se ha logrado a través de ningún otro método.

En el presente estudio se pretende evaluar la recuperación de la conducta sexual en ratas macho por tejido fetal hipotálmico y mesencefálico después de ser lesionadas en el APM y TDL.

OBJETIVOS

1. Evaluar si los efectos conductuales de las lesiones contralaterales del APM y TDL son a largo plazo.
2. Evaluar si los trasplantes homotópicos inducen la recuperación de la conducta sexual después de lesionar contralateralmente el APM y TDL.

HIPOTESIS

Los trasplantes homotópicos inducen la recuperación de la conducta sexual después de lesionar contralateralmente el APM y TDL.

3.2 Sujetos

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, de una colonia local, cuyos pesos fluctuaron entre 250 y 350 gr. Los animales fueron mantenidos bajo un ritmo artificial invertido de luz-obscuridad (12 horas luz-12 horas obscuridad), con una temperatura ambiente de aproximadamente 22 grados centígrados teniendo libre acceso a comida y agua.

También se utilizaron ratas hembras de la cepa Wistar para las pruebas de conducta sexual. Estas fueron ovariectomizadas cuando menos una semana antes de ser usadas. Se inyectaron con 25 µg de benzoato de estradiol 48 hrs antes a la prueba y con 1 mg de progesterona cuatro horas antes.

3.3 Procedimiento

Se seleccionaron las ratas macho que eyacularon en tres series copulatorias de 5 (realizadas en diferentes días). En cada observación se registraron los

siguientes parámetros: latencia de monta (tiempo transcurrido desde que el macho entra en contacto con la hembra hasta la aparición de la primera monta), latencia de intromisión (tiempo transcurrido desde que el macho entra en contacto con la hembra hasta la aparición de la primera intromisión), latencia de eyaculación (tiempo transcurrido entre la primera intromisión y la eyaculación), intervalo posteyaculatorio (tiempo que transcurre entre la eyaculación y la primera intromisión de la segunda serie copulatoria) y número de montas e intromisiones preeyaculatorias.

La prueba terminó al finalizar el intervalo posteyaculatorio. Se retiraron de la caja de observación las ratas que no presentaron intromisión en la primera media hora o que no eyacularon durante el lapso de una hora. Las sesiones de registro de la conducta sexual después de la lesión y del trasplante tuvieron duración de una hora.

3.4 Cirugía

Los machos experimentales recibieron una lesión electrolítica del APM izquierdo y TDL derecho. Los animales fueron anestesiados con Ketamina (95 mg/Kg) y xylazine (12 mg/Kg). Se utilizó un electrodo de acero inoxidable, aislado excepto en la punta (0.5 mm). Para lesionar el APM, el electrodo fue ubicado en las siguientes coordenadas: 0.6 mm lateral (izquierdo) a la línea media y 7 mm de profundidad a partir de la dura madre sobre bregma. En el caso del TDL las coordenadas utilizadas fueron las siguientes: 5 mm posterior a bregma, 2 mm lateral (derecho) a la línea media y 6.5 mm de profundidad a partir de la dura madre. Se administró una corriente de 0.55 mA durante 30 seg.

Una semana después de la lesión, a los animales se les registro la conducta sexual (bajo las mismas condiciones y parámetros antes descritos). Si la rata no presentaba la conducta sexual en las tres primeras observaciones recibían

transplante de tejido fetal hipotálamico y mesencéfálico. En el caso de presentar la conducta sexual las ratas se observaron semanalmente durante 20 semanas.

3.5 Transplantes

Aquellas ratas macho que no exhibieron la conducta sexual en ningunas de las tres pruebas después de la lesión recibieron transplante de tejido fetal hipotálamico y mesencefálico. Las ratas preñadas utilizadas para los transplantes fueron inyectadas los días 14, 15 y 16 de gestación utilizando un análogo de la timidina, bromodeoxiuridina (BRDU). Los fetos de 16 días fueron removidos de la cavidad abdominal de ratas preñadas las cuales fueron anestesiadas con ketamina (95 mg/Kg) y xylazine (12 mg/Kg). El cerebro fue extraído y tanto el hipotálamo como el mesencéfalo fetal fueron aislados. Bloques sólidos de tejido fueron implantados (con una microjeringa de 50 μ l) en el área donde la lesión fue previamente hecha. Una semana después del transplante los animales fueron nuevamente observados (conducta sexual) semanalmente durante 20 semanas.

3.6 Histología

Al final del experimento, los animales del grupo lesión parcial (grupo de ratas que continuaron copulando después de la lesión) se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital. Fueron perfundidos intracardiamente con solución salina al 9% y formalina al 10%. Los cerebros fueron congelados y cortados en secciones de 45 micras; posteriormente fueron montados en portaobjetos y teñidos con violeta de cresilo para verificar las lesiones.

En el caso de las ratas con transplante, se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital. Los animales fueron perfundidos intracardiamente con PBS 1M y paraformaldehído al 4%. Los cerebros fueron congelados y cortados en secciones

de 45 micras. Con el fin de poder observar con más detalle los cortes se utilizó violeta de cresilo e inmunocitoquímica utilizando anticuerpos contra GFAP (proteína ácida de glía fibrilar) y BRDU (análogo de la timidina).

Cortes alternados del APM y TDL fueron montados en portaobjetos y teñidos con violeta de cresilo. Otros cortes fueron procesados para inmunocitoquímica utilizando anticuerpos contra BRDU y los cortes restantes fueron procesados para inmunocitoquímica utilizando anticuerpos contra BRDU y GFAP. Los tejidos se trataron en forma secuencial con 2 lavados de TBS en 0.85% de NaCl (20 min), 0.5% sodio borohidratado en TBS (15 min), 3 lavados TBS (15 min), 1% tritón X-100 (Tx) en TBS con 1% de H₂O₂ (30 min), 1% DMSO en TBS (10 min), 3 lavados en TBS (15 min), HCl 2N (60 min a temperatura ambiente, TA), 3 lavados en TBS (15 min) y cuando menos 15 min en 20% suero de cabra normal (NGS) con 0.3% Tx en TBS. El anticuerpo primario se diluyó al 3% NGS con 0.3% en TBS. Los tejidos se incubaron con el anticuerpo primario a 4° C durante la noche (entre 16-18 horas aproximadamente). Después de la exposición al anticuerpo primario las secciones se lavaron con TBS conteniendo 1% NGS y 0.02% Tx (TA) e incubados con el anticuerpo secundario, IgG bioteniado contra ratón con 3% NGS/TBS en 0.32% Tx durante 2 horas. Después de la incubación en el anticuerpo secundario se lavaron 4 veces (60 min) en TBS con 0.02% Tx, posteriormente se expusieron una hora al ABC elite, 4 lavados en TBS (60 min), durante 10 min se incubaron con una solución 3,3'-diaminodenzidina intensificada con Nickel (NI/DAB) y finalmente se lavaron 2 veces en TBS (10 min TA) y 3 lavados en TBS (30 min) a 4° C. A los cortes restantes se terminaron de correr con el anticuerpo GFAP. Los tejidos se siguieron tratando de manera secuencial con 4 lavados con 0.02 Tx en 1% NGS (60 min a TA), las secciones se incubaron en el segundo anticuerpo, IgG bioteniado contra conejo en NGS/TBS durante 2 horas. Después de 4 lavados con TBS en 0.02% Tx (60 min a TA) se incubaron por una hora en ABC standar. El GFAP se visualizó con DAB (diaminobenzidina).

Una vez procesados, los cortes cerebrales fueron montados en portaobjetos, después de analizar todos los cortes en el microscopio, los grupos se dividieron en:

- Transplante (10 ratas).- grupo de ratas que presentaron un transplante bien ubicado, es decir en las áreas que fueron lesionadas (APM y TDL).
- Mal transplante (9 ratas).- se definió de esta manera al grupo de ratas en el cual se encontraron transplantes unilaterales del APM o TDL y transplantes contralaterales fuera del área lesionada (APM o TDL).
- Lesión parcial (14 ratas).- grupo de ratas que continuaron copulando después de la lesión, por lo que no se transplantaron y en el análisis histológico presentaron lesiones parciales (no lo suficientemente grandes) o lesiones mal ubicadas.

3.7 Análisis estadístico

En las pruebas de conducta sexual, el porcentaje de montas, intromisiones y eyaculaciones fue analizado por medio de la prueba χ^2 , en el caso de que las diferencias fueran significativas se realizó la prueba de probabilidad exacta de Fischer.

La latencia de monta, intromisión y eyaculación fueron analizadas usando la U de Mann-Whitney.

3.8 Resultados

Al analizar los resultados de los porcentajes de ratas que montaron (FIG. 1), intromitieron (FIG. 2) y eyacularon (FIG. 3) durante las diferentes semanas de observación, se encontraron diferencias significativas entre el grupo lesión parcial y grupo mal transplante. Con respecto al grupo transplante se encontró una recuperación gradual de la conducta, este llegó a tener una respuesta similar al

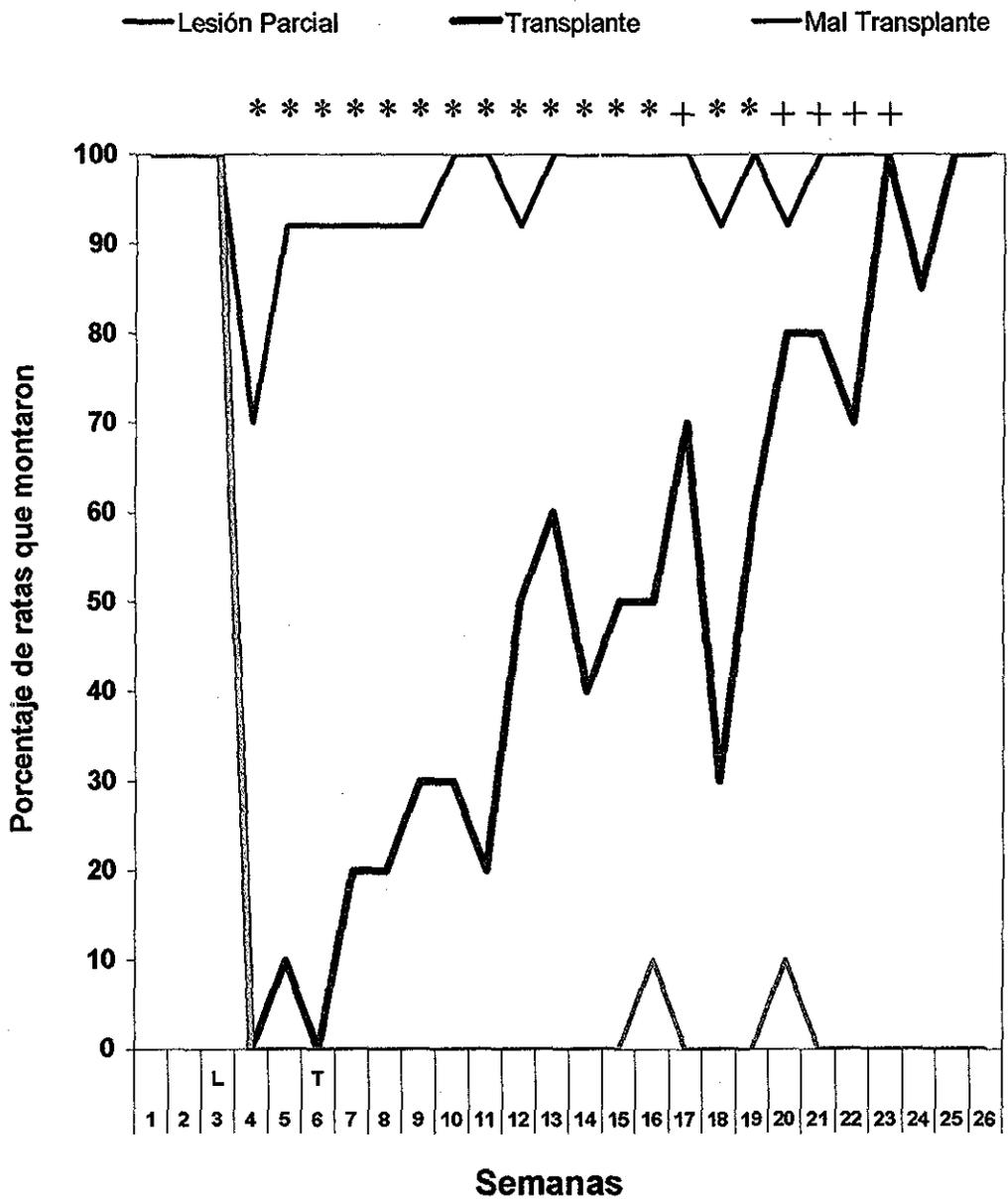
grupo lesión parcial. Por otro lado, se encontró que el grupo mal transplante no logró recuperar la conducta sexual (las diferencias estadísticamente significativas se encuentran en las figuras correspondientes).

En las gráficas se representa el porcentaje de sujetos que montaron, intromitieron y eyacularon en su total de observaciones para cada grupo. El grupo lesión parcial presenta un total de 23 observaciones y los grupos transplante y mal transplante presentan un total de 26 observaciones.

En cuanto a la latencia de monta e intromisión (tabla 1), se encontraron diferencias significativas entre el grupo lesión y el grupo transplante. En cambio, en la latencia de eyacuación (tabla 1) no se encontraron estas diferencias significativas, esto nos indica que una vez que el animal inició una serie copulatoria se comportó de igual manera que el grupo lesión parcial. Los resultados del grupo mal transplante no se encuentran en la tabla 1, ya que no presentó ningún parámetro de la conducta sexual.

La inmunocitoquímica utilizada (anticuerpos contra GFAP y BRDU) permitió observar con mayor detalle el tamaño y la presencia del transplante homotópico en el cerebro huésped.

Una de las características que hizo identificar el transplante fue la diferencia que se observó entre un tejido intacto, uno lesionado y uno con transplante. En el caso de los cerebros con transplante la morfología y la textura del tejido se observaron con grandes diferencias. Los transplantes mostraban una desorganización neuronal a comparación con el resto del tejido cerebral, observándose como una masa heterogénea. Por otro lado, el transplante presentaba el anticuerpo contra BRDU, esta presencia no se detectó en ninguna otra parte del tejido ni en los demás cerebros. En las figuras posteriores se logran observar las diferencias entre un cerebro intacto (Figura A y E), un cerebro lesionado (Figura B y F), un cerebro con transplante de tejido fetal (Figura C y G) y la presencia de BRDU en un transplante de tejido fetal (Figura D y H).



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Fig. 1

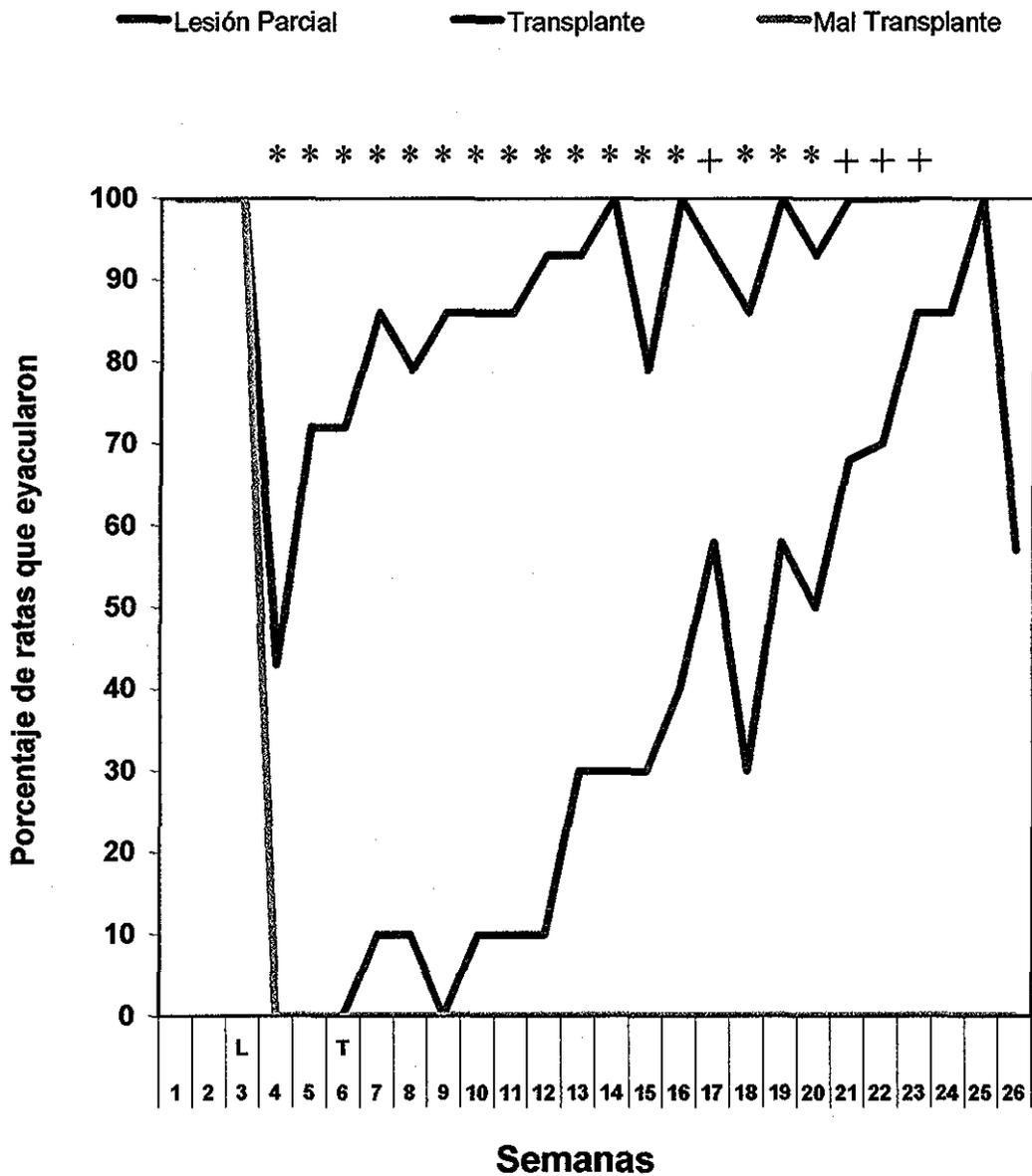
Porcentaje de sujetos que montaron en las diferentes semanas de observación.

L=Lesión, T=Transplante

* Diferente al grupo transplante y al grupo mal transplante $p < 0.05$

+ Diferente al grupo mal transplante $p < 0.05$

A partir de la semana 12 se observan diferencias significativas entre el grupo transplante y mal transplante ($p < 0.05$).



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Fig. 3

Porcentaje de sujetos que eyacularon en las diferentes semanas de observación.

L=Lesión, T=Transplante

* Diferente al grupo transplante y al grupo mal transplante $p < 0.05$

+ Diferente al grupo mal transplante $p < 0.05$

A partir de la semana 17 se observan diferencias significativas entre el grupo transplante y mal transplante ($p < 0.05$).

Tabla 1. - Latencias de monta, intromisión y eyaculación en los grupos lesión parcial y transplante. Se incluyen las semanas en que dos o más ratas desplegaron la conducta. Los datos se expresan en segundos (Media±EE).

* Diferente al grupo lesión parcial (p<0.05).

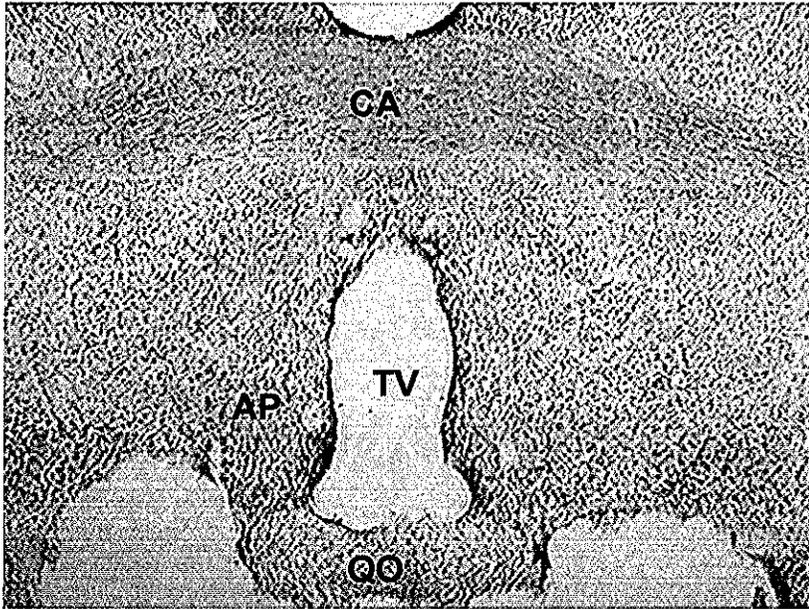
LAT. MONTA

LAT. INTROMISIÓN

LAT. EYACULACION

Semanas	Lesión parcial	Transplante	Lesión parcial	Transplante	Lesión parcial	Transplante
1	261±89	153±33	278±88	178±31	891±96	991±168
2	151±61	78±18	195±63	133±51	1075±175	750±111
3	317±104	108±43	429±116	151±47	694±91	510±68
7	83±18	1239±1141	141±33	1239±1141		
8	310±75	1131±602*				
9	509±250	275±198				
10	177±44	597±430	297±139	812±607		
11	87±16	618±219*				
12	189±45	632±126*	208±44	1067±208*		
13	219±97	961±481	285±97	1497±494*	444±121	746±511
14	145±35	717±268*	275±83	1041±294*	545±116	1248±385*
15	259±90	922±466	451±138	1338±705	616±149	486±123
16	69±17	422±321	144±58	633±345	400±69	642±198
17	225±92	385±188	98±28	430±216*	356±75	800±290
18	223±75	1417±699	506±124	1460±675	490±72	769±188
19	81±23	109±32	141±34	152±38	617±213	590±97
20	76±18	568±298*	92±27	807±311*	323±102	507±222
21	59±21	204±120	219±118	200±143	509±196	420±118
22	80±41	349±143*	43±08	495±107*	240±64	275±59
23	45±9	309±133*	99±23	814±300*	498±178	534±155

Figura A: Área Preóptica media Intacta (4x)



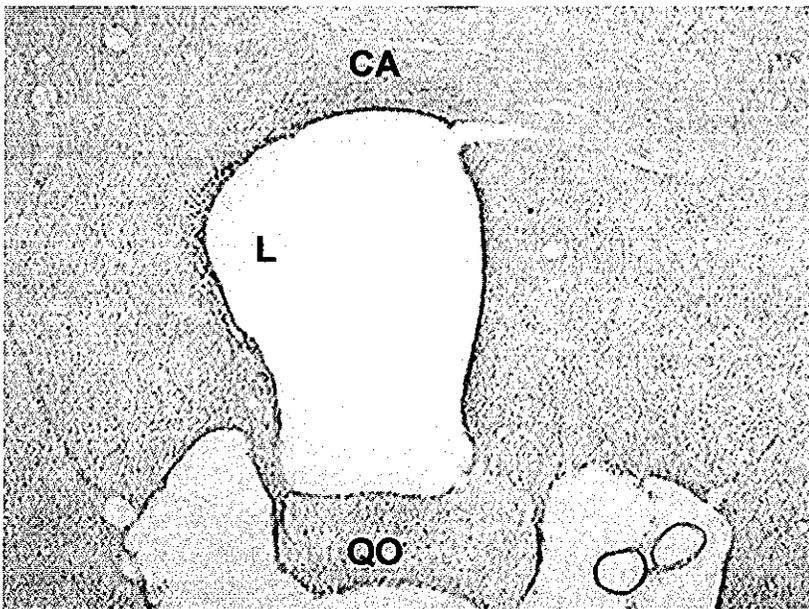
CA: Comisura anterior.

APM: Área Preóptica Media / Hipotálamo anterior.

QO: Quiasma óptico.

TV: Tercer ventrículo

Figura B: Área Preóptica media lesionada (4x)



L: Lesión en el APM / Hipotálamo anterior.

CA: Comisura anterior.

QO: Quiasma óptico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura C: Transplante de Tejido Fetal en el área preóptica media lesionada (4x).

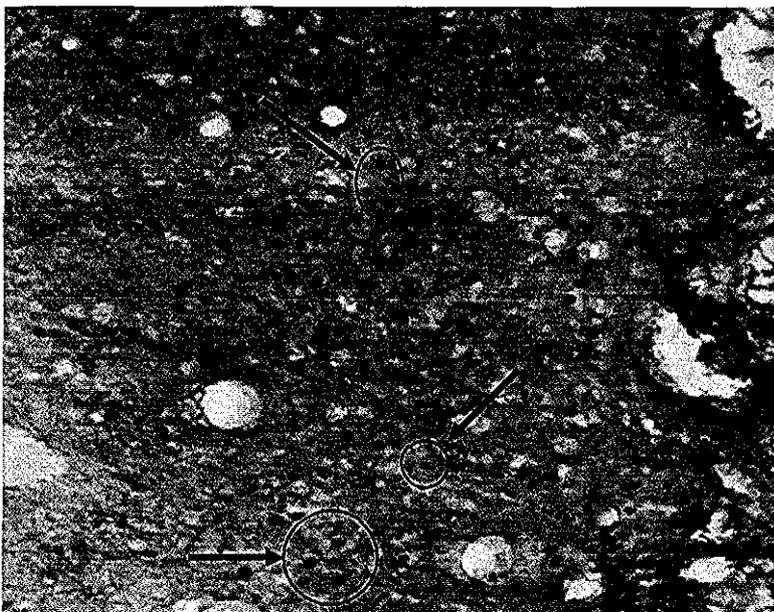


T: Transplante de Tejido Fetal en el APM / Hipotálamo anterior.

QO: Quiasma óptico.

H: Tejido huésped.

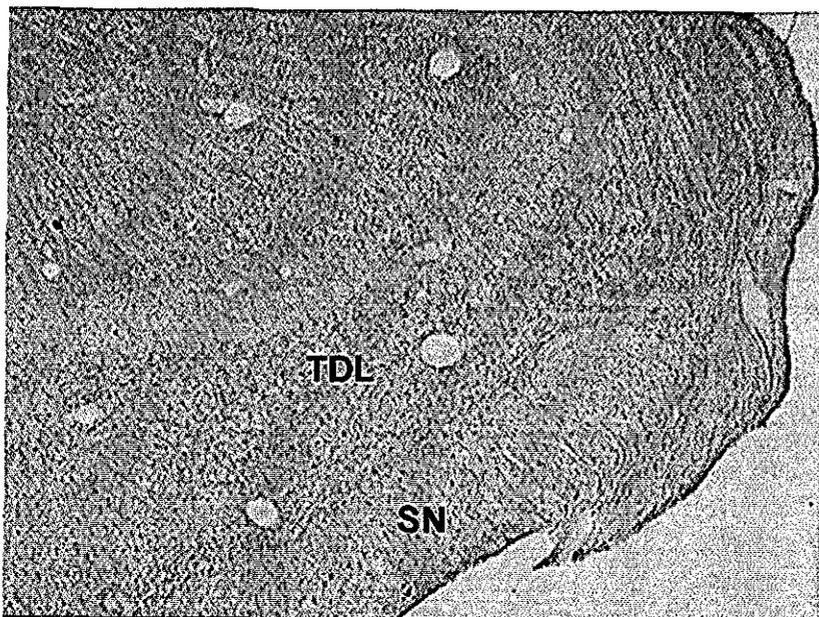
Figura D: Presencia de bromodeoxiuridina (BRDU) en el transplante de tejido fetal (10x).



→ Marca la presencia de Bromodeoxiuridina (BRDU) en el transplante de tejido fetal.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

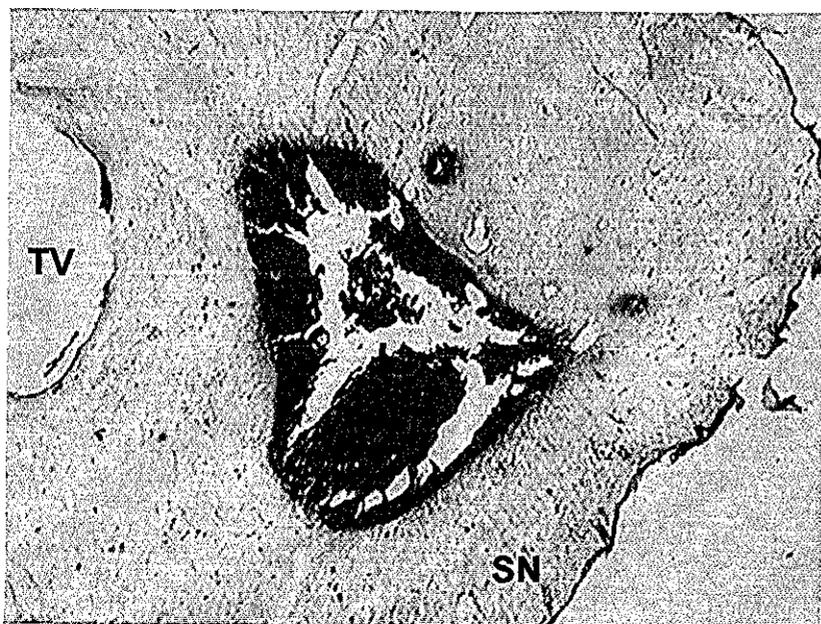
Figura E: Tegmento Dorsolateral intacto (4x).



TDL: Tegmento dorsolateral.

SN: Sustancia nigra

Figura F: Tegmento Dorsolateral lesionado (4x).



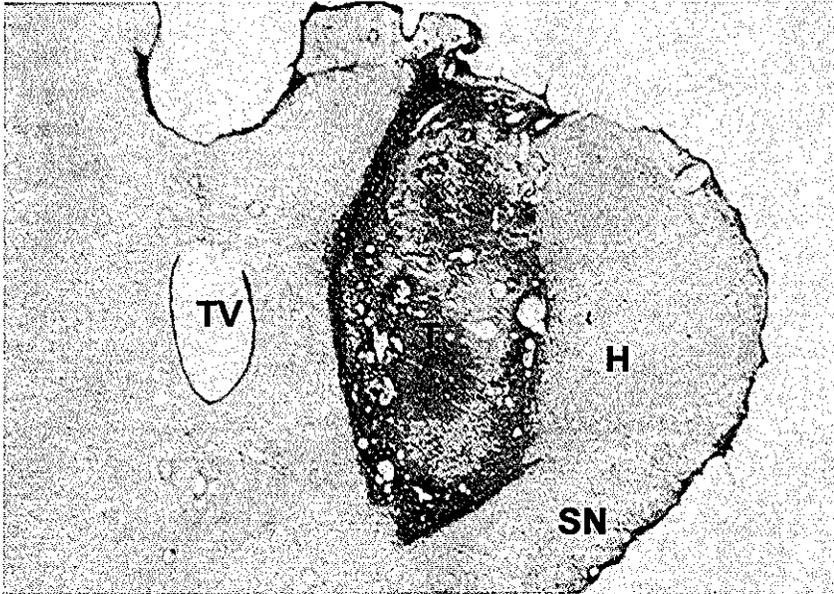
L: Lesión en el Tegmento Dorsolateral.

SN: Sustancia nigra.

TV: Tercer ventrículo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura G: Transplante de Tejido Fetal en el tegmento dorsolateral lesionado (4x).



T: Transplante de Tejido fetal en el tegmento dorsolateral.

SN: Sustancia nigra.

TV: Tercer ventrículo.

H: Tejido huésped.

Figura H: Presencia de bromodeoxiuridina (BRDU) en el transplante de tejido fetal (10x).



➔ Marca la presencia de Bromodeoxiuridina (BRDU) en el transplante de tejido fetal.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CAPITULO IV CONCLUSIONES

La interacción heterosexual en la rata macho se divide en tres fases: precopulatoria, copulatoria y postcopulatoria. La fase precopulatoria incluye básicamente olfateo, exploración genital, aseo y la persecución del compañero (Hliňak, 1986; Hliňak y cols., 1987). La copulatoria es la ejecución de la conducta sexual y se caracteriza por montas, intromisiones y eyaculaciones (Hard y Larsson, 1968; Larsson, 1979). La fase postcopulatoria se caracteriza por el acicalamiento y el reposo por parte del macho (Beach y Holtz Tucker, 1949). En 1986 y 1987, Hliňak y colaboradores, postularon que el paso de la fase precopulatoria a la fase copulatoria es un aspecto importante para la potenciación sexual temporal y permanente; esta transición parece ser el momento clave para que la interacción sexual sea exitosa.

Uno de los factores más importantes de la fase precopulatoria es la persecución de la hembra por el macho. Se ha demostrado que las ratas macho sexualmente inactivas presentan una persecución disminuida hacia la hembra (Hliňak, 1986). Por otro lado, se ha confirmado que las lesiones bilaterales del APM provocan una disminución significativa en los parámetros relacionados con las interacciones sexuales (persecución y aseo) pero no en las sociales (Paredes y cols., 1993). Efectos similares a la de las lesiones bilaterales del APM, se obtuvieron al lesionar contralateralmente el APM y el TDL (Esquivel y López-Arias, 1996). Las lesiones bilaterales del APM y las contralaterales del APM y TDL afectan los aspectos motivacionales de la conducta sexual de la rata macho. En contraste las lesiones bilaterales del TDL alteran los parámetros relacionados con la conducta sexual y sociosexual, estos animales muestran una reducción en el aseo y en la persecución, lo que indica una alteración en los parámetros de la conducta sexual. Por otro lado, se observa una disminución en el aseo del compañero, la exploración genital y la exploración vertical, indicando una reducción en conductas sociales y de exploración (Giordano y cols., 1998).

Estas evidencias indican que el APM es una estructura donde se integra la información adecuada para motivar al animal a iniciar una serie copulatoria. El circuito que forman el APM y el TDL es determinante para que los aspectos motivacionales se traduzcan en acciones motoras. Por lo cual, lesiones bilaterales a cualquier parte de este circuito alteran o eliminan la conducta sexual.

Las lesiones en diferentes áreas cerebrales resultan en alteraciones de la conducta sexual. Sin embargo los efectos más severos se han encontrado al lesionar el circuito que forman el APM y el TDL. Una gran variedad de estudios ha demostrado que las lesiones bilaterales del APM alteran o eliminan la conducta sexual de manera permanente. No se ha detectado recuperación espontánea de la conducta y los tratamientos que inducen copulación en animales con poca actividad sexual carecen de efecto en animales con lesiones del APM. Resultados similares se han obtenido al lesionar bilateralmente el TDL. Como ya se describió las lesiones contralaterales del APM y TDL también eliminan la conducta, teniendo efectos similares aquellos producidos por lesiones bilaterales del APM.

Los resultados del presente trabajo apoyan la evidencia antes descrita, ya que las deficiencias en la conducta sexual provocadas por lesiones contralaterales del APM y TDL son permanentes, ninguno de los animales lesionados (con un trasplante no exitoso) logró recuperar la conducta sexual aún después de 20 semanas de observación. Estas alteraciones en la conducta sexual reflejan la incapacidad motivacional de la rata macho para desplegar la conducta sexual.

Por otro lado, se demostró que la especificidad de la lesión es importante ya que se observaron diferencias significativas entre el grupo lesión parcial y el grupo mal trasplante. Las ratas del grupo lesión parcial mostraron la conducta sexual durante las 20 semanas de observación, indicando estos resultados junto con la histología que la lesión no se encontraba en el APM y/o TDL. A demás se corrobora con otras evidencias que las lesiones unilaterales del APM o TDL

no son suficientes para eliminar la conducta, esto nos indica que es necesario eliminar el circuito bilateralmente (APM o TDL) o contralateralmente (APM y TDL).

En los últimos años se ha demostrado que la técnica de trasplante de tejido embrionario al sistema nervioso central de mamíferos ha tenido resultados positivos; en cuanto a la recuperación de funciones alteradas o perdidas. En el ámbito de experimentación esta técnica se ha llevado a cabo en diferentes modelos de epilepsia (Barry y cols., 1987; 1989), demencia (Dunnett, 1990), depresión (Sagen y cols., 1990), conducta sexual (Arendash y Gorski, 1982) entre otros. Un gran número de estudios han reportado la efectividad de los trasplantes en diferentes áreas cerebrales como por ejemplo en la región mesencefálica. Paredes y cols. en 1990, realizaron trasplantes de tejido embrionario hipotálmico a ratas macho previamente lesionadas bilateralmente en el APM, teniendo como resultado la recuperación gradual de la conducta sexual. Primero reaparecieron las montas, seguidas por las intromisiones y finalmente las eyaculaciones. Estos hallazgos sugirieron que la técnica de trasplantes de tejido embrionario tendría un efecto similar sobre las lesiones contralaterales del APM y TDL, que se llevaron a cabo en esta investigación.

Los efectos de los trasplantes homotópicos sobre las lesiones contralaterales del APM y TDL resultaron positivas, ya que se observó una recuperación de la conducta sexual. Esta recuperación se dio de manera diferente a la que se describe (por Paredes y cols. en 1990) en animales con trasplante hipotálmico después de recibir una lesión bilateral del APM. La recuperación que se observó en los animales lesionados contralateralmente se dio de manera total. Es decir, estos animales mostraron la capacidad de terminar el acto copulatorio una vez que iniciaban la conducta sexual. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en la latencia de monta e intromisión entre el grupo lesión parcial y trasplante, este último presentó latencias mayores. Estas diferencias pudieran deberse a una baja en la motivación para iniciar el acto copulatorio por parte del grupo trasplante. No obstante, una vez que iniciaban la fase copulatoria la latencia para alcanzar la eyaculación no fue significativamente diferente con

respecto al grupo lesión parcial. Se observó además que durante las semanas de observación las ratas del grupo trasplante se fueron acercando gradualmente a un comportamiento similar al del grupo lesión parcial y se iban diferenciando del grupo mal trasplante. Esta recuperación se dio de manera gradual.

Por otro lado, se demostró que es necesario que el trasplante homotópico se encuentre en ambas estructuras lesionadas, ya que las ratas que presentaron un trasplante unilateral o bilateral pero fuera del área lesionada no lograron recuperar la conducta. Es decir, las ratas del grupo mal trasplante se comportaron de la misma manera que las del grupo con lesión contralateral del APM y TDL, no desplegaron la conducta sexual durante las 20 semanas de observación.

En resumen, nuestros resultados permiten concluir que lesiones contralaterales del APM y TDL afectan la conducta sexual de manera permanente, ya que no se observó recuperación espontánea durante las 20 semanas de observación. La recuperación de la conducta sexual se debe a la técnica de trasplante de tejido embrionario, siempre y cuando el trasplante se encuentre en las estructuras lesionadas, en este caso el APM y TDL. Aparentemente el trasplante logra restablecer funciones aún cuando la conexión de las estructuras relacionadas sea larga, en este caso las conexiones que forma el circuito del APM y el TDL. Aunque esto se tendría que corroborar con técnicas de marcaje neural. Cabe mencionar que el circuito que forman el APM y TDL es crucial para que se despliegue la conducta sexual.

Dado que la técnica de trasplante ha mostrado tener efectos positivos, sería adecuado aumentar el número de semanas de observación para poder demostrar si estos efectos son a largo plazo o si pueden surgir cambios conductuales debido al tejido transplantado, ya que se han reportado casos negativos sobre esta técnica. Por otro lado, queda por demostrar si los trasplantes están estableciendo conexiones entre sí, entre el trasplante y el huésped.

BIBLIOGRAFIA

- Aebischer, P., Winn, S. R. & Galletti, P. M. (1988). Transplantation of neural tissue in polymer capsules. Brain Research, **448**, 364-368.
- Allison, A. (1953). The morphology of the olfactory system in the vertebrates. Biology Review, **28**, 195-244.
- Arendash, G. W. & Gorski, R.S. (1982). Enhancement of sexual behavior in female rats by neonatal transplantation of brain tissue from males. Science, **217**, 1276-1278.
- Arendt, T., Allen, Y., Sinden, J., Schugens, M.M., Marchbanks, R.M., Lantos, P.L. & Gray, J.A. (1988). Cholinergic-rich brain transplants reverse alcohol-induced memory deficits. Nature, **332**, 448-450.
- Barfield, R.J. & Sachs, B.D. (1968). Sexual behavior: stimulation by painful electrical shock to skin in male rats. Science, **161**, 392-395.
- Barfield, R.J., Wilson, C. & McDonald, P.G. (1975). Sexual behavior: extreme reduction of postejaculatory refractory period by midbrain lesions in male rats. Science, **189**, 147-149.
- Barry, D.I., Kirkvadz, I., Brundin, P., Bolwing, T.G., Björklund, A. & Lindvall, O. (1987). Grafted noradrenergic neurons suppress seizure development in kindling-induced epilepsy. Proceedings of the National Academy of Science, **84**, 8712-8715.
- Bassant, M.H., Jolt, M., Nilsson, O.G., Björklund, A. & Lamour, Y. (1988). Electrophysiological and pharmacological properties of neurons within solid basal forebrain transplants in the rat brain. Brain Research, **460**, 8-16.

Beach, F.A. & Holtz-Tucker, A.M. (1949). Effects of different concentrations of androgen upon sexual behavior in castrated male rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 42, 433-453.

Bean, N. J., Nuñez, A.A. & Conner R. (1981). Effects of medial preoptic lesions on male mouse ultrasonic vocalizations and copulatory behavior. Brain Research Bulletin. 6, 1601-1024.

Bellringer, J.F., Pratt, H.P.M. & Kever, E.B. (1980). Involvement of the vomeronasal organ and prolactin in pheromonal induction of delayed implantation in mice, Journal of Reproductive Fertility. 59, 223-228

Benjamin, R.M., Jackson, J.C., Golden, G.T. & West, C.H.K. (1982). Sources of olfactory inputs to opossum mediodorsal nucleus identified by horseradish peroxidase and autodiographic methods. Journal Comparative Neurology. 207, 358-368.

Bermant, G. & Taylor, L. (1969). Interactive effects of experience and olfactory bulb lesions in male rat copulation. Physiology and Behavior. 4, 13-17.

Beyer, C., Morali, G., Naftoli, F., Larsson, K. & Pérez-Palacios, G. (1976). Effect of some antiestrogens and aromatase inhibitors on androgen induced sexual behavior in castrated male rats. Hormones and Behavior. 7, 353-363.

Björklund, A. & Stenevi, U. (1979). Reconstruction of the dopaminergic nigrostriatal pathway by nigral transplants. Brain Research. 177, 555-560.

Björklund, A. & Stenevi, U. (1985 b). Neural grafting in the mammalian SNC. Amsterdam: Elsevier.

Bouchon, R. & Ropartz, R. (1986). Recovery of exploratory capacity after ectopic pituitary homografts in snell dwarf mice (dw/dw). Physiology and Behavior. 36, 597-602.

Brackett, N.L. & Edwards, D.A. (1984). Medial preoptic connections with the midbrain tegmentum are essential for male sexual behavior. Physiology and Behavior. 32, 79-84.

Brackett, N.L., Iuvone, P.M. & Edwards D.A. (1986). Midbrain lesions, dopamine and male sexual behavior. Behavior Brain Research. 20, 231-240.

Bressler, S.C. & Baum, M.J. (1996). Sex comparison of neuronal FOS immunoreactivity in the rat vomeronasal projection circuit after chemosensory stimulation. Neuroscience. 71, 1063-1072.

Burns, R.S., Chiveh, C.C., Markey, S.P., Ebert, M.H., Jacobowitz, D.M., & Kopin, I.J. (1983). A primate model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A. 80, 4546-4550.

Buzsaki, G., Czopf, J., Kondakor, I., Björklund, A. & Gage, F.H. (1987). Cellular activity of intracerebrally transplanted fetal hippocampus during behavior. Neuroscience. 22, 871-883.

Caggiula, A.R., Antelman, S.M. & Zigmond, M.J. (1973). Disruption of copulation in male rats after hypothalamic lesions: a behavioral anatomical and neurochemical analysis. Brain Research. 59, 272-287.

Caggiula, A.R., Antelman, S.M. & Zigmond, M.J. (1974). Ineffectiveness of sexually arousing stimulation after hypothalamic lesions in the rat. Physiology and Behavior. 12, 313-316.

- Chen, J.J. & Bliss, D.K. (1974). Effects of sequential preoptic and mammillary lesions on male rat sexual behavior. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 87, 841-847.
- Cain D.P. (1974). The rol of the olfactory bulb in the limbic mechanisms. Psychological Bulletin. 81, 654-671.
- Carrer, H.F. (1978). Mesencephalic participation in the control of sexual behavior in the female rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 92, 877-887.
- Chiba, T. & Murata Y. (1985). Afferent and efferent connections of the medial preoptic area in the rat : a WGA-HRP study. Brain Research Bulletin. 14, 261-272.
- Collier, T.J., Gash, D.M. & Sladek, Jr., J.R. (1988). Transplantation of norepinephrine neurons into aged rats improves performance of a learned task. Brain Research. 448, 77-87.
- Commins, D. & Yahr, P. (1984). Lesions of the sexually dimorphic area disrupt mating and marking in male gerbils. Brain Research Bulletin. 13, 185-193.
- Conrad, L.C.A. & Pfaff, D.W. (1976). Efferents from medial basal forebrain and hypothalamus in the rat. I. An autoradiographic study of hte medial proptic area. Journal Comparative of Neurology. 169, 185-220.
- Cotman, C.W. & Kesslak, P. (1988). The role of trophic factors in behavioral recovery and integration of transplants. In: D. M. Gash & J. R. Sladek (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 311-319.
- Cotman, C.W. & Nieto-Sampedro, M. (1984). Cell biology of synaptic plasticity. Science. 225, 1287-1294.

Das, G. D. (1990). Neural transplantation: An historical perspective. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 14, 389-401.

Davidson, J.M. (1966a). Activation of the male rat's sexual behavior by intracerebral implantation of androgen. Endocrinology and Metabolism. 11, 599-622.

Davidson, J.M. (1966b). Characteristics of sex behavior in male rats following castration. Animal Behavior. 14, 266-272.

Dawson, T.M., Dawson, V. L. Gage, F. H., Fisher, L.J., Hunt, M.A. & Wamsley, J. K. (1991). Functional recovery of supersensitive dopamine receptors after intrastriatal grafts of fetal substantia nigra. Experimental Neurology. 111, 282-292.

Deckel, A. W., Moran, T.H. & Robinson, R. G. (1988 a). Receptor characteristics and recovery of function following kainic acid lesions and fetal transplants of the striatum. I. Cholinergic systems. Brain Research. 474, 27-38.

Deckel, A.W., Moran, T.H. & Robinson, R.G. (1988 b). Receptor characteristics and recovery of function following kainic acid lesions and fetal transplants of the striatum. II. Dopaminergic systems. Brain Research. 474, 39-47.

Deswurry, D.A., Goodman, E.D., Sallis, P.J. & Bunnell, B.N. (1968). Effects of hippocampal lesions on the copulatory behavior of the male rats. Physiology and Behavior. 25, 29-55.

Druker-Colin, R., Aguilar-Roberto, R., García-Hernández, F., Fernández-Cansino, F. & Bermúdez-Rattoni, F. (1984). Fetal Suprachiasmatic nucleus transplants: Diurnal rhythm recovery of lesioned rats. Brain Research. 311, 353-357.

- Dunn-Meynel, A. A. & Levin, B. E. (1991). Fetal neurocortical transplants into the medial forebrain bundle attract ingrowth of catecholaminergic fibers in adult rat brain. Experimental Neurology. 111, 217-227.
- Dunnett, S.B., (1990). Neural transplantation in animal models of dementia. European Journal of Neuroscience. 2, 567-587.
- Dunnet, S.B., Björklund, A., Gage, F. H., & Stenevi, U. (1985). Transplantation of mesencephalic dopamine neurons to the striatum of adult rats. In a. Björklund & U. Stenevi (Eds.) Neural grafting in the mammalian CNS. Amsterdam: Elsevier, pp. 451-469.
- Dunnett, S.B., Björklund, A., Schmidt, R. H., Stenevi, U. & Iversen, S.D. (1983). Intracerebral grafting of neuronal cells suspensions: Behavioral recovery in rats with bilateral 6-OHDA lesions following implantation of nigral cell suspension. Acta Physiological Scandinavica Supplementum. 522, 39-47.
- Dunnet, S.B., Björklund, A., Stenevi, U., & Iversen, S.D. (1981a). Behavioral recovery following transplantation of substantia nigra in rats subjected to 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. I. Unilateral lesions. Brain Research. 215, 147-161.
- Dunnet, S.B., Björklund, A., Stenevi, U., & Iversen, S.D. (1981b). Behavioral recovery following transplantation of substantia nigra in rats subjected to 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. II Bilateral lesions. Brain Research. 229, 457-470.
- Dunnet, S.B., Björklund, A., Stenevi, U., & Iversen, S.D. (1981c). Grafts of embryonic substantia nigra reinnervating the ventro lateral striatum ameliorate sensorimotor impairments and akinesia in rats with 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. Brain Research. 229, 209-217.

Dunnett, S.B., Ryan, C. N., Levin, P.D., Reynolds, M. & Bunch, S. T. (1987). Functional consequences of embryonic neocortex transplanted to rats with prefrontal cortex lesions. Behavioral Neuroscience. 101, 489-503.

Earnest, D.J., Sladek, C.D., Gash, D.M. & Wiegand, S.J. (1989). Specificity of circadian function in transplants of the fetal suprachiasmatic nucleus. Journal of Neuroscience. 9, 2671-2677.

Edwards, D.A. (1974). Non-sensory involvement of the olfactory bulbs in the mediation of social behaviors. Behavioral Biology. 11, 287-302.

Edwards, D.A. & Einhorn, L.C. (1985). Preoptic and midbrain control of sexual motivation. Physiology and Behavior. 37, 329-335.

Edwards, D.A., Griffis, K.T. & Tardivel, C. (1990). Olfactory bulbremoval: effects on sexual behavior and partner preference in male rats. Physiology and Behavior. 48, 447-450.

Eibergen, R.D. & Caggiula A.R. (1973). Ventral midbrain involvement in copulatory behavior in the male rat. Physiology and Behavior. 10, 435-441.

Emery, D.E. & Sachs, B.D. (1976). Copulatory behavior in male rats with lesions in the bed nucleus of the stria terminalis. Physiology and Behavior. 17, 803-806.

Esquivel, M & López Arias, V. (1996). Efectos a largo plazo de lesiones contralaterales del área preóptica media y tegmento dorsolateral sobre la conducta sexual y sociosexual de la rata macho y recuperación de funciones mediante transplantes. Tesis profesional. Universidad Anahuac, México, D.F.

Everitt, B.J. & Stacey, P. (1987). Studies of instrumental behavior with sexual reinforcement in male rats (*Rattus norvegicus*): II. effects of preoptic area lesions, castration and testosterone. Journal Comparative of Psychology. 101, 407-419.

Fernández-Guasti, A., Larsson, K. & Beyer, C. (1985). Comparison of the effects of different isomers of bicuculline infused in the preoptic area on male rat sexual behavior. Experientia. 41, 1414-1416.

Fleming, A., Vaccarino, F., Tambosso, L. & Chee, Ph. (1979). Vomeronasal and olfactory system modulation of maternal behavior in rat. Science. 203, 372-374

Frankfurt, M. & Azmitia, E. (1984). Regeneration of serotonergic fibers in the rat hypothalamus following unilateral 5,7-dihydroxytryptamine injection. Brain Research. 298, 273-282.

Freed, W.J., Morihisa, J.M., Spoor, E., Hoffer, B.J., Olson, L., Seiger, A. & Wyatt, R.J. (1981). Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behavior. Nature. 292, 351-352.

Gage, F.H., Kawaja, M.D. & Fisher, L. J. (1991). Genetically modified cells: Applications for intracerebral grafting. Trends in Neurosciences. 14, 328-333.

Gash, D. M. (1984). Neural transplants in mammals: A historical overview. In: J. R. Sladek, Jr. & D. M. Gash (Eds.), *Neural transplants, Development & Function*. New York: Plenum Press, pp. 1-12.

Gash, D.M., Collier T.J. Sladek Jr. (1985). Neural transplantation: A review of recent developments and potential applications to aged brain. Neurobiology of Aging. 6, 131-150.

Giantonio, G.W., Lund, N.L. & Gerall, A.A. (1970). Effect of diencephalic and rhinencephalic lesions on the male rat's sexual behavior. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 73, 38-46.

Gibson, M.J. & Krieger, D.T. (1985). Neuroendocrine brain grafts in mutant mice. Trends in Neuroscience, 40, 331-334.

Ginton, A. & Merari, A. (1977). Long range effects of MPOA lesion on mating behavior in the male rat. Brain Research, 120, 158-163.

Giordano, M., Güemes, M., López-Arias, V. & Paredes, R.G. (1998). Sociosexual behavior in male rats after lesions of the dorsolateral tegmentum. Physiology and Behavior, 65, 89-94.

Goodman, E. D., Jansen P.E. & Dewsbury D.A. (1971). Midbrain reticular formation lesions: habituation to stimulation and copulatory behavior in male rats. Physiology and Behavior, 6, 151-156.

Halpern, M. (1987). The organization and function of the vomeronasal system. Annual Review of Neuroscience, 10, 325-362.

Hansen, S. (1982). Hypothalamic control of motivation: the medial preoptic area and masculine sexual behavior. Scandinavian Journal of Psychology (Supplement), 1, 121-126.

Hansen, S. & Drake af Hagelsrum L.J.K. (1984). Emergence of displacement activities in the male rat following thwarting of sexual behavior. Behavioral Neuroscience, 98, 868-883.

Hansen, S. & Gummesson, B. M. (1982). Participation of the lateral midbrain tegmentum in the neuroendocrine control of sexual behavior and lactation in the rat. Brain Research, 251, 319-325.

Hansen, S. & Kohler, C. (1984). The importance of the peripeduncular nucleus in the neuroendocrine control of sexual behavior and milk ejection in the rat. Neuroendocrinology. 39, 563-572.

Hansen, S., Kohler, C., Goldstein, M. & Steinbusch, H.V. (1982a) Effects of ibotenic acid-induced neuronal degeneration in the medial preoptic area and the lateral hypothalamic area on sexual behavior in the male rat. Brain Research. 239, 213-232.

Hard, E. & Larsson, K. (1968). Effects of mounts without intromissions upon sexual behavior in male rats. Animal Behavior. 16, 538-540.

Harris, V.H. & Sachs, B.D. (1975). Copulatory behavior in male rats following amygdaloid lesions. Brain Research. 86, 514-518.

Hart, B.L. & Ladewig, J. (1979). Effects of medial preoptic-anterior hypothalamic lesions on development of sociosexual behavior in dogs. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 93, 566-573.

Hart, B.L. & Leedy, M.G. (1985). Neurological bases of male sexual behavior. In: N. Adler, D. Pfaff and R.W. Goy (Eds.). Handbook of behavioral neurobiology, vol 2, reproduction, Plenum, New York, pp. 373-422.

Heimer, L. & Larsson, K. (1966/67). Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic anterior hypothalamic continuum. Brain Research. 3, 248-263.

Hendricks, S.E. & Scheetz, H.A. (1973). Interaction of hypothalamic structures in the mediation of male sexual behavior. Physiology and Behavior. 10, 711-716.

Hetta, J. & Meyerson, B.J. (1978). Effects of castration and testosterone treatment on sex specific orientation in the male rat. Acta Physiologica Scandinavica Supplementum. 453, 47-62.

Hitt, J.C., Hendricks, S.E., Ginsberg, S.J. & Lewis J.H. (1970). Disruption of male but not female sexual behavior in rats by medial forebrain bundle lesions. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 3, 377-384.

Hlišak, Z. (1983). Precopulatory behavior of male laboratory rats in puberty and adulthood. Activitas Nervosa Superior. 25, 180-181.

Hlišak, Z. (1986). Precopulatory behavior of laboratory rat: an ethological approach. Activitas Nervosa Superior. 28, 108-116.

Hlišak, Z. (1990). Precopulatory behavior of male rats: developmental aspects and dependence on females's solicitation. Activitas Nervosa Superior. 32, 264-282.

Hlišak, Z., Madlafousek, J. & Spinka, M. (1987). Transition from precopulatory to copulatory behavior in male rats with lesions in medial preoptic area: dependence on precopulatory pattern of female. Activitas Nervosa Superior. 29, 257-262.

Huang, H.H., Kissane, J.Q. & Hawlylewics, E.J. (1987). Restoration of sexual function and fertility by hypothalamic transplants in impotent aged male rats. Neurobiology of Aging. 8, 465-472.

Hughes, A.M., Everitt, B.J. & Herbert, J. (1990). Comparative effects of preotic area infucion of opioid peptides, lesions and castration on sexual behavior, in male rats: studies of instrumental behavior, conditioned place preference and partner preference. Psychopharmacology. 102, 243-256.

Ingersol, D.W. (1981). Role of the vomeronasal organ in murine priming and signalling chemocommunication system. Dissertation Abstract. 41B, 3215.

Johnston, J. (1923). Further contributions to the study of evolution of the forebrain. Journal Comparative of Neurology. 35, 337-481

Johnston, P. & Davidson J.M. (1963). Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. Hormones and Behavior. 3, 345-357.

Kawaja, M. D., Fagan, A. M., Firestein, B.L. & Gage F. H. (1991). Intracerebral grafting of cultured autologous skin fibroblasts into the rat striatum: an assesment of graft size and ultrastructure. Journal Comparative of Neurology. 307, 695-706.

Kesslak, J.P., Brown, L., Steichen, C. & Cotman, C.W. (1986). Adult and embryonic frontal cortex transplants after frontal cortex ablation enhance recovery on a reinforced alternation task. Experimental Neurology. 94, 615-626.

Kimble, P. D. (1990). Functional effects of neural grafting in the mammalian central nervous system. Psychological Bulletin. Vol 108, 462-479.

Krieger, D.T., Gibson, M. J., Zimmerman, E.A. & Ferin, M.(1985). Correction of genetic gonadotropin-releasing hormone deficiency by grafts of fetal preoptic area tissue. In A. Björklund and U. Stenevi (Eds.) Neural grafting in the mammalian CNS, Elsevier, New York, pp. 645-653.

Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J.W., & Irwing, I. (1983). Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science. 219, 979-980.

Larriva-Sahd. J. & Matsumoto, A. (1994). The vomeronasal system and its connections with sexually dimorphic neural structures. Zoological Science. 11, 495-506.

Larsson, K. (1969). Failure of gonadal and gonadotrophic hormones to compensate for an impaired sexual function in anosmic male rats. Physiology and Behavior. 4, 733-737.

Larsson, K. (1975). Sexual impairment of inexperienced male rats following pre- and postpubertal olfactory bulbectomy. Physiology and Behavior. 14, 195-199.

Larsson, K. (1979). Features of neuroendocrine regulation of masculine sexual behavior. In C.Beyer (Ed.), *Endocrine Control of Sexual Behavior*, Raven Press, N:Y., 77-163.

Larsson, K. & Heimer, L. (1964). Mating behavior of male rats after lesions in the preoptic area. Nature. 202, 413-414.

Lisk, R.D. (1968). Copulatory activity of the male rat following placement of preoptic-anterior hypothalamic lesions. Experimental Brain Research. 5, 306-313.

Low, W. C., Triarhou, L.C., Kaseda, Y., Norton, J. & Ghetti, B. (1987). Functional innervation of the striatum by ventral mesencephalic grafts in mice with inherited nigrostriatal dopamine deficiency. Brain Research. 435, 315-321.

Lu, S.Y., Giordano, M., Norman, A.B., Shipley, M. T. & Sandberg, P. R. (1990). Behavioral effects of neural transplants into the intact striatum. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 37, 135-148.

Luine, V.N., Renner, K.J., Frankfurt, M. & Azmitia, E. (1984). Facilitated sexual behavior reversed and serotonin restored by raphe nuclei transplanted into the denervated hypothalamus. Science 226, 1436-1438.

Lupo, C., Dessi-Fulgheri, F., Musi, B. & Larsson, K. (1983). The effect of medial preoptic-anterior hypothalamic lesions on testosterone plasma levels and

testosterone conversion in the hypothalamus of male rats. Neuroscience Letter. 39, 261-265.

Madlafousek, J., Freund, K. & Grofova, I. (1970). Variables determining the effect of electrostimulation in the lateral preoptic area on the sexual behavior of male rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 72, 28-44.

Malsbury, C.W. (1971). Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. Physiology and Behavior. 7, 797-805.

Marciano, F.F., Wiegand, S.J., Sladek, J. R. & Gash, D.M. (1989). Fetal hypothalamic transplants promote survival and functional regeneration of axotomized adult supraoptic magnocellular neurons. Brain Research. 483, 135-142.

Mason, D. W., Charlton, H. M., Jones, A., Parry, D. M., & Simmonds, S. J. (1985). Immunology of allograft rejection in mammals. In: A. Björklund & U. Stenevi (Eds.), Neural grafting in the mammalian. CNS Amsterdam: Elsevier, pp. 91-98.

Meisel, R.L., Lumia, A.R. & Sachs, B.D. (1980). Effects of olfactory bulb removal and flank shock on copulation in male rats. Physiology and Behavior.

Meisel, R.L., Lumia, A.R. & Sachs, B.D. (1982). Disruption of copulatory behavior of male rats by olfactory bulbectomy at two, but not ten, days of age. Experimental Neurology. 77, 612-624.

Merari, A. & Ginton, A. (1975). Characteristics of exaggerated sexual behavior induced by electrical stimulation of the medial preoptic area in the male rat. Brain Research. 86, 97-108.

Meredith, M. (1986). Vomeronasal organ removal before sexual experience impairs male hamster mating behavior. Physiology and Behavior. 36, 737-743.

Needels, D. L., Nieto-Sampedro, M., Whittmore, S. R. & Cotman, C. W. (1985). Neurotrophic activity for ciliary ganglion neurons. Induction following injury to the brain of neonatal adult and aged rats. Developmental Brain Research. 18, 275-284.

Nieto-Sampedro, M. & Cotman, C.W. (1986). Growth factor induction and temporal order in CNS repair. In: C.W. Cotman (Ed.), Gilford, New York, pp. 407-456.

Nothias, F., Onteniente, B., Geffard, M. & Peschanski, M. (1988). Rapid growth of host afferents into fetal thalamic transplants. Brain Research. 463, 341-345.

Paden, Ch., & Roselli, Ch. (1987) Modulation of aromatase activity by testosterone in transplants of fetal rat hypothalamus-preoptic area. Development Brain Research. 33, 127-133.

Paredes R.G. (1993). Recuperación de la Conducta Sexual por Transplantes de Tejido Embrionario en Animales con Lesión en el Area Preoptica Media. Tesis de Doctorado. Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

Paredes, R.G., & Agmo, A. (1989). Stereospecific actions of baclofen on sociosexual behavior, locomotor activity and motor execution. Psychopharmacology. 97, 358-364.

Paredes, R.G. & Agmo, A. (1992). Facilitation of sexual behavior shortly after electrolytic lesion of the medial preoptic area: what does it mean? Brain Research Bulletin. 29 (1): 125-128.

Paredes, R.G., Haller, A. E., Manero, M.C., Alvarado, R. & Agmo, A. (1990). Medial preoptic area kindling induces sexual behavior in sexually inactive male rats. Brain Research. 515, 20-26.

Paredes, R.G., Piña, A.L, Fernández-Ruiz, J. & Bermúdez-Rattoni, F. (1990). Fetal brain transplants induce recovery of male sexual behavior in medial preoptic area lesioned rats. Brain Research. 523, 331-336.

Paredes, R.G., Piña, A.L. & Bermúdez-Rattoni. F. (1993). Hypothalamic but not cortical grafts induce recovery of sexual behavior and connectivity in medial preoptic area-lesioned rats. Brain Research. 620, 351-355.

Paxinos, G. (1973). Midbrain and motivated behavior. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 85, 64-69.

Paxinos, G. (1995). The rat nervous system. G Paxinos. Academic Press London. Pp. 899-921.

Perlow, M. G., Freed, W. J., Hoffer, B. J., Seiger, A., Olson, L. & Wyatt, R. J. (1979). Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. Science. 204, 643-647.

Pfaff, D.W.(1968). Autoradiographic localization of radioactivity in rat brain after injection of tritiated sex hormones. Science. 162, 1355-1356.

Pfaff, D.W. & Keiner, M. (1973). Atlas of estradiol concentrating cells in central nervous system of the female rat. Journal of Comparative Neurology. 151, 121-158.

Plumet, J., Cadusseau, J. & Roger, M. (1990). Fetal cortical transplants reduce motor deficits resulting from neonatal damage to the rat's frontal cortex. Neuroscience Letters. 109, 102-106.

Powers, J.B. & Winans, S.S. (1975). Vomeronasal Organ: Critical role in mediating sexual behavior of the male hamster. Science. 1987, 961-963.

Price, J.L., Russchen, F.T & Amaral, D.G. (1987). The limbic region II. The amygdaloid complex. Handbook of chemical neuroanatomy: integrated systems of the CNS. A Björklud T. Hökfelt, Elsevier Amsterdam. Pp. 279-388.

Ralph, M.R. & Lehman, M.N. (1991). Transplantation: A new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker. Trends in Neurosciences.14, 362-366.

Redmond, D.E., Roth, R.H., Elsworth, J.B., Sladek, J.R., Jr., Collier, T.J., Deutch, A.Y. & Haber, S. (1986). Fetal neuronal grafts in monkeys given methylphenyltetrahydropyridine. The Lancet, 1125-1127.

Rogers, J., Hoffman, G.E., Zorentzer, S.F. & Vale, W.W. (1984). Hypothalamic grafts and neuroendocrine cascade theories of aging. In J.R. Sladek and D.M. Gash (Eds.), Neural transplants: Development and function, plenum, New York, pp. 205-222.

Romero, P.R., Beltramino, C.A. & Career, H.F. (1990). Participation of the olfactory system in the control of approach behavior of the female rat to the male. Physiology and Behavior. 47, 685-690.

Roos, J., Roos, M., Schaeffer, C. & Aron, C. (1988). Sexual differences in the development of accessory olfactory bulbs in the rat. Journal Comparative of Neurology. 270, 121-131.

Russell, M. J., Vijayan, V.K., Gibbs, R.B., Geddes, J.W., Jacobson, C.H. & Cotman, C.W. (1990). Long-term survival of neural transplants senescence in rats. Experimental Neurology. 108, 105-108.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Sachs, B.D. & Meisel, R.L. (1988). The physiology of male sexual behavior. In E. Knobil and J. Neill (Eds.) The Physiology of reproduction, Raven, New York, pp. 1393-1485.

Sagen, J., Sortwell, C. E. & Pappas, G. D. (1990). Monoaminergic neural transplants prevent learned helplessness in a rat depression model. Biological Psychiatry. 28, 1037-1048.

Sar, M. & Stumpf, W. E. (1973). Autoradiographic localization of radioactivity in the rat brain after the injection of 1,2-³H-testosterone. Endocrinology. 92, 251-256.

Satio, T.R. & Moltz, H. (1986). Copulatory behavior of sexually naive and sexually experienced male rats following removal of vomeronasal organ. Physiology and Behavior. 37, 507-510.

Scalia, F. & Winans, S.S. (1975). The differential projections of the olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals. Journal Comparative of Neurology. 161, 31-56.

Schwartz, N.B. & Kling, A. (1964). The effect of amygdaloid lesions on feeding, grooming, and reproduction in rats. Acta Neurovegetativa. 26, 12-34.

Scott, D.E. & Kelsick, N. (1985). The neurovascular organization and integration of fetal hypothalamic transplants in the third cerebral ventricle of the Sprague-Dawley rat. In A. Björklund and U. Stenevi (Eds.), Neural grafting in the mammalian CNS, Elsevier, New York, pp. 629-636.

Segovia, S. & Guillamón, A. (1993). Sexual dimorphism in the vomeronasal pathway and sex differences in reproductive behaviors. Brain Research Reviews. 18, 51-74.

Sheridan, P.J. (1978). Localization of androgen and estrogen concentrating neurons in the diencephalon and telencephalon of the mouse. Endocrinology. 103, 1328-1334.

Silverman, W., Aravich, P., Collier, T., Olschowke, J. & Sladek, J.R. (1987). Reinnervation of transplanted hypothalamic neurons by host aminergic fibers in rats. Brain Research. 412, 375-380.

Simerly, R.B., Chang, C., Miramatsu, M. & Swanson, L.W. (1990). Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. Journal Comparative of Neurology. 294, 76-95.

Simerly, R.B., Gorski, R.A. & Swanson, L.W. (1986). Neurotransmitter specificity of cells and fibers in the medial preoptic nucleus: An immunohistochemical study in the rat. Journal Comparative of Neurology. 246, 343-363.

Simerly, R.B. & Swanson, L.W. (1988). Projections of the medial preoptic nucleus: A Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. Journal Comparative of Neurology. 270, 209-242.

Sinnamon, H. M. (1992). Microstimulation mapping of the basal forebrain in the anesthetized rat: the "preoptic locomotor region". Neuroscience. 50, 197-207.

Sladek, J.R., Jr. & Gash, D.M. (1988). Nerve-cell grafting in parkinson's disease. Journal of Neurosurgery. 68, 337-351.

Sladek, J.R., Jr., Redmond, D.E., Jr., Collier, T.J., Blount, J.P., Elsworth, J.D., Taylor, J.R., & Roth, R.H. (1988). Fetal dopamine neural grafts. Extended reversal of methylphenyltetrahydropyridine-induced parkinsonism in monkeys. In D.M. Gash & J.R. Sladek, Jr. Eds.), Progress in brain research (Vol. 78, pp. 497-506). New York: Elsevier.

Sladek, J. R., Jr. Redmond, D. E., Jr., Collier, T.J., Haber, S. N., Elsworth, J. D., Deutch, A. Y. & Roth, R.H. (1987). Transplantation of fetal dopamine neurons in primate brain reverses MPTP induced parkinsonism. In: F. J. Seil, E. Herbert & B. M. Carlson (Eds.) Progress in brain research. New York: Elsevier, Vol. 71, pp. 309-323.

Sladek, J.R., Jr., Redmond, E.E. & Roth, R.H. (1988). Transplantation of fetal neurons in primates. Clinical Research. 36, 200-204.

Sladek, J.R., Jr. & Shoulson, I. (1988). Neural transplantation: A call for patience rather than patients. Science. 240, 1386-1388.

Slimp, J.C., Hart, B.L. & Goy, R. W. (1978). Heterosexual, autosexual and social behavior of adult male rhesus monkeys with medial preoptic-anterior hypothalamic lesions. Brain Research. 142, 105-122.

Stefanick, M. & Davidson, J. M. (1987). Genital responses in noncopulators and rats with lesions in the medial preoptic area or midthoracic spinal cord. Physiology and Behavior. 41, 439-444.

Stein, D.J., Palatucci, Ch., Kahan, D. & Labbe, R. (1988). Temporal factors influence recovery of function after embryonic brain tissue transplants in adult rats with frontal cortex lesions. Behavioral Neuroscience. 102, 260-267.

Stenevi, U., Björklund, A. & Svendgaard, N.-Aa. (1976). Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain: Techniques and conditions for survival. Brain Research. 114, 1-20.

Stone, C.P. (1939). Copulatory activity in adult male rats following castration and injections of testosterone propionate. Endocrinology. 24, 165-174.

Stumpff, W.E. & Sar, M. (1982). The olfactory system as a target organ for steroid hormones. In W. Breihpol (Eds.), Olfaction and Endocrine Regulation. IRL Press, London. Pp. 11-21.

Szechtman, H.,m Caggiula, A. R. & Wolkan, D. (1978). Preoptic knife cuts and sexual behavior in male rats. Brain Research. 150, 569-591.

Tortora, G.J. & Anagnostakos, N.P. (1989). Principios de anatomía y fisiología (Quinta edición). México: Harla.

Valcourt, R.J. & Sachs, B.D. (1979). Penile reflexes and copulatory behavior in male rats following lesions in the bed nucleus of the stria terminalis. Brain Research Bulletin. 4, 131-133.

Van Dis, H. & Larsson, K. (1971). Induction of sexual arousal in the castrated male rat by intracranial stimulation. Physiology and Behavior. 6, 85-86.

Wenzel Furth, W.R., Van Emst, M.G. & Van Ree, J.M. (1995). Opioids and sexual behavior of male rats: Involvement of the medial preoptic area. Behavioral and Neuroscience. 109, 123-124.

Winans, S.S. & Powers, J.B. (1977). Olfactory and vomeronasal desfferentiation of male hamsters: histological and behavioral analices. Brain Research. 126, 325-344.

Wysocki, C.J. (1979). Neurobehavioral evidence for the involmnet of the vomeronasal system in mamalian reproduction. Neuroscience Biobehavioral Review. 3, 301-341.

Wysocki, C.J. & Meredith, M. (1987). The vomeronasal system. En T.E. Finger y W.L. Silver (eds.). Neurobiology of taste and smell, John Wiley, New York. Pp. 125-150.

Zhou, F.C. & Azmitia, E.C. (1990). Neurotrophic factor for serotonergic neurons prevents degeneration of grafted raphe neurons in the cerebellum. Brain Research, 507, 301-308.