



Reproduction and brain. I Morphofunctional basis of brain control: advances and therapeutical implications

Title in Spanish: *Reproducción y cerebro. I. Bases morfofuncionales del control cerebral: avances y dilemas*

A. Toledano-Díaz^{1,*}, MI Álvarez², A. Toledano³

¹Departamento de Reproducción, INIA. Madrid. ²Instituto Cajal, CSIC. Madrid. ³Académico correspondiente de la RANF.

ABSTRACT: For many years, the control of reproduction has been considered a brain function, being the hypothalamus the CNS region directly involved. The main neurons described in recent years related to reproduction are the secretory neurons of GnRH, GnIH and Kisspeptine (gonadotropin-releasing hormone; the gonadotropin-inhibitory hormone and by the peptide Kisspeptine- GnRH regulatory neurons), but it is still unknown whether other pituitary gonadotropin regulatory peptides exist as well as other neurons (or peptides) that produce regulatory factors for these neurons. It is known that these neurons are formed by subsets that can secrete other substances and/or be regulated in different ways. The great variability of the synaptic connections and the secretion of neuropeptides seem to indicate that it is necessary to know the specific "functional modality" (or specific picture of a situation in an individual of a species) rather than the cells involved in a process. The complex interrelationship of the morphofunctional subtypes of secretory and non-secreting neurons of the different nuclei or areas of the hypothalamus related to reproduction raises doubts about the therapeutic performance. Possible pharmacological and non-pharmacological treatments, specifically stimulating some neuronal types, may have important side effects by disregarding collateral connections to other systems or by ignoring the existence of neurons of a subtype in other functional "axes" of the hypothalamus.

RESUMEN: Desde hace muchos años se considera que el control de la reproducción radica en el cerebro y que el hipotálamo es la región del SNC directamente implicada en esta función. Las principales neuronas descritas en los últimos años relacionadas con la reproducción son las neuronas secretoras de GnRH, GnIH y Kisspeptina (neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina, la hormona inhibidora de las neuronas GnRH y las neuronas reguladoras de GnRH mediante el péptido Kisspeptina), pero todavía se desconoce si existen otros péptidos reguladores de las gonadotropinas hipofisarias así como de otras neuronas (o péptidos) que producen factores controladores de estas neuronas. Sí se sabe que estas neuronas están formadas por subconjuntos que pueden secretar otras sustancias y/o ser reguladas de diferente manera. La gran variabilidad de las conexiones sinápticas y la secreción de neopéptidos parece indicar que es necesario conocer la "modalidad funcional" específica (o cuadro específico de una situación en un individuo de una especie) más que las células intervinientes en un proceso para establecer terapias. La compleja interrelación de los subtipos morfofuncionales de las neuronas secretoras y no secretoras de los diferentes núcleos o áreas del hipotálamo relacionadas con la reproducción plantea dudas sobre la actuación terapéutica. Posibles tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, estimulando "específicamente" algunos tipos neuronales, pueden tener consecuencias adversas al desestimar conexiones colaterales a otros sistemas o desconocer la existencia de neuronas de un subtipo en otros "ejes" funcionales del hipotálamo, con lo que se podrían inducir fenómenos secundarios de gran transcendencia.

*Corresponding Author: toledano@inia.es

Received: April 23, 2017 Accepted: May 7, 2017

An Real Acad Farm Vol. 83, N° 2 (2017), pp. 224-240

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se están produciendo importantes avances científicos en el campo de la reproducción, siendo los más interesantes y con mayor repercusión en diversos ámbitos los relacionados con el control de este trascendental proceso que caracteriza la vida (nacer, crecer, reproducirse y morir). No solo estamos haciendo mención a la Medicina Reproductiva Humana, en la que se

cuestiona hasta donde la bioética puede permitir controlar un proceso más allá de donde las capacidades humanas pueden tutelar el fruto de la reproducción, sino también a la Reproducción Animal, en donde los retos son el mantener y recuperar las especies en vías de extinción (y las especies protegidas) así como facilitar la mejora de las especies ganaderas, el mantenimiento de nuestros recursos alimentarios y el bienestar de nuestros animales de

compañía, que no hay que olvidar que también son una terapia humana para muchos enfermos mentales y acompañantes casi necesarios en la vida cotidiana de las personas que viven en soledad o en las edades avanzadas.

Desde hace muchas décadas está completamente asentada la convicción de que el control de la reproducción, como el de casi todas las funciones que llevan a cabo los sistemas de los vertebrados (mantenimiento del medio interno, alimentación, vigilia-sueño, desarrollo-involución, etc.) está regulado por el Sistema Nervioso Central (SNC), que, jerárquicamente, ocupa una primacía reguladora en el complejo sistema de interregulación de todos los sistemas que componen el ser vivo (1, 2). El SNC no solo recibe y prepara las respuestas a las diversas informaciones que se reciben del exterior (calor, frío, agresiones, situaciones desagradables y placenteras del entorno, etc.) sino también las señales que alertan de las condiciones del medio interno y de las actividades de los sistemas del organismo (3, 4). Todas estas informaciones son integradas en el SNC para ofrecer las respuestas globales más óptimas para cada ser en concreto.

Dejando aparte las descripciones pioneras que desde la antigüedad se hicieron de algunas regiones y funciones del cerebro, dentro del SNC existen toda una serie de subsistemas sumamente complejos que se han ido definiendo por diferentes autores a lo largo del último siglo y medio. En una primera fase se intentaba sistematizar anatómicamente una región o subregión del cerebro a la que se atribuía una función concreta, tanto orgánica como mental o comportamental (funciones superiores del SNC). Más adelante, se focalizaron los estudios en los tipos neuronales (solamente en los últimos años se entra a considerar el papel de la neuroglía debido a la demostración de la constante cooperación funcional glío-neural (5-6)), sus conexiones y las vías nerviosas aferentes y eferentes que sustentaban dicha función (7). La biología celular y molecular, acaban tipificando subtipos morfofuncionales celulares y mostrando los mecanismos puestos en marcha para que la función cerebral tenga lugar (mensajeros externos e intracelulares, vías de señalización, receptores, etc. (8, 9)).

Se considera que el hipotálamo es una región cerebral especialmente implicada en el control del medio interno, de los sistemas endocrinos y los sistemas nerviosos simpático y parasimpático (10-18). Se definen en el hipotálamo varios “ejes” funcionales que controlan el medio interno y las funciones del organismo (10-18), siendo uno de ellos el “eje hipotálamo-(adeno)hipofisario-gonadal” (HHG o “HPG”-hypothalamic-pituitary-gonadal axis) el dedicado al control de la reproducción en su más amplio sentido, pero esencialmente en sus fases iniciales. Este eje está íntimamente relacionado con otros ejes orgánicos/vegetativos encargados de la regulación hormonal (como el eje hipotálamo-suprarrenal y el hipotálamo-tiroideo), del control energético, y de la regulación cardiovascular y de la temperatura, así como con los sistemas neurosecretores más clásicos (sistemas hipotálamo neurohipofisario, secretores de oxitocina y

vasopresina) que también participan en varias fases de la reproducción.

En el conocimiento de la función y la intervención terapéutica del eje HHG se considera crucial el descubrimiento de los nuevos péptidos neurosecretores.

El hipotálamo es una región del SNC que presenta unas características especiales frente al resto de las regiones, donde se van asentado ya una “formas” especiales de funcionamiento donde cada tipo de célula neuronal, neuroglial y vascular tienen características propias nuevas cada vez mejor definidas. En esta región del SNC se encuentran “núcleos grises”, anatómicamente muy mal definidos (**Figura 1**), que contienen muy distintos tipos de neuronas (**Figuras 2 y 3**): a) las clásicas neuronas de conexión sináptica que forman los circuitos nerviosos intrahipotalámicos y las eferencias extrahipotalámicas; b) neuronas “aminérgicas” que tienen una “neurotransmisión de volumen” (o difusa o extrasináptica), y no la clásica descrita a nivel del espacio intersináptico (19, 20), y que pueden actuar de interneuronas o como secretoras de aminas; c) neuronas esencialmente “neurosecretoras” (tanto las clásicamente conocidas, cuyos axones acaban en la neurohipófisis, como las que terminan en la eminencia media y en el órgano vasculoso de la *stria terminalis*).

En cuanto al sistema vascular, existe una muy rica vascularización de tipo convencional (con barrera hematoencefálica), y además existe un sistema “porta” vascular, estructura no muy habitual en los órganos de mamíferos, cuya misión es recoger las neurohormonas de acción adenohipofisaria en los capilares de la eminencia media y llevarlas a los capilares de la adenohipófisis (**Figura 4**). Las células endoteliales de las zonas “neurohemales” hipotalámicas (eminencia media, órgano vasculoso de la *stria terminalis*, capilares neurohipofisarios) y extrahipotalámicas en la región circunventricular (especialmente en la región pineal) tienen unas características especiales para la “filtración” de los péptidos (endotelio “fenestrado”, aposición de membranas).

También tienen una función especial las células endimarias de esta región hipotalámica que las implican de manera especial en sus funciones. Por último, se especula con la posibilidad de que exista una neurogénesis de importancia funcional en la reproducción a este nivel.

La reproducción en los mamíferos es una función no solo compleja sino que presenta variaciones notables en las diferentes especies. No puede considerarse una función linealmente desarrollado a lo largo de la evolución, sino que presenta características especiales en las distintas especies a lo largo del desarrollo evolutivo. Existen especies con “ovulación cíclica” con una gran independencia de factores externos medioambientales (roedores, primates –incluida la especie humana), mientras otras son especialmente dependientes de los ritmos circunuales y las condiciones medioambientales (rumiantes). La organización morfofuncional básica hipotalámica se especializa en cada especie biológica para cumplir la función en cada caso, haciendo difícil extrapolar los avances en el estudio de una especie a otras.

Por todo lo expuesto, complejidad del sistema hipotálamo-hipofisario-gonadal; diversidad y mala definición morfofuncional de las áreas y núcleos, sus aferencias y sus eferencias; complejidad de tipos neuronales con diferentes expresiones de mensajeros y receptores; diversidad de células neurogliales, algunas muy características de la región hipotalámica; complejas interrelaciones neuronales (sinápticas y no sinápticas) y neurogliales; y recepción de estímulos sistémicos y ambientales, los avances en el control de la reproducción no solo abren nuevos caminos en el manejo reproductivo de las especies ganaderas y las especies en vías de extinción y la medicina reproductiva humana, sino que plantean muchos dilemas sobre la forma y manera de actuar farmacológicamente ya que se desconocen muchas de las conexiones celulares neuronales y gliales de cada especie, que utilizan muchas veces mecanismos de comunicación celular todavía no bien conocidos que pueden tener importantes consecuencias negativas sobre el entramado funcional nervioso y sistémico.

En esta pequeña revisión, se presentan algunos avances en el estudio del control cerebral de la reproducción y sus bases celulares y moleculares, señalando al mismo tiempo los puntos más conflictivos o desconocidos de los mecanismos subyacentes.

2. HIPOTÁLAMO, COMPLEJA Y MAL DEFINIDA REGIÓN DEL SNC, CON MULTIPLICIDAD DE FUNCIONES

EL hipotálamo es una pequeña región del SNC de características morfofuncionales muy heterogéneas, con células de muy diferentes subtipos y relaciones de muy diverso tipo y que cumple funciones muy diversas. Su composición neuronal y su citoarquitectura, sin embargo, parecen ser bastantes similares en todos los mamíferos (1, 11, 16). Resulta muy difícil delimitar el hipotálamo de otras regiones diencefálicas perihipotálamicas, así como de regiones telencefálicas anteriores y mesencefálicas posteriores. Puede considerarse “hipotálamo” toda la zona diencefálica situada debajo del Tálamo que forma las paredes y suelo del tercer ventrículo (1).

2.1. Áreas y núcleos hipotalámicos

Dentro del hipotálamo se han definido muchos “núcleos” o “áreas” por muchos autores a lo largo de más de sesenta años de estudio (entre 18 y 25 subdivisiones), pero no existe una sistemática comúnmente aceptada. En la figura 1 se referencian algunas de las agrupaciones consideradas con mayor frecuencia en las publicaciones científicas. Se han agrupado en “subregiones” topográficas, considerando que existe una subzona medial (dividida artificialmente en región anterior, medial (“tuber cinereum”) y posterior (-mamilar-), en sentido rostrocaudal; y en región periventricular (-de mayor densidad celular-) y región paraventricular (-de menor densidad celular-), en el sentido mediolateral), una subzona dorsal y una lateral (Tabla 1 y Figura 1) (1). En la zona media del hipotálamo, formando el suelo del ventrículo medio, se encuentra la “eminencia media”, zona de especiales

características que se describe con posterioridad (Figuras 1 y 2).

En todas estas agrupaciones (núcleos y áreas), se encuentran una gran variedad de neuronas y células gliales que se analizan a continuación, difíciles de tipificar mediante métodos histo- y electrofisiológicos, pero que pueden clasificarse en parte mediante técnicas citoquímicas y de biología molecular. En ello se basan fundamentalmente los avances de los últimos años.

2.2. Conexiones nerviosas y neurohormonales hipotalámicas

Las interconexiones nerviosas del hipotálamo son sumamente complejas (1, 16) y se superponen funcionalmente a diferentes sistemas para la recepción de señales internas y externas no nerviosas. Dentro del hipotálamo existen conexiones entre las neuronas de cada agrupación y entre neuronas de distintas agrupaciones. Las aferencias hipotalámicas nerviosas principales ponen en contacto a esta región con casi todo el resto del SNC para recibir informaciones de sus funciones, bien directamente (amígdala, corteza piriforme y sistema olfativo, hipocampo, núcleos mesencefálicos y troncoencefálicos, retina) o indirectamente (neocortex y tálamo). Los fascículos de axones principales son: a) el fascículo medial del cerebro anterior (“medial forebrain bundle”) que recorre todas las áreas anatómicas cerebrales basales desde la región prefrontal a la médula y discurre por la zona paraventricular y basal del hipotálamo con múltiples conexiones hacia sus núcleos; b) el fornix; c) los tractos corticohipotalámicos mediales; d) la *stria terminalis*; y e) los fascículos mamilares (importantes en circuitos de memoria) (1, 22-24). Las conexiones eferentes nerviosas, consideradas en su conjunto, ponen al hipotálamo en conexión con el resto del SNC, pero parecen más selectivas en sus relaciones con algunas regiones (1, 7, 12, 13), siendo muchas de ellas las que mediatizan la regulación vegetativa a través del simpático y parasimpático. En paralelo a la vías nerviosas, gran parte de las eferentes son neurosecretoras, de capital importancia en la regulación de la reproducción; llevadas a cabo en la neurohipófisis (especialmente por axones de neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular) y las secreciones en los complejos vasculares de la eminencia media realizadas por subtipos de neuronas de características especiales situadas, muchas veces en diversos núcleos (como las que secretan el “péptido liberados de gonadotropinas”, GnRH – *gonadotropin-releasing hormone*).

Toda esta compleja red de conexiones del hipotálamo, aferentes y eferentes, nerviosas y no nerviosas, son la base de la multiplicidad de funciones, aparte del control de la reproducción: regulación del metabolismo del agua, del apetito y de la ingesta, de las funciones metabólicas energéticas, de las funciones vegetativas, de los sistemas hormonales, de los ritmos circadianos y circanuales, del ciclo vigilia-sueño, de las reacciones inmunitarias. También participan en la regulación de las emociones y diversos comportamientos, así como en la regulación de

funciones cognoscitivas (1, 7, 9-19).

3. DIVERSIDAD DE LAS NEURONAS HIPOTALÁMICAS Y NEURONAS CLAVE EN EL CONTROL DE LA REPRODUCTIVIDAD

Se ha insistido en la diversidad de subtipos neuronales en los distintos núcleos hipotalámicos, subtipos que no solo son morfológicos sino funcionales.

Muchos autores, tal como se ha dicho, han subdividido las neuronas hipotalámicas en dos subtipos funcionales: neuronas implicadas en formar parte y regular circuitos no secretores y neuronas secretoras de péptidos (es decir aquellas cuyos axones acaban sobre los vasos, en la eminencia media y en el órgano vasculoso de la *stria terminalis* o en la neurohipófisis). Esta simplificación es solo útil para explicar la base de la compleja eferencia global hipotalámica pero resulta poco adecuada para describir en profundidad muchos de los mecanismos implicados en las funciones hipotalámicas.

Como ejemplos importantes en el control de la reproducción se puede señalar que muchas de las neuronas secretoras, aparte de su axón principal que finaliza sobre los vasos, presentan colaterales axónicos que se dirigen hacia estructuras del SNC para inervarlas (**Figura 3**). Se han descrito fibras y botones sinápticos oxitocinérgicos, vasopresinérgicos, GnRHérgicos, etc., así como sus receptores específicos en neuronas de centros circunventriculares (25), hipocampo y otras áreas del SNC (ver más adelante). Por otro lado, este concepto de “secretar” debe ser matizado en el caso de muchas de las interneuronas reguladoras ya que parece existir una “neurotransmisión de volumen” (es decir, liberación de neurotransmisiones al espacio extracelular para actuar sobre receptores no sinápticos (20, 21)). Este parece ser el caso de las neuronas dopaminérgicas que regulan la liberación de GnRH en la eminencia media y que podría ser extrapolable a otras interneuronas periventriculares.

Morfológicamente, empleando técnicas de impregnación metálica (Golgi, plata de Cajal) se muestra la existencia de distintos subtipos neuronales en cada núcleo o área, en base al tamaño (neuronas “magnocelulares” o “parvocelulares”), al número y tipo de dendritas y existencia de espinas en ellas, y a la longitud (desarrollo “intranuclear” o “extranuclear”) de los axones y sus arborizaciones colaterales (**Figura 3**). Estudios con trazadores del transporte proximodistal o retrógrado intraneuronal y estudios electrofisiológicos han mostrado muchas conexiones aferentes y eferentes a estas neuronas. Estudios sobre liberación de neurotransmisores *in situ* han mostrado la existencia de glutamato, GABA, acetilcolina y aminos. Sin embargo no completan nuestra visión de los posibles circuitos y muchas de las funciones neuronales, aunque con estas técnicas ha sido posible evidenciar muchas remodelaciones neuronales de dendritas y sus espinas y de las conexiones sinápticas. Como por ejemplo de estos cambios se pueden señalar las modificaciones en las sinapsis glutamatérgicas axodendríticas y asosomáticas en las células del núcleo supraóptico y de las sinapsis noradrenérgicas durante la lactación (26, 27), los cambios

sinápticos inducidos por la leptina en el núcleo arcuatus (28), los cambios sinápticos en varios núcleos en la regulación del balance energético (29) o los cambios en las neuronas oxitocinérgicas y vasopresinérgicas en diversas condiciones ambientales y cambios internos que hemos observado (resultados no publicados).

Se debe señalar que muchos autores, con independencia de la implicación directa de las neuronas de algunos núcleos en determinadas funciones hipotalámicas, la mayoría de ellas pueden ser englobadas en el complejo “sistema reticular”, considerado en su sentido más amplio que recibe aferencias de todos los núcleos más diferenciados del SNC, para “integrar” las informaciones y elaborar diversas respuestas específicas para centros determinados del SNC y de fuera del SNC. Estas respuestas pueden estar mediatizadas por diversos tipos de neuronas de transmisión sináptica o elaboradoras de hormonas tisulares o celulares (generalmente colaborando ambos tipos neuronales) (30, 31). El objetivo de estas respuestas integradas, es adaptar las funciones de todo el organismo para lograr respuestas globalizadas del individuo (ante dolor, emociones, cambios ambientales) o específicas de determinadas situaciones, como puede ser la reproducción donde los componentes anímicos y el comportamiento reproductor son aspectos a tener en cuenta.

Estas neuronas “reticulares” se inician en la región telencefálica anterior y continúan por la parte basal-anterior en la conexión telencefálica diencefálica, septum, banda diagonal de Broca, hipotálamo y mesencéfalo (31, 32). El mayor porcentaje tiene su desarrollo dendrítico perpendicular al eje rostro-caudal (como en el hipotálamo, **Figura 3**) y sus axones más largos recorren longitudinalmente por el fascículo medial del cerebro anterior (**Figura 3**), con proyecciones hacia núcleos superiores y del mismo nivel.

Muchos colaterales axónicos hipotalámicos pueden discurrir dentro de los límites del núcleo o área, lo que parece sustentar una regulación de otras neuronas del núcleo, y otras colaterales que parecen dirigirse a núcleos o áreas colindantes, lo que supone una interrelación entre neuronas de distintos núcleos (**Figura 3**).

De la misma manera que ocurre con los axones, en muchos núcleos o áreas las dendritas están circunscritas – dentro de los teóricos límites (p.e., en los núcleos supraópticos, supraquiasmáticos o mamilares) mientras que en otras se observan dendritas que se desarrollan en núcleos vecinos (de neuronas centrales o de zonas marginales), con dendritas que pueden recibir información de fibras que inervan núcleos vecinos (**Figura 3**).

Estas relaciones entre neuronas de diferentes núcleos y las posibilidades de recibir simultáneamente informaciones de axones que inervan núcleos vecinos por dendritas extra desarrolladas, fundamenta la estrecha relación entre las funciones hipotalámicas, aunque sean tan aparentemente diversas las funciones como el control de la reproducción y el de funciones cognoscitivas. Este hecho ha de tenerse muy en cuenta tanto en la experimentación, al interpretar resultados, como en el desarrollo de posibles tratamientos

farmacológicos o no farmacológicos (estimulación profunda).

Los subtipos neuronales secretores están siendo definidos mediante la identificación de los péptidos específicos que sintetizan y liberan. En paralelo, el estudio de la localización de las neuronas que los sintetizan, de los axones que los transportan y liberan y de las células que poseen los receptores específicos, nos informan de las “vías” utilizadas en el desarrollo de las funciones hipotalámicas. A este tipo de neuronas pertenecen las más importantes relacionadas con el control cerebral de la reproducción.

Las neuronas secretoras más antiguamente conocidas son las que vierten sus productos en la neurohipófisis (las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular) y que pudieran ser visualizadas y estudiadas con técnicas neurohistológicas especiales (tinción de Gomori). La oxitocina y la vasopresina que liberan a la sangre (1).

Más modernamente han sido descritos nuevos tipos al descubrirse nuevos péptidos hipotalámicos con efectos reguladores en la adenohipófisis y otros tejidos sistémicos. Especial interés se ha tenido en el estudio de las células relacionadas con la reproducción, el control energético y metabólico y con las respuestas hormonales mediatizadas por una hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). Estos tipos de neuronas secretoras desde que comienzan a describirse se muestran como poseedoras de unas características muy especiales, y cuanto más se profundiza en su investigación, más complejas se muestran en sus características, comportamiento y regulación. Muchas de las neuronas que segregan un determinado péptido parecen, en principio, estar agrupadas y localizadas en un núcleo o área, pero estudios posteriores muestran que pueden existir agrupaciones o neuronas solitarias en otros núcleos o áreas. Cuando se intenta correlacionar la morfología neurohistológica clásica con la inmunocitoquímica no se consigue una unidad de criterio ya que las células inmunocitoquímicamente teñidas presentan distintas morfologías no superponibles a las histológicas. En la mayoría de los núcleos o áreas hipotalámicas, coexisten diversos tipos de neuronas secretoras en íntima relación, algunas con capacidad de expresar más de un péptido hipotalámico. Junto a ellas, se evidencia la existencia de neuronas aminérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas (interneuronas o neuronas de proyección exterior), pero también existen muchas neuronas que todavía no se pueden clasificar bien porque no se han evidenciado hasta ahora su posible neurotransmisor, bien porque todavía desconocemos que péptido puede secretar (porque no se han descubierto o porque no lo podemos detectar con nuestra tecnología actual. Muchos grupos secretores contienen un número muy reducido de neuronas: p.e., los recuentos de las neuronas que sintetizan la hormona liberadora de gonodotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone neurons*) en diferentes especies de mamíferos ofrecen cifras de entre 300 y 1300 células, con diferencias en subespecies (33) en distintos núcleos y existencias de neuronas solitarias hace difícil su estudio

con los métodos habituales aunque sean muy sofisticados (liberación tisular de sustancias, expresión de mensajeros ARN, hibridación in situ, etc.). Además, algunas de estas células cambian de morfología y secreción en diferentes fases reproductoras o inducidas por situaciones medioambientales (34). En algunos centros muy profundamente estudiados se ha encontrado una diversificación muy acusada de neuronas secretoras entremezcladas con neuronas no secretoras. Se puede poner como ejemplo el núcleo paraventricular que puede ser considerado uno de los mejor definidos del hipotálamo. Contiene dos tipos histológicos principales de neuronas, “magnocelulares” y “parvocelulares” (de mayor o menor tamaño). Diversos autores han subdividido este núcleo en 6-8 subregiones (35-37) con diferentes tipos de neuronas no secretoras y secretoras. Las neuronas magnocelulares parecen producir oxitocina y vasopresina que se libera en la neurohipófisis mientras que las neuronas parvocelulares secretan muy diferentes péptidos o son de tipo no secretor (35). Estas últimas neuronas neurosecretoras envían sus axones principales hacia la eminencia media o la región vascular de la estría terminal para liberar los péptidos hipotalámicos que son de dos tipos, liberadoras de neuronas hipofisarias o inhibitoras de la liberación de estas hormonas por varios mecanismos hipotalámicos o adenohipofisarios (hormona del crecimiento somatostatina, tirotrófina, gonadotropina, etc.). Existen neuronas que sintetizan más de un péptido así como neuronas mainérgicas que liberan sus transmisores en la eminencia media para activar regulatoriamente en esa zona o sobre la adenohipófisis al difundir a la sangre (la dopamina actúa como inhibidora de la secreción de prolactina). Tanto las neuronas no secretoras como muchas secretoras de las presentan axones colaterales que se proyectan principalmente hacia el mesencéfalo y hacia otros núcleos hipotalámicos. En este núcleo paraventricular existen, por tanto, neuronas claves de prácticamente todas las funciones de control que tiene el hipotálamo (ingesta, regulación hormonal, control energético y metabólico, estrés, etc.) (38). En el control de la reproducción, varios péptidos son importantes de reseñar: péptidos liberadores de la prolactina, la hormona luteinizante y la hormona estimuladora de los folículos (38). Estos péptidos son liberados de diferente manera: a demanda, “es decir, en respuesta a situaciones que requieran una intervención del SNC (aquí podrían incluirse los cambios estacionales) o mecanismos de mantenimiento del organismo (que incluyen variaciones fisiológicas circadianas, circanuales, gestacionales, etc.) para adaptarse a los ritmos y circunstancias de cada ser de cada especie.

También cabe mencionar dos hechos que han de ser investigados en profundidad para entender los mecanismos moleculares que están detrás de las funciones hipotalámicas. En primer lugar se han descubierto que, además de que existen neuronas específicas para la secreción de un determinado péptido, en determinadas circunstancias otras neuronas (no secretoras o secretoras) pueden producir ese péptido. Por ejemplo, en diferentes circunstancias, y no solo de estrés como se había descrito,

aumenta la producción del péptido liberador de corticotropina en un solo subtipo neuronal (neuronas CRH clásicas) sino que transitoriamente se pueden detectar mensajeros RNA de este péptido en otras neuronas de este y otro núcleo, incluidas neuronas neurotransmisoras glutamatérgicas y GABAérgicas. Ello puede ser indicio de que existan muchos subtipos o subclases de neuronas que sintetizan o pueden sintetizar CRH, que son heterogéneas en sus características y comportamiento, con regulaciones diversas extra e intrahipotalámicas. Romanov y cols, 2017, (38) considera la existencia de una “modalidad funcional” específica (o cuadro específico de una situación en un individuo de una especie) en cada caso más que una respuesta de neuronas concretas de un subtipo. También hay que considerar la posibilidad de que no solo existan diferentes ortólogos de un péptido funcional (como ocurre en el caso del péptido inhibidor, denominado GnIH, de las neuronas GnRH, que fabrican y liberan el péptido liberador de hormonas gonadotropas, sino diferentes transcritos de función diversa (39-42) y que tienen especial importancia en la modulación sexual, el desarrollo y el control reproductivo.

Finalmente señalar la importancia que tiene las características de la producción y su regulación de los receptores los distintos péptidos activadores e inhibidores en todos los tipos neuronales secretores y no secretores de todos los núcleos y áreas hipotalámicas, así como en los restantes núcleos del SNC y células receptoras extra-SNC. Muchos de los cambios fisiológicos y patológicos residen en las modificaciones de los receptores más que en la funcionalidad de las “vías” nerviosas y moleculares del hipotálamo (43-46). Este es un capítulo bastante desconocido en muchos casos. Sin embargo, sí se conocen bien algunos casos, como los cambios en los receptores de melatonina en la *pars tuberalis* (47-50). Esta región expresa una densidad muy alta de estos receptores por lo que es responsable del efecto de los cambios de la melatonina debidas al fotoperiodo y que repercuten en la función de los núcleos hipotalámicos relacionados, así como la de los tanicitos de la eminencia media (con la consiguiente regulación de señales que llegan desde el sistema porta a los núcleos hipotalámicos).

Las neuronas más importantes en la reproducción son:

3.1. Neuronas productoras del péptido liberador de gonadotropinas (GnRH, gonadotropin releasing hormone) (51-56)

Estas neuronas se encuentran repartidas por distintos núcleos hipotalámicos (arcuatus, paraventricular, periventricular, área preóptica) y también en estructuras “reticulares” extrahipotalámicas (septum, Banda Diagonal de Broca). Su origen embriológico se sitúa en la placa olfatoria, emigrando hacia el cerebro y “colonizando el cerebro basal anterior y el hipotálamo (51). Aparte de su proyección hacia la eminencia media donde liberan el péptido al sistema porta hipotálamo hipofisario (**Figura 4**), se han evidenciado proyecciones hacia otros núcleos hipotalámicos, al órgano vasculoso de la *stria terminalis* y a regiones extrahipotalámicas como la amígdala, el

hipocampo y el córtex piriforme. Ello indica que no solo controlan la reproducción sino que están implicadas en otras funciones de control del SNC. Los principales receptores para el péptido se encuentran en las células adenohipofisarias, pero también existen receptores en las gónadas (roedores y primates, incluida la especie humana), en la placenta y la glándula adrenal. Presentan un tipo de secreción pulsátil muy característico, adecuado al desarrollo del ser y el estado reproductivo (en la mujer preúber, los picos de secreción se producen cada 3-4 horas, mientras que en la mujer fértil acaecen cada 1 ó 2 minutos (52-56)). Tienen una regulación sumamente compleja con células específicas principales dedicadas a este fin pero también son subsidiarias de la función de otros sistemas reguladores hipotalámicos (estrés, ingesta, regulación energética y metabólica, control emocional, etc.) (43-45). También es importante el control llevado a cabo por las interneuronas (dopaminérgicas en especial) y por las células gliales y los tanicitos mediante prostaglandinas y NO (50). El control se efectúa en dos lugares: a nivel somático, controlando esencialmente la síntesis del péptido, y a nivel de la liberación en la eminencia media (FIG. 4).

3.2. Células secretoras del péptido inhibidor de las células que sintetizan el péptido liberador de gonadotropinas (células GnIH, inhibidoras de células GnRH) (39-42, 45, 57, 58)

Se consideraba, desde los años setenta que el GnRH era el único péptido hipotalámico regulador de la síntesis y liberación de las gonadotropinas hipofisarias, pero en el año 2000 se descubrió un nuevo péptido inhibidor (GnIH- (39, 40)) con diferentes ortólogos en distintas especies. Este péptido en distintas especies es sintetizado y liberado por neuronas hipotalámicas, especialmente en el núcleo paraventricular en aves y en el área hipotalámica dosomedial en mamíferos (41) y cuyos axones pueden ir a la eminencia medial y/o a otros núcleos hipotalámicos, pero también por células gonadales de diferentes vertebrados. Receptores para este péptido se encuentran en células GnRH y otras hipotalámicas, así como en la adenohipófisis y gónadas. Los estudios han mostrado que existe una gran disparidad de localización de estas neuronas en los núcleos hipotalámicos de las diferentes especies de aves y mamíferos (roedores, rumiantes), con axones o no liberadores del péptido en la eminencia media. Las neuronas secretoras de GnIH también parecen estar reguladas de muy diferente manera. Especial atención se ha prestado a su implicación en la regulación de la producción de gonadotropinas en aves y mamíferos cuya reproducción depende del fotoperiodo. En estas especies, la expresión de la GnIH es dependiente de los niveles de melatonina. La melatonina es una hormona de producción nocturna que actúa sobre las células productoras de GnIH (que poseen alta concentración de receptores para melatonina) para inducir expresión y liberación del péptido inhibidor en codorniz y roedores, pero el efecto es contrario en hámster y oveja (57). Las células GnIH también están reguladas de diferentes maneras por el

estrés, aunque en la mayoría de las especies producen una disrupción de la reproducción (57). También es dependiente de las especies, los efectos directos del GnIH sobre las células adenohipofisarias. En la rata, por ejemplo no parece tener efecto directo pero sí en otras especies de distintos mamíferos (58). Esto supone que deben estudiarse en cada especie los efectos antes de pasar a la terapéutica.

Es muy interesante toda una serie de estudios llevados a cabo sobre la presencia de células y fibras GnRH y GnIH en hipocampo de roedores que ponen de manifiesto que estas células no solo participan en la regulación de la reproducción sino también en el control de funciones cerebrales (58). Por ello, las posibles manipulaciones terapéuticas con estos péptidos y los agonistas y antagonistas de sus receptores pueden tener efectos desconocidos en las diferentes especies. Así mismo, se ha demostrado como células gliales pueden también fabricar algunos de estos péptidos, como hacen algunos tipos de astrocitos en el hipocampo de la rata (58).

3.3. Células secretoras de Kisspeptina (55, 56, 59-62)

La kisspeptina es un péptido descubierto en 2001 que tiene la capacidad de regular la acción de las células productoras de GnRH. Las células que producen este péptido hipotalámico se sitúan en diversos núcleos o áreas hipotalámicas, con mayor o menor presencia en los mismos, según las especies. Se conoce bastante bien su topografía básica en muchas especies de roedores y rumiantes, pero menos en primates (humanos y no humanos) (59-61). De una manera general, se pueden describir dos agrupaciones generalmente más densas, en primer lugar la situada en el núcleo arcuato y en segundo lugar la localizada en el área preóptica. Sus proyecciones son muy extensas y alcanzan casi todos los núcleos y áreas hipotalámicas periventriculares y paraventriculares desde la zona más rostral hasta la caudal y núcleos reticulares anteriores (núcleo de la estría terminal) y posteriores (substancia gris periacueductal). También se encuentran fibras kisspeptina positivas en muchas regiones del SNC y receptores para el péptido, lo que parece indicar la amplitud de sus efectos reguladores en otras áreas además de la reproducción. Estas células coexpresan otros neuropéptidos: galamina, dinorfina y neurokinina B las neuronas del aricuatus y dopamina, galanina y metencefalina las de la región preóptica. Por todo ello se consideran dos sistemas de diferente funcionalidad reguladora y que no solo intervienen en el “eje” hipotálamo-adenohipofisario gonadal (que controla la reproducción sino que son elementos de otros “ejes” reguladores de otros “ejes” hipotalámicos (59-61).

En el caso concreto del control de la reproducción sus efectos parecen producirse sobre el soma y las dendritas de las células productoras de GnRH, aunque se encuentran fibras kisspeptina positivas y receptores para este péptido, en la parte lateral de la eminencia media (62). Los terminales de kisspeptina no llegan a ponerse en contacto con los vasos del sistema porta, por lo que parece que actúan sobre los terminales GnRH para estimular su

liberación (62) con variaciones según las especies. Sin embargo, como ya se ha dicho respecto a las células anteriores, parece que existen muy diferentes subtipos de estas células con diferente expresión de los neuropéptidos y aminos co-expresados, diferentes receptores para su control y diferentes agrupaciones y conexiones según las especies de mamíferos estudiados. El sistema de kisspeptina presenta diferencias según el sexo (mayor número de células en hombres) y la fase de desarrollo del individuo y su madurez sexual, las fases de los ciclos reproductivos y esto con características diferenciales y específicas para cada especie. Los dos sistemas de células kisspeptina parecen estar relacionadas activándose/regulándose puntualmente y sus efectos activadores directos sobre las células GnRH son variables. Esta variabilidad se debe por una parte a que las células son heterogéneas en transmisores y receptores, por lo que sus señales efectoras son diferentes, y las estimulaciones e inhibiciones a las que están sometidas son diversas en cada subtipo y por otro lado en que los puntos de acción (soma, dendritas y/o axones de las células GnRH hipotalámicas son variables dependiendo de las distintas neuronas secretoras del péptido kiss. Para otros autores este sistema (o dos subsistemas celulares productores de kisspéptido) tratarían de controlar la función conjunta de las distintas células GnRH, de secreción pulsátil y adaptadas a diferentes fases o momentos de la reproducción (ritmos estacionales, proestro, etc.).

4. EMINENCIA MEDIA Y OTROS SISTEMAS NEUROHEMALES

Además de los núcleos y áreas hipotalámicas se debe destacar que el hipotálamo presenta unas estructuras especiales neurohemales de comunicación con el resto del organismo y que son la base morfológica de la liberación de péptidos secretores y la recepción de mensajeros sistémicos. En general puede decirse que el SNC está aislado del resto del organismo por la “barrera hematoencefálica” salvo en dos sistemas especializados, la conexión en los espacios de Virchow-Robin a nivel de los vasos perforantes de la piamadre-aracnoides (63) y los órganos neurohemales de las estructuras circunventriculares de la que es parte integrante el hipotálamo (25). Una de estas estructuras es la **eminencia media** donde acaban los axones de muchas células “secretoras” hipotalámicas fundamentales en el control de la reproducción (neuronas GnRH y GnIH, además de neuronas dopaminérgicas y otras no bien tipificadas todavía) (FIG 6). La eminencia media se caracteriza por ser una región que cierra el espacio entre el fondo del ventrículo y la piamadre en la línea media, con muy pocas células, prácticamente solo gliales (astrocitos y células germinales) y prolongaciones de los tanicitos que forman una empalizada entre la base endimaria del ventrículo y los vasos sanguíneos que discurren por encima de la piamadre y la superficie limitante con la piamadre. Entre estas prolongaciones de los tanicitos se encuentran los axones de células GnRH, GnIH, células dopaminérgicas y otras células en contacto más o menos estrecho que si no

hacen sinapsis en sentido estricto se cohesionan funcionalmente ya que tienen receptores para las sustancias que liberan estos axones. Las características morfológicas de los vasos sanguíneos, inicio del sistema porta hipotálamo hipofisario es que tienen una envoltura glial funcionalmente permeable a los terminales axónicos de las células, que se ponen en contacto con la membrana basal (generalmente más gruesa que en vasos normales del SNC, **Figura 2**) y la existencia de células endoteliales “fenestradas” (adoseamientos de membranas “vascular” y “contravasculares” que permiten la permeación de los péptidos hipotalámicos y la trasvasación al SNC de moléculas sanguíneas (**Figura 2**). Estructura parecida se observa en el sistema neurohemal de la *stria terminalis*.

5. DIVERSIDAD DE CÉLULAS GLIALES: ASTROGLÍA Y TANICITOS

De gran importancia en el control de la reproducción tienen las células gliales de la región hipotalámica.

En primer lugar hay que reseñar que el papel de cooperación en la función neuronal neurotransmisora y no neurotransmisora que se ha descrito para la neuroglía en los últimos años (5-7) está presente en esta región del SNC en su máxima expresión. No solo se está demostrando que regula la neurotransmisión glutamatérgica sino que la astroglía es receptora de señales sistémicas que luego revierten en mecanismos de regulación neurotransmisora. La función reguladora de las conexiones sinápticas ejercida por la astro y microglía es relevante en muchas de las adaptaciones a situaciones exógenas (alimentación, ritmos circadianos, circunstancias ambientales). La astroglía responde a niveles de glucocorticoides, metabolitos (glúcidos y lípidos) e iones y la microglía participa en la remodelación sináptica.

De especial importancia es la función que ejercen los tanicitos, células conservadas durante el desarrollo embrionario de la primitiva “glia radial” generadora del sistema nervioso adulto.

Los tanicitos pueden ser subclasificados en varios subtipos (FIG 6) según tengan sus prolongaciones con mayor o menor relación con la piamadre. Existen tanicitos que mandan prolongaciones hacia núcleos ventromediales (tanicitos α), tanicitos con prolongaciones hacia el núcleo arcuatus (tanicitos β) y tanicitos con prolongaciones hacia la eminencia media que llegan hasta la piamadre. En una revisión reciente (64) se calificaba a estas células como “*masters and servants of metabolic, neurocrine and neurogenic functions*” del hipotálamo. Reciben informaciones de moléculas existentes en el líquido cefalorraquídeo (subsidiarias de las funciones del SNC), de vasos sanguíneos y del líquido intersticial hipotalámico así como de los vasos del sistema porta (los tanicitos de la eminencia media). Todas estas señales les hacen emitir otras señales eferentes (prostaglandinas, NO, etc.) hacia las neuronas ventromediales y del arcuatus que regulan las funciones de los axones de estas células y que son especialmente importantes en la liberación de los

neuropéptidos hacia el sistema porta hipotalámico-hipofisario. Estas células son especialmente sensibles a cambios en los sistemas neuroendocrinos relacionados con los ciclos estacionales (65) melatonina y otros factores alimentarios. Además estas células se están mostrando como generadoras de nuevos nichos de neurogénesis y neurogliogénesis de nuevas células neuronales y neurogliales que pueden ser de gran trascendencia en la regulación de la reproducción y que deben ser estudiadas en profundidad en todas las especies, incluida la humana (64, 65).

6. IMPLICACIONES DEL SISTEMA DE CONTROL CEREBRAL DE LA REPRODUCCIÓN EN LA FISIOLOGÍA, PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA

El esquema básico que se ha presentado del control hipotalámico de la reproducción (**Figura 4**) parece estar asentado en todos los cordados a lo largo de la evolución, pero presenta unas características “específicas” en cada especie. Existe un control nervioso y otro hormonal sobre el organismo. El primero, mediatizado por los nervios simpáticos y parasimpáticos, el segundo por factores hormonales hipotalámicos que, en su mayor parte actúan sobre la adenohipófisis haciendo que ésta fabrique y segregue hormonas gonadotropas y otras que controlan los cambios en los órganos y sistemas reproductores, y en menor medida pueden actuar sobre algunas células de estos órganos. Para llevar a cabo este control existen neuronas específicas en los distintos núcleos o áreas hipotalámicas con neuronas “secretoras” y “no secretoras”, íntimamente relacionadas ya que interconexionan tanto neuronas “no secretoras” de comunicación sináptica clásica como las neuronas “secretoras” tanto de manera sináptica como no sináptica. Receptores para neurotransmisores clásicos como glutamato, GABA y aminas existen junto a receptores para neuropéptidos secretados al espacio interneuronal, pero, además, hay que tener en cuenta que muchos neurotransmisores de las interneuronas se liberan no sinápticamente sino de manera libre al espacio extracelular (“transmisión de volumen”) y que muchos péptidos se liberan “sinápticamente” en terminales colaterales de axones sobre otras neuronas. El sistema básico del control hormonal de la reproducción parece tener como punto clave inicial la célula de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, gonadotrophin-releasing hormone) que es antagonizada por la célula secretora GnIH (hormona inhibidora de la liberación de gonadotropinas) y activada/regulada por las células secretoras de kisspeptina. GnIH puede actuar sobre las células GnRH o las células hipofisarias pero parece que no la kisspeptina. Este esquema básico tiene características específicas en cada especie y es muy modulable. Se han encontrado diferencias muy significativas en las células y conexiones en las especies estudiadas (rata, ratón, hámster, cobaya, oveja, cabra, ciervo, primates no humanos, hombre) y, por otro lado varían mucho en la función (comportamiento celular, síntesis y liberación de neurotransmisores y péptidos, así como de los receptores para estas sustancias

efectoras como para sustancias reguladoras neuronales (de otros ejes o sistemas hipotalámicos y otras neuronas extrahipotalámicas), gliales (protaglandinas, NO, etc.), sistémicas (hormonas, glucosa, glucocorticoides, lípidos, etc.) y de otras neurohormonas extrahipotalámicas (en especial la melatonina epifisaria, otro centro principal de secreción del “sistema circunventricular” al que pertenece el hipotálamo (25). Existen muchas neuronas hipotalámicas “sensoras” de las condiciones del medio interno que facilitan posteriormente la información a las neuronas del eje hipotalámico-adenohipofisario-gonadal y que funcionan así mismo como control de retroalimentación positiva o negativa del conjunto GnRH-GnIH-Kispeptina.

El sistema de control gonadotrófico se modula en cada especie para adaptarse a situaciones específicas de cada individuo (desarrollo, edad, fase del ciclo reproductivo, circunstancias ambientales -con mayor o menor importancia en especies de diferentes fotoperíodos-, ritmos diarios o anuales, etc.) o circunstancias por la que atraviesa (alimentación, estrés, cambios patológicos del medio interno o de los órganos y sistemas). En este sentido, tal como propone Romanov y cols. (38), para la hormona controladora de corticotropinas, en cada momento o situación se debería hablar más de “situación funcional” del sistema en todas las neuronas que lo expresen o lo puedan expresar, que sobre modificaciones de las células que se consideran más importantes en la expresión de un péptido.

El esquema simplificado presenta ya “*per se*” una gran serie de dilemas por la indefinición de los núcleos y áreas hipotalámicas, de los grupos neuronales que los integran y la variabilidad de sus neuronas y conexiones. Esta variabilidad se ha puesto de manifiesto en los estudios neurohistológicos de sus dendritas y axones; en los estudios de la localización de receptores y de las respuestas bioquímicas/citoquímicas y electrofisiológicas. Las interconexiones con otras células tanto de neuronas clasificadas como elementos integrantes de otros “ejes” reguladores hipotalámicos (controladores del estrés, regulación energética-metabólica, ritmos circadianos-circanoales, vigilia-sueño, emotividad, etc.), o de control del SNC son muy variables y modificables. Así mismo, existen muchos otros tipos neuronales en núcleos o áreas hipotalámicas todavía no bien definidas en sus funciones que se interrelacionan específicamente con estas neuronas “secretoras” básicas reguladoras de la función reproductora, como son neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuatus y neuronas que secretan neuropéptido Y, anexina, corticotropina, oxitocina y otras neuronas de núcleos preópticos, periventriculares y paraventriculares que cumplen dos funciones básicas, cooperadoras en la función y coordinación con otras funciones de control hipotalámico o de la función global cerebral. Por todo ello, cualquier intervención terapéutica tendente a controlar la función reproductiva de una especie, precisa un estudio en profundidad de esa especie pues no es posible extrapolar estudios llevados a cabo en otras especies, ni puede

generalizarse lo acaecido en esa especie en una situación a todas las fases reproductivas ni todas las situaciones endógenas o exógenas ni etapas del desarrollo. Además, las implicaciones que tienen las modificaciones de las neuronas responsables del control de la reproducción, no solo afectarán al comportamiento reproductivo global sino que afectarán a otros sistemas de control hipotalámico, incluidos los ejes reguladores de otros sistemas comportamentales reproductivos sino a sistemas controladores hormonales y nerviosos del organismo y sistemas cerebrales comportamentales y cognoscitivos.

7. CONCLUSIONES: AVANCES, DILEMAS Y FUTURAS INVESTIGACIONES SOBRE EL CONTROL DE LA REPRODUCCIÓN POR EL SNC

Desde hace muchos años se considera que el control de la reproducción radica en el cerebro y que el hipotálamo es la región central directamente implicada en esta función. Los avances de los últimos años confirman en este concepto, pero al estar esta región cerebral íntimamente conectada con el resto del SNC, de donde recibe una constante información por las interconexiones nerviosas, se ha puesto de manifiesto una más amplia dependencia de otras regiones cerebrales. Simultáneamente el hipotálamo recibe otras informaciones de la situación del medio interno mediante mediadores moleculares que activan “neuronas sensitivas” hipotalámicas especializadas, lo que indica una mayor dependencia del medio interno y el funcionamiento de otros órganos que lo anteriormente considerado. La integración de las señales nerviosas y de mensajeros sistémicos moleculares, tras ser debidamente procesadas por los diferentes núcleos y áreas hipotalámicas produce una respuesta modulada que, mediante “vías” nerviosas y neurohormonales, da lugar a respuestas globales reguladoras del organismo. Se han definido distintos “ejes” funcionales (hipotálamo adenohipofisarios o hipotálamo-neurohipofisarios) para definir las principales vías de acción regulatoria sobre el organismo (energía y metabolismo, medio líquido interno, control simpático y parasimpático, estrés) siendo una de las más estudiadas en la actualidad el eje “gonadal” que controla la reproducción. Pero las amplias interconexiones que cada vez se van poniendo más de manifiesto (entre los núcleos y neuronas no secretoras y secretoras del hipotálamo; entre éstas neuronas y las extrahipotalámicas; y entre los ejes funcionales descritos), hacen cada vez más difícil describir con exactitud la base morfofuncional de cada individuo de cada especie en cada situación (sexo, edad, estadio del ciclo reproductivo, condiciones externas y externas), máxime cuando existen enormes capacidades de adaptación de las células y los sistemas funcionales.

Las neuronas descritas en los últimos años relacionadas con la reproducción son las neuronas secretoras de GnRH, GnIH y Kisspeptina (neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina, la productora de la hormona inhibidora de las neuronas GnRH y las neuronas reguladoras de GnRH mediante el péptido Kisspeptina), pero todavía se desconoce si existen otros péptidos reguladores de las gonadotropinas hipofisarias así como de

otras neuronas (o péptidos) que producen factores controladores de estas neuronas. Sí se sabe que estas neuronas están formadas por subconjuntos que pueden secretar otras sustancias y/o ser reguladas de diferente manera.

La compleja interrelación de los subtipos morfofuncionales de las neuronas de los diferentes núcleos o áreas del hipotálamo plantea dudas sobre la actuación terapéutica. Sabemos, que la reproducción está muy ligada con el estrés, el control energético y alimentario, las condiciones ambientales (mandatarias en algunas especies de mamíferos) y la regulación visceral (simpática y parasimpática), hormonal y del medio interno, todas ellas de función reguladora hipotalámica, pero desconocemos las vinculaciones con otras “vías” de control cerebral (cognoscitivo y comportamental) así como de sus implicaciones en el control del envejecimiento e involución patológica, sistémica y cerebral y alteraciones en la producción de cáncer. Muchas de las conexiones neuronales de las neuronas no-secretoras y secretoras hipotalámicas (observables en estudios neurohistológicos y neurohistoquímicos) son todavía muy poco conocidas. Posibles tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, estimulando “específicamente” algunos tipos neuronales pueden tener consecuencias adversas al desestimar conexiones colaterales a otros sistemas o desconocer la existencia de neuronas de un subtipo en otras “vías” o “ejes” funcionales del hipotálamo, con lo que se podrían inducir fenómenos secundarios de gran transcendencia. La gran variabilidad de las conexiones sinápticas y la secreción de neuropéptidos parece indicar que es necesario conocer la “modalidad funcional” específica (o cuadro específico de una situación en un individuo de una especie) más que las células intervinientes en un proceso antes de modificar la función de algún tipo celular. En el campo de la reproducción teóricamente podemos aumentar farmacológicamente el periodo reproductivo en todas las especies, pero ¿qué implicaciones tiene sobre las otras “vías”/“eje” de control hipotalámico?

Por otro lado, no se debe olvidar que aunque el hipotálamo es el regulador básico de la reproducción en mamíferos, no todas las especies tienen un control similar: hay especies dependientes de ritmos circunuales y otras no. No se pueden extrapolar los resultados de las investigaciones en roedores, óvidos, bóvidos, primates no humanos y humanos. En muchos casos, las estructuras morfofuncionales (núcleos, neuronas no secretoras y secretoras) pueden ser las mismas, pero sus funciones específicas en cada especie pueden ser diferentes debido a su especialización en cada especie.

También hay que tener en cuenta todos los últimos resultados de las nuevas investigaciones sobre las células gliales (astrocitos, microglía y células epéndimo-radiales) ya que proporcionan reguladores para la función neuronal (prostaglandinas, NO, etc.) que pueden llegar a imponerse en la función liberadora de factores neuroendocrinos hipotalámicos. También de importancia capital, está la posibilidad de la neurogénesis en los espacios periventriculares que se está dando a conocer y que podría

ser una diana de terapia celular en los próximos años, cuando pueda ser totalmente conocida y controlada de manera segura.

Se ha avanzado mucho en el conocimiento del control reproductivo del cerebro, pero se necesitan muchas más investigaciones para que se pueda intervenir de manera segura en las especies ganadera y en la reproducción humana.

8. REFERENCIAS

1. Toledano A. El hipotálamo, su complejidad morfofuncional y su capacidad para dirigir los sistemas reguladores del organismo. En: A. M. Pascual-Leone (ed.), *Mecanismos moleculares y neuroendocrinos del balance energético: Patologías*. Madrid: Real Academia de Farmacia 2005. Pp: 61-88
2. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Nuevos conceptos sobre la funcionalidad del sistema nervioso: la revolución de las células gliales. I. Las relaciones neuro-gliales. *An Real Acad Farm* 2015; 81:11-8.
3. Selye H. The general adaptation syndrom and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrin.* 1946; 6:116-46.
4. Conti F. Claude Bernard: primer of the second biomedical revolution. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:703-8.
5. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A, Merino JJ, Rodríguez-Arellano JJ. Brain local and regional neuroglial variations in Alzheimer's Disease. Cell types, responses and meanings. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13:321-42.
6. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A, Rodríguez-Arellano JJ. Nuevos conceptos sobre la funcionalidad del sistema nervioso: la revolución de las células gliales. II. Las respuestas neurogliales claves en la patogenia y el tratamiento de las enfermedades del SN. *An Real Acad Farm* 2016; 82:51-67.
7. Powley TL, Laughton W. Neural pathways involved in the hypothalamic integration of autonomic responses. *Diabetologia* 1981; 20 Supl: 378-87.
8. Kwon O, Kim KW, Kim MS. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73:1457-77.
9. Bagnol D. G protein-coupled receptors in hypothalamic circuits involved in metabolic diseases. *Curr. Opin. Drug Discov Develop* 2004; 7:665-82.
10. Fulton JF (coord.). *The hypothalamus and central levels of autonomic function*. Association for Research in Nervous and Mental Disorders. New York: 1940.
11. Morgane PJ. Historical and modern concepts of hypothalamic organization and function. En: *Handbook of the hypothalamus*. Vol. 1. Anatomy of the hypothalamus. JP Morgane y J Panksepp (eds.). New York, Basel: Marcel Dekker 1979; pp. 1-64.
12. Thompson RH, Swanson LW. Structural characterization of hypothalamic visceromotor pattern

- generator network. *Brain Res Rev* 2003; 41:153-202.
13. Benarroch EE. The central autonomic network: function, organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:998-1001.
 14. Ricardo JA. Hypothalamic pathways involved in metabolic regulatory functions, as identified by tracking methods. *Adv Metab Disord* 1983; 10:1-30.
 15. Toni R. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. *Pituitary* 2000; 3:83-95.
 16. Toni R, Malaguti A, Benfenati F, Martini L. The human hypothalamus: a morpho-functional perspective. *J Endocrinol Invest* 2004; 27 (Supl 6): 73-94.
 17. Gainotti G. Disorders of emotional behaviour. *J Neurol* 2001; 248:743-9.
 18. Joels M, Verkuyl JM, Van Riel E. Hippocampal and hypothalamic function after chronic stress. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1007:367-78.
 19. Bennett MR, Hacker PM. Emotion and cortical-subcortical function: conceptual developments. *Prog Neurobiol* 2005; 75:29-52.
 20. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Diversity and variability of the nicotine effects on different brain cortical regions. Therapeutic and toxicologic implications. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 2010; 10:180-206.
 21. Toledano A, Alvarez MI, Toledano-Díaz A. Multiple neuronal and glial mechanisms can be involved in the response to the activation of nicotinic receptors. In: A Costa, E Villalba (Eds), *Horizons in Neuroscience Research. Volume 3 Neural Transmissions: Characteristics, Mechanisms and Malfunctioning*. New York: Nova Science Publishers, Inc. Hauppauge 2011; pp. 1-34.
 22. Záborszky L, Palkovits M. Ascending brain stem pathways to the diencephalon and limbic regions: a light and electron microscopic study in the rat. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 1978; 26:49-71.
 23. Palkovits M, Van Cuc H. Quantitative light and electron microscopic studies on the lateral hypothalamus in rat. Cell and synaptic densities. *Brain Res Bull* 1980; 5:643-7.
 24. Van Cuc H, Léránth C, Palkovits M. Light and electron microscopic studies on the medial forebrain bundle in the rat. I. Nerve terminals in the lateral hypothalamus of extrahypothalamic origin. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 1979; 27:59-68.
 25. Kaur C, Ling EA. The circumventricular organs. *Histol Histopathol* 2017 Feb 8;11881. doi: 10.14670/HH-11-881.
 26. El Majdoubi M, Poulain DA, Theodosios DT. Lactation-induced plasticity in the supraoptic nucleus augments axodendritic and axosomatic GABAergic and glutamatergic synapses: an ultrastructural analysis using the disector method. *Neuroscience* 1997; 80:1137-47.
 27. Michaloudi HC, el Majdoubi M, Poulain DA, Papadopoulos GC, Theodosios DT. The noradrenergic innervation of identified hypothalamic magnocellular somata and its contribution to lactation-induced synaptic plasticity. *J Neuroendocrinol* 1997; 9:17-23.
 28. Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM, Horvath TL. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 2004; 304:110-5.
 29. Horvath TL. Synaptic plasticity in energy balance regulation. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 Suppl 5:228S-233S.
 30. Agnati LF, Guidolin D, Guescini M, Battistin L, Stocchi V, De Caro R, Genedani S, Fuxe K. Aspects on the integrative actions of the brain from neural networks to "brain-body medicine". *J Recept Signal Transduct Res* 2012; 32:163-80.
 31. Berlucchi G. Integration of brain activities: the roles of the diffusely projecting brainstem systems and the corpus callosum. *Brain Res Bull* 1999; 50:389-90.
 32. Haas HL, Lin JS. Waking with the hypothalamus. *Pflugers Arch* 2012; 463:31-42
 33. Kaugars KE, Rivers CI, Saha MS, Heideman PD. Genetic variation in total number and locations of GnRH neurons identified using in situ hybridization in a wild-source population. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol* 2016; 325:106-15.
 34. Li S, Takumi K, Iijima N, Ozawa H. The increase in the number of spines on the gonadotropin-releasing hormone neuron across pubertal development in rats. *Cell Tissue Res* 2016; 364:405-14.
 35. Swanson LW, Kuypers HG. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. *J Comp Neurol* 1980; 194:555-70.
 36. Swanson LW, Sawchenko PE. Paraventricular nucleus: a site for the integration of neuroendocrine and autonomic mechanisms. *Neuroendocrinology* 1980; 31:410-7.
 37. Krashes MJ, Shah BP, Madara JC, Olson DP, Strohlic DE, Garfield AS, Vong L, Pei H, Watabe-Uchida M, Uchida N, Liberles SD, Lowell BB. An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger. *Nature* 2014; 507:238-42.
 38. Romanov RA, Alpár A, Hökfelt T, Harkany T. Molecular diversity of corticotropin-releasing hormone mRNA-containing neurons in the hypothalamus. *J Endocrinol* 2017; 232:161-72.
 39. Osugi T, Ubuka T, Tsutsui K. Review: evolution of GnIH and related peptides structure and function in the chordates. *Front Neurosci* 2014; 8:255. doi: 10.3389/fnins.2014.00255.
 40. Poling MC, Kauffman AS. Regulation and function of RFRP-3 (GnIH) neurons during postnatal development. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;

- 6:150. doi: 10.3389/fendo.2015.00150.
41. Ubuka T, Son YL, Bentley GE, Millar RP, Tsutsui K. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), GnIH receptor and cell signaling. *Gen Comp Endocrinol* 2013; 190:10-7. doi: 10.1016/j.ygcen.2013.02.030.
 42. Parhar I, Ogawa S, Kitahashi T. RFamide peptides as mediators in environmental control of GnRH neurons. *Prog Neurobiol* 2012; 98:176-96.
 43. Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ, Purba JS, Raadsheer FC, Van de Nes JA. Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anat Embryol (Berl)* 1993; 187:317-30.
 44. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4:141-94.
 45. Clarke IJ, Bartolini D, Conductier G, Henry BA. Stress Increases Gonadotropin Inhibitory Hormone Cell Activity and Input to GnRH Cells in Ewes. *Endocrinology* 2016; 157:4339-50.
 46. Chun SK, Jo YH. Loss of leptin receptors on hypothalamic POMC neurons alters synaptic inhibition. *J Neurophysiol* 2010; 104:2321-28.
 47. Dupré SM. Encoding and decoding photoperiod in the mammalian pars tuberalis. *Neuroendocrinology* 2011; 94:101-12.
 48. Barrett P, Bolborea M. Molecular pathways involved in seasonal body weight and reproductive responses governed by melatonin. *J Pineal Res* 2012; 52:376-88.
 49. Wood S, Loudon A. Clocks for all seasons: unwinding the roles and mechanisms of circadian and interval timers in the hypothalamus and pituitary. *J Endocrinol* 2014; 222:R39-R49.
 50. Lewis JE, Ebling FJ. Tanycytes as regulators of seasonal cycles in neuroendocrine function. *Front Neurol* 2017; 8:79. doi:10.3389/fneur.2017.00079.
 51. Casoni F, Malone SA, Belle M, Luzzati F, Collier F, Allet C, Hrabovszky E, Rasika S, Prevot V, Chédotal A, Giacobini P. Development of the neurons controlling fertility in humans: new insights from 3D imaging and transparent fetal brains. *Development* 2016; 14:3969-81.
 52. Marshall JC, Griffin ML. The role of changing pulse frequency in the regulation of ovulation. *Hum Reprod* 1993; 8 Suppl 2:57-61.
 53. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Griffin ML, Kelch RP. GnRH pulse: the regulators of human reproduction. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1993; 104:31-46.
 54. Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr* 2009; J56:729-37.
 55. Chan YM. Effects of kisspeptin on hormone secretion in humans. *Adv Exp Med Biol* 2013;784:89-112.
 56. Skorupskaitė K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 2014; 20:485-500.
 57. Tsutsui K, Ubuka T, Bentley GE, Kriegsfeld LJ. Review: regulatory mechanisms of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) synthesis and release in photoperiodic animals. *Front Neurosci* 2013; 7:60. doi: 10.3389/fnins.2013.00060.
 58. Ferris JK, Tse MT, Hamson DK, Taves MD, Ma C, McGuire N, Arckens L, Bentley GE, Galea LA, Floresco SB, Soma KK. Neuronal gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and astrocytic gonadotrophin inhibitory hormone (GnIH) Immunoreactivity in the Adult Rat Hippocampus. *J Neuroendocrinol* 2015; 27:772-86.
 59. Yeo SH, Herbison AE. Projections of arcuate nucleus and rostral periventricular kisspeptin neurons in the adult female mouse brain. *Endocrinology* 2011; 152:2387-99.
 60. Yeo SH. Neuronal circuits in the hypothalamus controlling gonadotrophin-releasing hormone release: the neuroanatomical projections of kisspeptin neurons. *Exp Physiol* 2013; 98:1544-9.
 61. Porteous R, Petersen SL, Yeo SH, Bhattarai JP, Ciofi P, de Tassigny XD, Colledge WH, Caraty A, Herbison AE. Kisspeptin neurons co-express met-enkephalin and galanin in the rostral periventricular region of the female mouse hypothalamus. *J Comp Neurol* 2011; 519:3456-69.
 62. Lehman MN, Hileman SM, Goodman RL. Neuroanatomy of the kisspeptin signaling system in mammals: comparative and developmental aspects. *Adv Exp Med Biol* 2013; 784:27-62.
 63. Carmona P, Toledano A. Blood-based biomarkers of Alzheimer's Disease: diagnostic algorithms and new technologies". *Cur Alzheimer Res* 2016;13:450-64.
 64. Goodman T, Hajihosseini MK. Hypothalamic tanycytes-masters and servants of metabolic, neuroendocrine, and neurogenic functions. *Front Neurosci* 2015; 9:387. doi: 10.3389/fnins.2015.00387.
 65. Lewis JE, Ebling FJ. Tanycytes As Regulators of Seasonal Cycles in Neuroendocrine Function. *Front Neurol* 2017; 8:79. doi:10.3389/fneur.2017.00079.

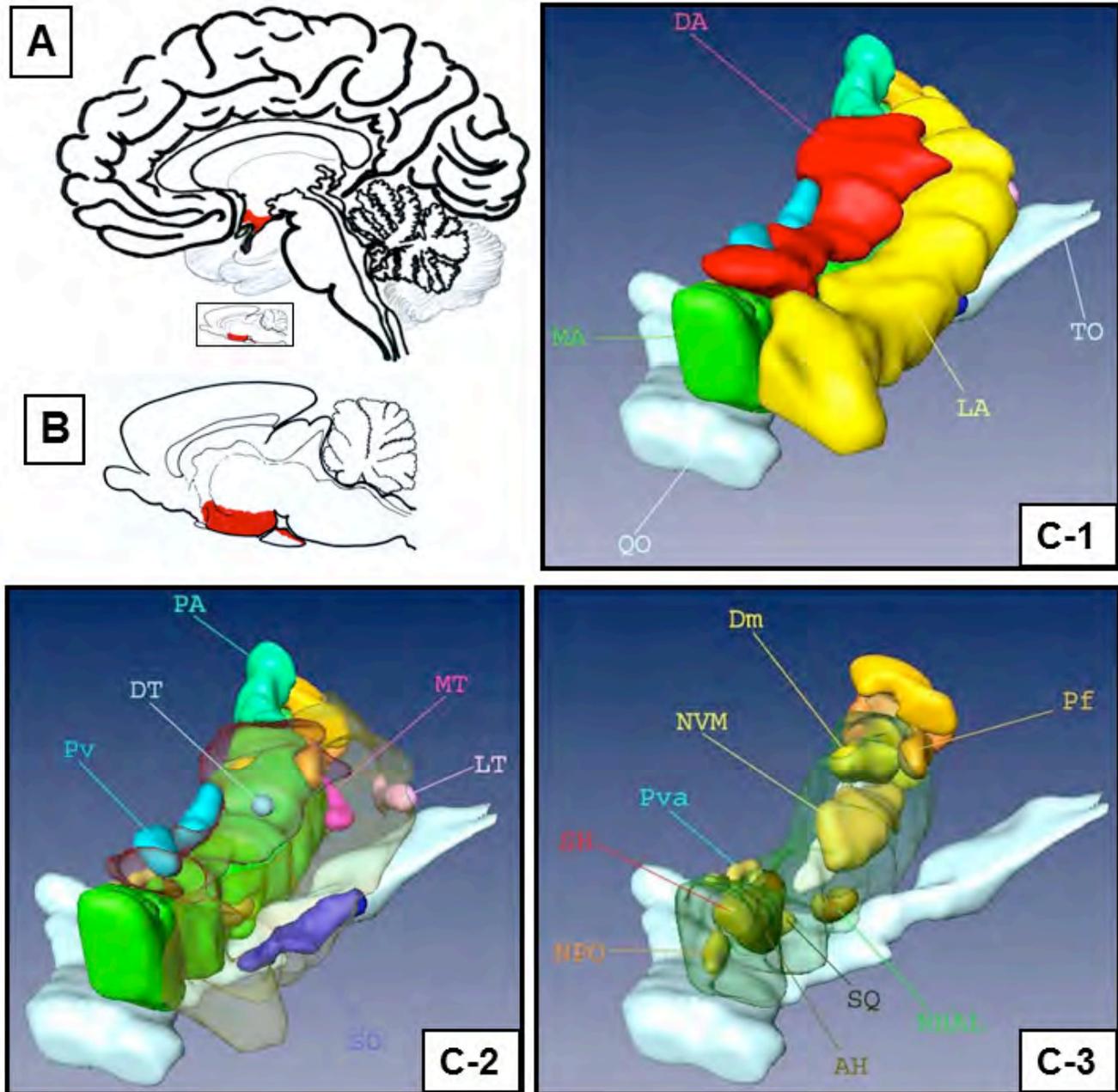


Figura 1. Esquemas sobre el hipotálamo del hombre y de la rata. Anatómicamente, la estructura, componentes y conexiones del hipotálamo son muy similares en todos los mamíferos. En A) se representa la proyección medial del hipotálamo (en rojo) en el cerebro humano y en el de la rata, observándose que su localización y volumen son similares. En B) se representa la proyección hipotalámica de la rata a mayor tamaño. En C) se muestran tres imágenes tridimensionales donde se posicionan las principales zonas, núcleos y áreas hipotalámicas. La estructura representada ha sido realizada mediante el programa de software AMIRA 3D (LGS International) empleando imágenes fotográficas de una serie completa de cortes de 25 micras teñidas con H/E del hipotálamo de una rata, En C-1), C-2) y C-3) la perspectiva es anterolateral. Se ha representado el hipotálamo izquierdo posicionado sobre la vía óptica, desde el quiasma (QO) al tracto óptico posterior (TO), como referencia. En C-1) se muestran las zonas topográficas hipotalámicas medial (MA), lateral (LA) y dorsal (DA) que se mencionan en el texto. En C-2), a través de la transparencia de la zona lateral y dorsal se observan los núcleos más importantes de estas zonas y en C-3), se representan sólo los núcleos del hipotálamo medial (incluyendo núcleos peri- y para- ventriculares). Las siglas corresponden a las mencionadas en la tabla I. (Esquemas modificado de referencia bibliográfica 1).

AR = n. arcuato (o infundibular); DA = zona hipotalámica dorsal; Dn = n. hipotalámico dorsomedial; DT = n. hipotalámico dorsal; LA = zona hipotalámica lateral; LT = n. hipotalámico lateral; MA = zona hipotalámica medial; NHAL = n. hipotalámico lateroanterior; NT = n. hipotalámico medial; NVM = n. hipotalámico ventromedial. PA = n. hipotalámico posteroanterior; Pv = n. paraventricular; Pva = n. paraventricular posterior; Qo = quiasma óptico; SM = n. premamilares; SO = n. Supraóptico; SQ = n. supraóptico; Pf = n. (o área) perifornical; TO = tracto óptico.

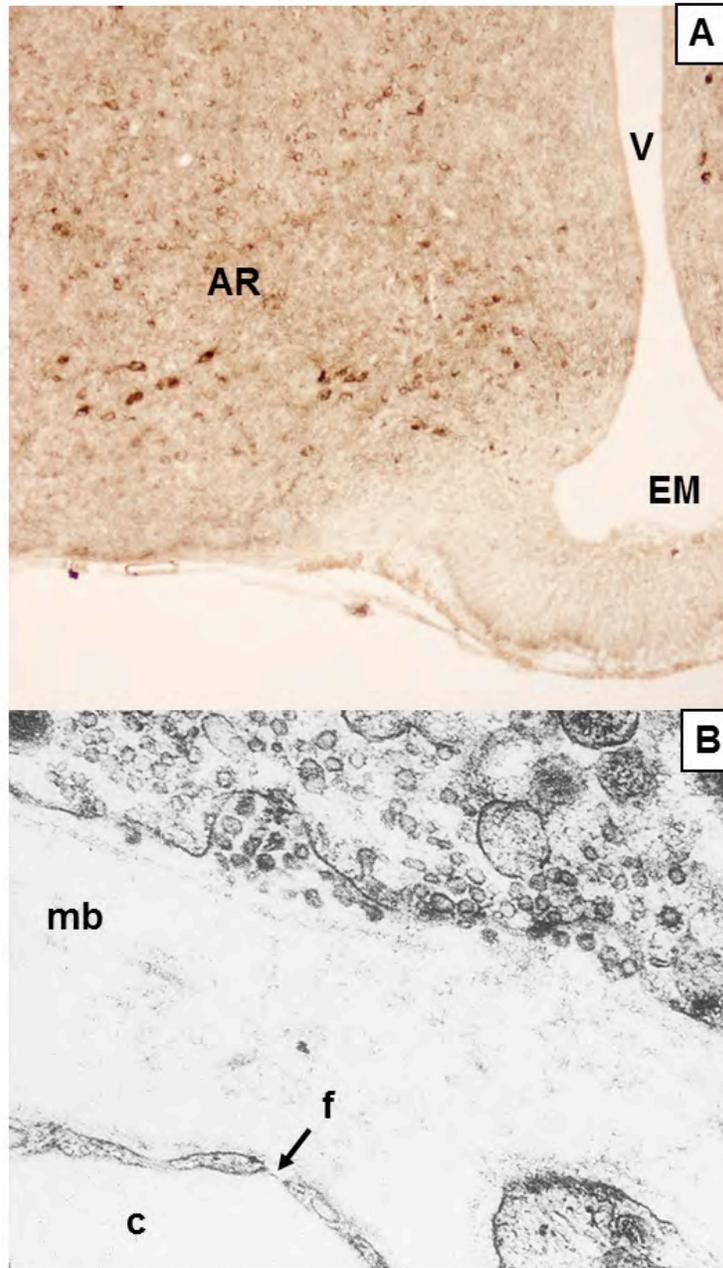


Figura 2. Imágenes citológicas del hipotálamo de rata. A). Sección transversal a nivel del núcleo arcuato mostrando las fibras gliales radiales de los tanicitos de la eminencia media (EM) y la variedad de tamaños y reactividad acetilcolinesterasa de las neuronas de este núcleo. B). Terminal de axón de neurona del núcleo paraventricular sobre capilar de endotelio fenestrado (f). Se observan gránulos de neurosecreción y la exocitosis del contenido de estos granos, a modo de esférulas (hormona oxitocina), pasando hacia la membrana basal del capilar (mb) (80.000x).

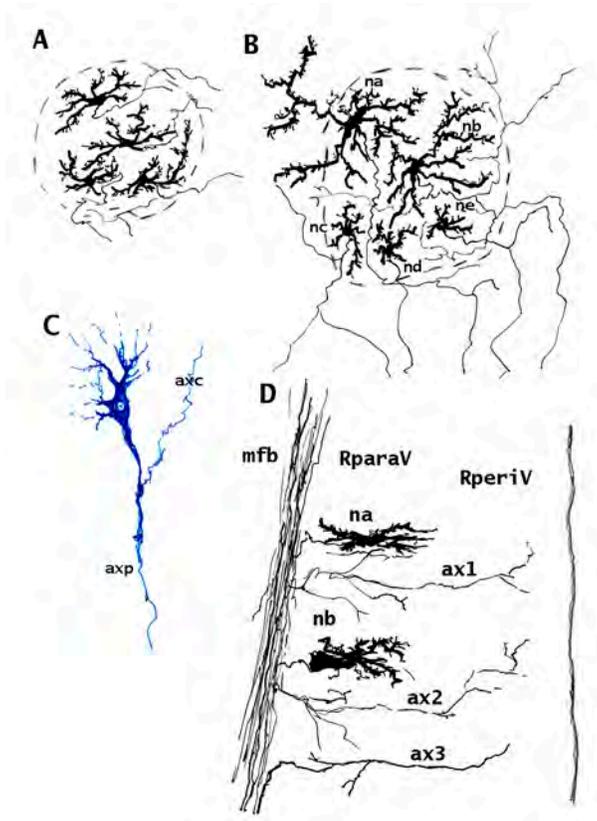


Figura 3. Neuronas hipotalámicas. A) Neuronas del núcleo supraquiasmático de rata. Sus dendritas están circunscritas dentro de los límites del núcleo y los axones salen en diversas direcciones a núcleos contiguos y lejanos. B) Neuronas del núcleo paraventricular de oveja. Se muestran dos neuronas “magnocelulares” (na, nb) y tres parvocelulares (nc, nd, ne). El axón de na, tiene pocas colaterales y sale al exterior, mientras que el de la nb, tiene muchas colaterales dentro del núcleo. Las dendritas de na se desarrollan ampliamente en los núcleos vecinos. C) Neuronas GnRH con un largo axón principal dirigido a la eminencia media (axp) y uno colateral ascendente (axc). D) Fascículo cerebral medial del cerebro anterior (medial forebrain bundle; mbf) de la oveja. Se observan fibras colaterales hacia núcleos de la región paraventricular (RparaV) y la región periventricular (RperiV) (axones ax1 y ax2). Se dibuja un axón proveniente de una neurona perivascular (ax3) que se integra en el mbf. Se observa que las neuronas hipotalámicas desarrollan sus complejos dendríticos en un plano normal al eje del ventrículo medio (v), tal como lo hacen las neuronas reticulares extrahipotalámicas.

A), B) y C) Secciones transversales; D) Sección dorsobasal

A), B) y D) Dibujos con cámara clara de impregnación mediante el método de Golgi. C) Dibujo con cámara clara de una neurona del núcleo arcuatus de la oveja inmunoteñida con anticuerpos anti-GnRH.

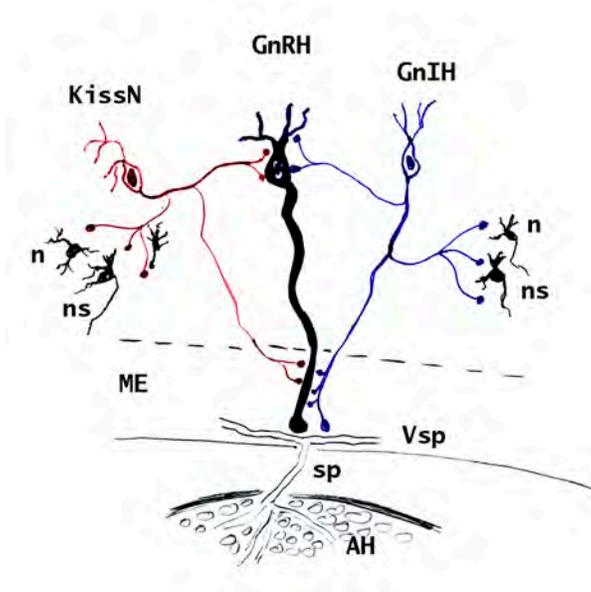


Figura 4. Esquema básico de las principales neuronas neurosecretoras implicadas en el control de la reproducción. La neurona secretora de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH; gonadotrophin-releasing hormone) envía su axón hasta la eminencia media (EM) donde su terminal libera el péptido sobre los capilares del sistema porta (vsp). Estos capilares se recogen en la vena porta (sp) que se abre en capilares en la adenohipófisis (AH). Las principales neuronas reguladoras son: 1) la neurona productora del péptido inhibidor de GnRH (el péptido GnIH) que se libera generalmente en terminales en la eminencia media que se adosan a los de GnRH, aunque también pueden hacerlo sobre el soma y las dendritas de esas neuronas, dependiendo de las especies; y 2) las neuronas secretoras del péptido Kiss que activan las neuronas GnRH en su soma y dendritas, aunque en algunas especies también pueden activar los axones de GnRH en la eminencia media. Colaterales de los tres tipos de células pueden enviar colaterales axónicos hacia neuronas hipotálamicas secretoras y no secretoras y a neuronas extrahipotálamicas.

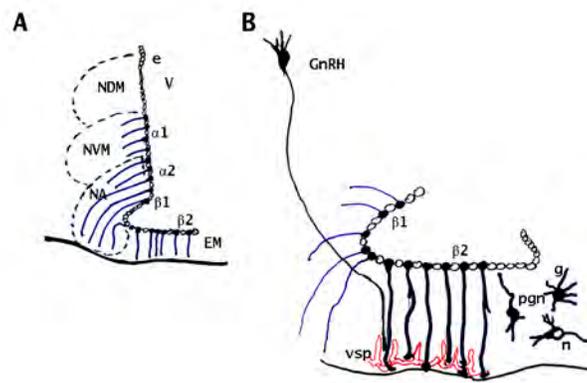


Figura 5. Esquema sobre los tanicitos. En A) se esquematizan los tipos y la localización topográfica ($\alpha 1$ y 2) ($\beta 1$ y $\beta 2$) en el núcleo dorsomedial (NDM), el núcleo ventromedial (NVM), el núcleo arcuatus (NA) y la eminencia media (EM). En B) se esquematiza la relación con los vasos iniciales del sistema porta (vsp), la membrana subpial y los axones terminales de las neuronas GnRH. También se ejemplifica la posible neurogénesis al considerar como algunos tanicitos pueden perder su prolongación, separarse de la línea ependimaria y formar progenitores neurogliales que darán lugar a neuroblastos-neuronas (n) o glioblastos-células gliales (g).

Tabla 1. Principales áreas y núcleos hipotalámicos existentes en las zonas topográficas en que se subdivide el hipotálamo. En azul se indican los núcleos y áreas más relacionadas con el control de la reproducción. Las siglas que figuran entre paréntesis ayudan a identificar los núcleos en las reconstrucciones de la figura 1. A = área; N = núcleo.

H. MEDIAL (MA)		
Paraventricular		Periventricular
A. preóptica medial N. preóptico medial (NPO) N. septohipotalámico (SH) A. hipotalámica anterior N. hipotalámico anterior (NHA) N. hipotalámico anterior lateral (NHAL) N. hipotalámico anterior caudal	ANTERIOR	N. periventricular preóptico Lamina terminalis N. periventricular anterior N. Supraquiasmático (SQ) N. periventricular paraventricular (Pva)
A. tuber cinereum (TC) N. hipotalámico ventromedial (NVM) N. Perifornical (Pf)	MEDIAL TUBER CINEREUM	N. arcuato (AR) o infundibular N. hipotalámico dorsomedial (Dm) N. tuberal magnocelular (MT)
A. hipotalámica posterior N. Submamilotalámico N. premamilar dorsal N. premamilar ventral (PmV) N. mamilar medial (MM) N. mamilar lateral N. supramamilar (SM) N. causal magnocelular (CM)	POSTERIOR MAMILAR	N. arcuato (AR) o infundibular
DORSAL		LATERAL
A. hipotalámica dorsal N. del techo de la estría terminalis N. Paraventricular (PV) N. Dorsal Tuberal N. dorsal N. parvocelular		A. lateral preóptica A. lateral hipotalámica N. Supraóptico (SO) N. Tuberal lateral (LT) N. Tuberal medial (MT)
OTROS DERIVADOS DIENCEFÁLICOS LINDANTES CON EL HIPOTÁLAMO		
N. del lecho de la estría terminalis (ST) N. Banda diagonal de Broca (BDB) Globos Pallidus (GP) Núcleo entopeduncular (En) A. zona incerta (ZI) Núcleo de Forel (FF) Núcleo de Luys (SL) Núcleos Subtalámicos (subT)		