



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**ESTUDIO DE LA CONDUCTA DE OLFACIÓN Y DE LA
MORFOLOGÍA NEURONAL DE CÉLULAS MITRALES Y
GRANULARES DE LOS BULBOS OLFATORIOS DE RATAS
MACHO ZUCKER OBESAS**

**Tesis que para obtener el título de
Licenciado en Biología**

PRESENTA
ADOLFO GUTIERREZ AGUILAR

DIRECTORA
DRA. ADRIANA BERENICE SILVA GÓMEZ
Laboratorio de Neurofisiología Experimental



MARZO, 2026

Lista de abreviaturas

BDNF

LE

LZDF

OZDF

SAIF

Brain Derived Neurotrophic Factor

Long Evans

Lean Zucker Diabetic Fatty

Obese Zucker Diabetic Fatty

Shark Derived Anti-angiogenic Factor

Contenido

Resumen	1
Introducción.....	2
Justificación	8
Pregunta de investigación	9
Hipótesis.....	9
Objetivo general	9
Objetivos particulares.....	9
Materiales y métodos	10
<i>Material Biológico</i>	10
<i>Consideraciones éticas</i>	11
<i>Prueba de olfacción de las tazas</i>	11
<i>Prueba de la galleta escondida</i>	11
<i>Peso corporal</i>	12
<i>Cuantificación de metabolitos en sangre</i>	12
<i>Obtención del bulbo olfatorio</i>	12
<i>Morfología neuronal</i>	13
<i>Análisis estadístico</i>	13
Resultados	14
Parámetros zoométricos	14
Metabolitos en sangre	15
Prueba de las tazas	16
Prueba de la galleta escondida	17
Morfología neuronal.....	18
Células mitrales del bulbo olfatorio	22
Células granulares del bulbo olfatorio	23
Densidad de espinas dendríticas.....	23
Discusión	24
Conducta de olfacción.....	25
Obesidad.....	27
Glucemia.....	28
Dislipidemia	29
Colesterolemia	30

Morfología neuronal	30
Perspectivas evolutivas de la obesidad	31
Conclusión	32
Referencias	33

Resumen

Múltiples estudios de conducta olfativa basados en diferentes paradigmas encontraron de forma consistente que la conducta alimentaria inducida por estímulos olfativos relacionados con alimentos está aumentada en la rata *Obese Zucker Diabetic Fatty* (OZDF). De acuerdo con esto, nos planteamos la hipótesis de que estos cambios en la conducta están relacionados con cambios en la morfología de las células que transmiten la información que procesa el olfato. Por lo tanto, ratas Long Evans (LE), *Lean Zucker Diabetic Fatty* (LZDF) y OZDF, fueron expuestas a dos pruebas de conducta olfativa, la primera, conocida como la prueba de la taza que permite medir el interés general por el alimento y la segunda conocida como la prueba de la galleta escondida que permite medir la agudeza olfativa.

Se registraron parámetros zoométricos y la concentración de metabolitos en sangre para reconocer obesidad. Además, se midió la arborización dendrítica de las células mitrales y de las células granulares del bulbo olfatorio principal para saber si existe un posible efecto de la obesidad en la vía de olfacción. En la prueba de las tazas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales, mientras que, para encontrar la galleta escondida, solo las ratas LZDF presentaron una disminución significativa en la latencia. Por otro lado, en la rata OZDF encontramos un aumento significativo en el peso corporal, en la circunferencia abdominal y en el índice de Lee. Además, observamos un aumento significativo, de glucosa, de triglicéridos y de colesterol plasmáticos; todos estos datos son consistentes con lo descrito hasta ahora y sugieren que la ausencia de la actividad reguladora de la leptina (debido a la mutación “*fatty*” que presenta la rata OZDF), promueve la hiperfagia y modifica el metabolismo. En cuanto a la morfología neuronal no se encontraron diferencias significativas con la longitud dendrítica total ni la densidad de espinas dendríticas de células granulares, pero si se encontró una disminución significativa en la arborización dendrítica de las células mitrales y granulares de las ratas OZDF. Concluimos que la rata Zucker obesa presenta obesidad, síndrome metabólico y conducta de olfacción no alterada a pesar de la retracción dendrítica de las células mitrales y granulares.

Introducción

Existen dos vías que regulan la ingesta de alimentos, la homeostática y la hedónica. La homeostática tiene que ver con señales activadas o desactivadas por la disponibilidad de nutrientes y de energía, y la hedónica está relacionada con las sensaciones placenteras que nos produce la ingesta de alimentos; ambas vías son importantes para inducir la alimentación. De aquí que, por un lado, el organismo es capaz de reconocer aquello que necesita para continuar funcionando y por el otro, el organismo tiene la motivación para buscarlo; la desregulación de cualquiera de estas dos vías puede provocar trastornos en la alimentación (Thanos et al., 2008).

En el contexto de la obesidad, lo que observamos es que las señales procedentes de la vía hedónica que inducen o motivan la alimentación sobrepasan las señales de la vía homeostática y los individuos continuarán alimentándose por encima de sus requerimientos energéticos y nutricionales. Cabe mencionar que la vía hedónica no promueve la sensación de apetito con cualquier tipo de estímulo, solo con aquellos relacionados con alimentos con alto contenido calórico. La explicación evolutiva a este comportamiento se le conoce como fenotipo ahorrador, esta hipótesis explica que la preferencia por alimentos de alto contenido calórico y la tendencia metabólica por ahorrar energía en lugar de usarla es una adaptación a los ciclos de escasez-abundancia experimentados por las poblaciones humanas que promovieron el desarrollo de agricultura hace 10,000 años (Sellayah et al., 2014). En las sociedades industriales, por lo tanto, la obesidad es una consecuencia de la alta disponibilidad de alimentos altamente calóricos y de gran palatabilidad que promueven la conducta hedónica desarrollada por el fenotipo ahorrador durante su evolución (Bellisari, 2008).

Entre las señales que son usadas por la vía hedónica para motivar la ingesta de alimentos están los estímulos odoríferos que son censados por el olfato. La información que percibimos de este órgano se integra con otras vías, lo que promueve las sensaciones de anticiparse al sabor del alimento antes de probarlo, sensaciones que son más intensas cuando el individuo siente apetito y menos intensas tras haber ingerido alimentos, logrando de esta manera modular la conducta alimentaria del individuo (Guarneros et al., 2020). La evolución del olfato le ha permitido a las ratas ser sensibles a múltiples estímulos para regular diferentes conductas como la de alimentación, la de detección de peligros y la de reproducción; esta propiedad se ha conservado ampliamente en la escala filogenética.

Algunos estudios han demostrado que el procesamiento de las sensaciones placenteras ocurre a todos los niveles del sistema olfativo, desde los más periféricos como el epitelio olfativo hasta los más centrales como la corteza orbitofrontal, la ínsula, la amígdala y la corteza piriforme (Kermen et al. 2021). La actividad del olfato inicia con la recepción de las moléculas odoríferas en las neuronas sensoriales del epitelio olfativo, a este nivel, el procesamiento hedónico del olfato inicia con la activación de neuronas que tienen receptores específicos para cada molécula odorífera. La primera estructura a la que pasa la información del estímulo odorífero es el bulbo olfatorio principal, donde llega a la capa glomerular, en esta zona los axones de las neuronas sensoriales establecen sinapsis glutamatérgicas con las células mitrales, las cuales no portan espinas y son las principales neuronas de salida de información. Los somas de estas células son relativamente grandes (de 20 a 30 μm) y se encuentran en la zona profunda del bulbo olfatorio, específicamente, en la llamada capa mitral y cada célula una recibe información de una neurona sensorial específica. Además, las células mitrales mantienen conexiones con interneuronas como las células granulares, las cuales conforman la capa granular que se encuentra más profundo que la capa mitral; estas células tienen somas pequeños (de 5 μm aproximadamente), portan espinas pero no axón, aunque aun así son capaces de proyectar información GABAérgica a las células mitrales en una inusual sinapsis dendrita-dendrita, a este proceso se le conoce como regulación lateral y permite aumentar la precisión olfativa (Price et al., 1970).

En el bulbo olfatorio principal existen interneuronas como las células periglomerulares y las células de axón corto, todas participan en la inhibición de las células mitrales lo que permite aumentar la precisión del olfato; estas interneuronas pueden recibir información glutamatérgica de las células mitrales, pero también de regiones corticales lo que puede estar relacionado con la capacidad de recordar olores (Nagayama et al., 2014).

Las células mitrales y las células granulares se organizan (junto con los glomérulos) en una columna funcional y anatómica y cada una está asociada a un receptor diferente del epitelio olfativo (Figura 1). A nivel del bulbo olfatorio, el procesamiento del olfato hedónico está segmentado anatómicamente ya que las neuronas que procesan los olores de alimentos o de hormonas que indican el estado reproductivo, se encuentran en la parte ventral, mientras que, las neuronas que procesan olores neutros o de depredadores se encuentran en la región dorsal (Kermen et al., 2021; Lodovichi, 2021, Shepherd et al., 2007).

A partir de los axones de las células mitrales se forman las fibras de la estría medial y lateral que ingresan ipsilateralmente conectándose con las áreas olfativas primarias que consisten

en el núcleo olfativo anterior, el tubérculo olfativo, la corteza piriforme, partes de la amígdala y la corteza entorrinal rostral. La siguiente parte del circuito son las áreas olfativas secundarias que reciben entrada de información de las primarias, entre estas se encuentran áreas del sistema límbico y paralímbico donde ocurren las respuestas de comportamiento (Stenwall et al., 2025). A nivel de la corteza piriforme, lo que se observa es que los olores hedónicos se procesan en la corteza piriforme frontal tanto izquierda como derecha. En la siguiente parte del circuito en donde la ínsula participa, el procesamiento de los olores está lateralizado, los olores hedónicos tienen un efecto en la ínsula izquierda anterior y en la ínsula izquierda posterior, de ahí, el procesamiento de la información continúa en la corteza orbitofrontal generando respuestas en las regiones posterior y medial tanto izquierda como derecha (Bensafi et al., 2007). Finalmente, la información viaja al estriado que en su parte ventral tiene localizado al tubérculo olfatorio que es el nodo con la vía dopaminérgica mesolímbica, en esta estructura el olfato hedónico es procesado por neuronas espinosas que expresan el receptor D1 en el dominio anteromedial (Murata, 2020). El recorrido de los estímulos olfativos que inducen la conducta de alimentación se observa en la figura 2.

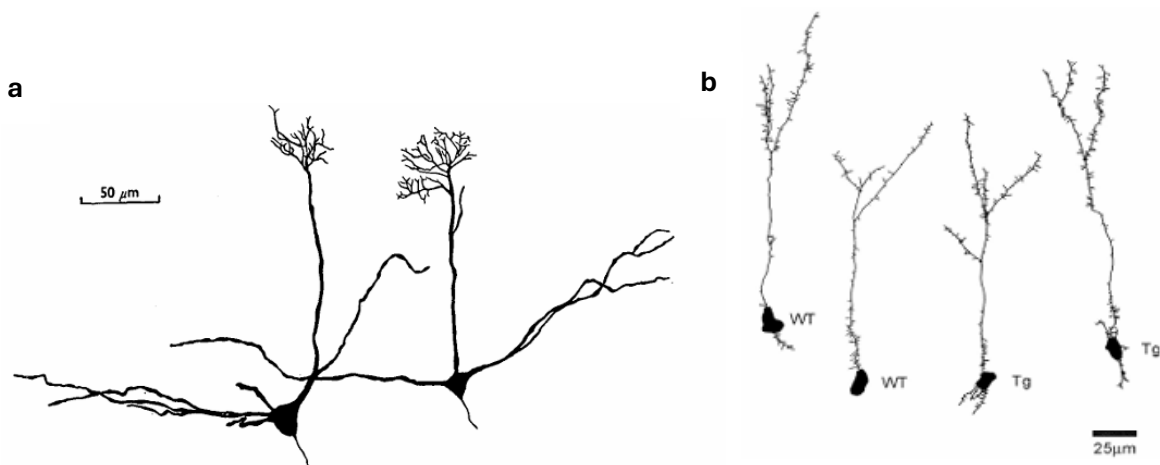
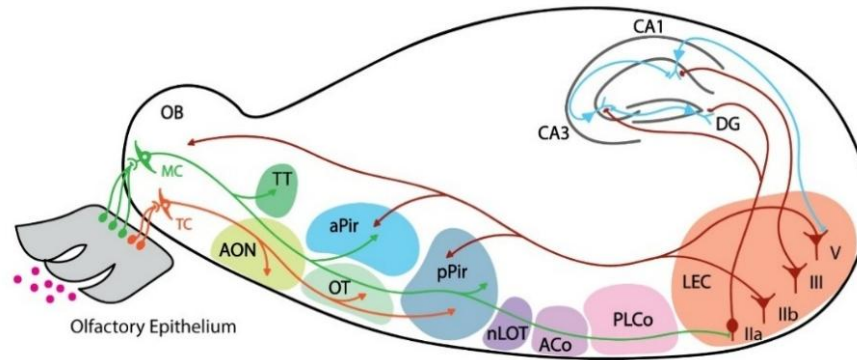


Figura 1. Neuronas del bulbo olfatorio a) Células mitrales. b) Células granulares. Notarse que las células mitrales son mayores en tamaño y no portan espinas mientras que las células granulares son más pequeñas y portan espinas (Tomado de Price et al., 1970 y McDole et al., 2015; WT: tipo silvestre, Tg: Mutante)

A)



B)

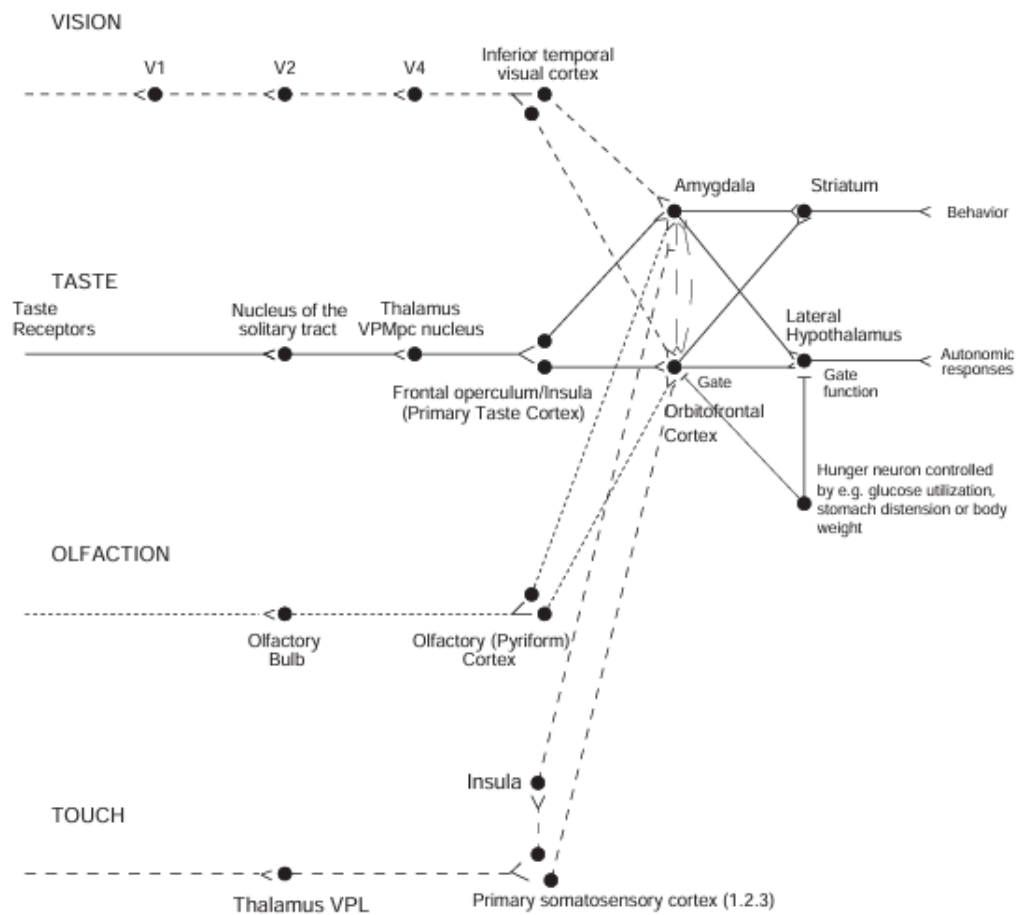


Figura 2. A) Vía olfativa, todo comienza con la recepción de una molécula odorífera en el epitelio olfativo, la información llega al bulbo olfatorio donde los axones de las células mitrales (marcadas en verde) proyectan la información hacia el resto de las estructuras y cortezas (OB: *olfactory bulb*, AON: *anterior olfactory nucleus*, TT: *tenia tecta*, OT: *olfactory*

tubercle, aPir: *anterior piriform cortex*, pPir: *posterior piriform cortex*, nLOT: *nucleus of the lateral olfactory tract*, ACo: *anterior cortical amygdaloid*. PLCo: *posterolateral cortical amygdaloid nucleus*, LEC: *lateral entorhinal cortex*, DG: *dentate gyrus*) B) Circuitos de los estímulos visuales, olfativos y táctiles y como inducen la conducta de alimentación dependiendo del estatus nutricional del individuo (Tomado de Zhang et al., 2024; Rolls et al 2005).

Si el olfato es capaz de inducir y dirigir la conducta alimentaria es de esperarse que también esté influido por la actividad de las moléculas orexigénicas y anorexigénicas, una de esas moléculas es la leptina, una hormona sintetizada en los adipocitos que promueve la sensación de saciedad. El aumento en los niveles de leptina es inducido fisiológicamente después de una comida saciante; se ha observado que la administración de esta hormona es capaz de inducir un estado similar al de saciedad al disminuir las respuestas conductuales y fisiológicas ante estímulos relacionados con alimentos en ratas que han pasado por un ayuno de 48 horas (Julliard et al., 2007). En el caso del olfato, se ha observado una relación negativa entre las concentraciones de leptina y la actividad del bulbo olfatorio, pues a mayor concentración de leptina habrá menor actividad del bulbo olfatorio y a menor concentración de leptina el bulbo olfatorio incrementará su actividad. El aumento en las concentraciones de leptina junto con la disminución en la concentración de otras hormonas como la orexina (hormona conocida por inducir el apetito) y sus antagonistas, actúan de manera sinérgica disminuyendo la activación del bulbo olfatorio. Por otro lado, la disminución en las concentraciones de leptina, el aumento en las concentraciones de la orexina y los antagonistas de leptina, actúan de manera sinérgica aumentando la activación del bulbo olfatorio, específicamente las células granulares y mitrales que han demostrado tener receptores para estas hormonas (Prud'Homme et al., 2009).

Se conoce que la sensibilidad del bulbo olfatorio es regulada por leptina y orexina está dirigida a olores relacionados con alimentos mientras que la sensibilidad a otros olores como el isoamilo, no varía con las concentraciones de leptina ni de orexina (Prud'Homme et al., 2009). Dada la relación negativa entre las concentraciones de leptina y la activación de las células mitrales y las células granulares en el bulbo olfatorio frente a estímulos relacionados con alimentos, las deficiencias relacionadas con esta hormona tendrían como efecto una mayor sensibilidad del bulbo olfatorio, cuyas interacciones sinérgicas con otras

alteraciones de los sentidos estarían detrás de trastornos de la conducta alimentaria como la hiperfagia (Prud'Homme et al., 2009). Por lo anterior, las ratas Zucker obesas (OZDF - *Obese Zucker Diabetic Fatty*) nos presentan una oportunidad para estudiar los cambios en la sensibilidad del olfato a estímulos relacionados con alimentos que causan obesidad.

Las ratas OZDF fueron descritas por Zucker y Zucker en 1961; las pruebas de cruzamiento demostraron que se trataba de una cepa con una mutación autosómica recesiva (*fa/fa*) en el gen del receptor de la leptina que provoca la pérdida de afinidad del receptor por la leptina, además de alteraciones en la transducción de la señal (Aimé et al., 2014). Los individuos homocigotos recesivos para la mutación (*fa/fa*) presentan hiperfagia, conducta que se podría explicar debido a la ausencia de la actividad reguladora del apetito de la leptina. Además, muestran una mayor ganancia de peso respecto de las ratas Zucker delgadas (LZDF - *Lean Zucker Diabetic Fatty*), razón por la que con el tiempo desarrollan un fenotipo severamente obeso. De acuerdo con esto, se ha observado que las curvas de crecimiento entre machos y hembras con la mutación respecto de los heterocigotos (*Fa/fa*) y los homocigotos (*Fa/Fa*) delgados muestran una ganancia de peso significativamente mayor. Badonnel et al. (2014) detectaron una mayor ingesta de alimentos en ratas Zucker obesas de entre 8 y 12 semanas de edad comparadas con grupos controles de ratas Lou/C (cepa resistente a la obesidad), Wistar y Zucker delgada. Las ratas Zucker obesas muestran obesidad a partir de la tercera a la quinta semana de edad, a las 14 semanas su peso corporal alcanza el 40% de composición lipídica debido a la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos (Aleixandre & Miguel, 2008). La ausencia de la actividad reguladora pleiotrópica de la leptina provoca también trastornos en la cantidad y en el tipo de lípidos y de lipoproteínas de sangre (dislipidemia), niveles elevados de insulina en sangre (hiperinsulinemia) y resistencia a la insulina (Raut & Bandawane, 2018).

Aunado a lo anterior el sistema nervioso presenta cambios debido a la ausencia de la actividad reguladora de la leptina. Al respecto Timofeeva & Richard (2001) demostraron que las ratas LZDF no muestran ningún cambio neurológico relevante tras tres horas de privación de comida mientras que, las ratas OZDF muestran una activación significativa del núcleo paraventricular del hipotálamo. En lo que respecta al olfato, mientras las ratas LZDF pierden el interés en estímulos olfativos relacionados con alimentos, las ratas OZDF mantienen ese interés aún después de haber recibido la misma cantidad de alimento que las ratas delgadas (Badonnel et al., 2014).

Los estudios respecto de la actividad metabólica del cerebro de las ratas OZDF expuestos a un estímulo olfativo muestran una baja activación del hipotálamo a diferencia de las ratas LZDF, lo que demuestra que la leptina es una hormona que participa en el reconocimiento de alimentos familiares pero, así como hay regiones del cerebro de las ratas OZDF que disminuyen su actividad existen otras regiones que la aumentan. Por ejemplo, la corteza somatosensorial y la ínsula, que están encargadas de procesar los estímulos que provienen de la lengua y de los labios (Thanos, 2008).

Para cuantificar la conducta olfativa se pueden usar las siguientes dos pruebas entre otras; la prueba de las tazas y la prueba de la galleta escondida. La prueba de la taza consiste en medir el interés general de los animales por el alimento, para ello se compara la conducta olfativa ante un estímulo neutro (entendiéndose como neutro al olor que no induce la conducta hedónica ni de peligro). Se considera que los animales restringidos de alimento o con cambios en la vía hedónica de la alimentación mostrarán un mayor interés por el olor de la taza con alimento que por los olores neutros y que animales que presenten anhedonia mostrarán una conducta olfativa disminuida (Badonnel et al., 2014). Mientras que la prueba de la galleta escondida consiste en enterrar una galleta que tiene un alto contenido calórico debajo de la cobertura de aserrín de la caja de prueba, la profundidad del aserrín debe ser de 3 centímetros y la galleta debe enterrarse a la mitad de la profundidad. La prueba mide la latencia para encontrar la galleta y se basa en la tendencia natural del animal de iniciar el forrajeo al estar expuesto a pistas olfativas. Se usa para identificar la habilidad de un animal para detectar moléculas volátiles. Dependiendo de los objetivos de investigación, la prueba también se puede realizar en animales con restricción de comida asumiendo que si un animal sometido a restricción muestra un incremento en la latencia para encontrar la galleta presenta una condición que afecta la habilidad olfativa (Yang & Crawley, 2009).

Justificación

Múltiples estudios han demostrado que hay sesgos de atención a pistas visuales relacionadas con alimentos, alteraciones de las cortezas que procesan los estímulos provenientes de la lengua y los labios además de que hay una amplia descripción de los efectos de la obesidad en la morfología dendrítica en zonas como el hipotálamo sin embargo la relación del sentido del olfato y la obesidad es poco entendida en el sentido

fisiológico y neurológico. Por lo anterior, el presente estudio plantea estudiar en la rata macho OZDF la relación que existe entre la obesidad en su condición innata, la actividad olfativa y la arborización de neuronas mitrales y granulares del bulbo olfatorio principal que son necesarias para la adecuada atención de estímulos olfatorios (Rohde et al. 2020).

Pregunta de investigación

¿La resistencia genética a la señalización de leptina y la obesidad están relacionadas con cambios en la conducta olfativa y de la morfología de células mitrales y granulares?

Hipótesis

Las ratas OZDF muestran un mayor interés a estímulos relacionados con alimentos, así como un incremento en la arborización dendrítica de células mitrales y granulares del bulbo olfatorio principal, y un incremento de la densidad de espinas dendríticas en las células granulares debido a la ausencia de la actividad reguladora de leptina.

Objetivo general

Analizar la respuesta conductual de ratas macho OZDF de cinco meses de edad a dos pruebas de olfacción, así como la arborización dendrítica y la densidad de espinas dendríticas de células mitrales y granulares del bulbo olfatorio principal.

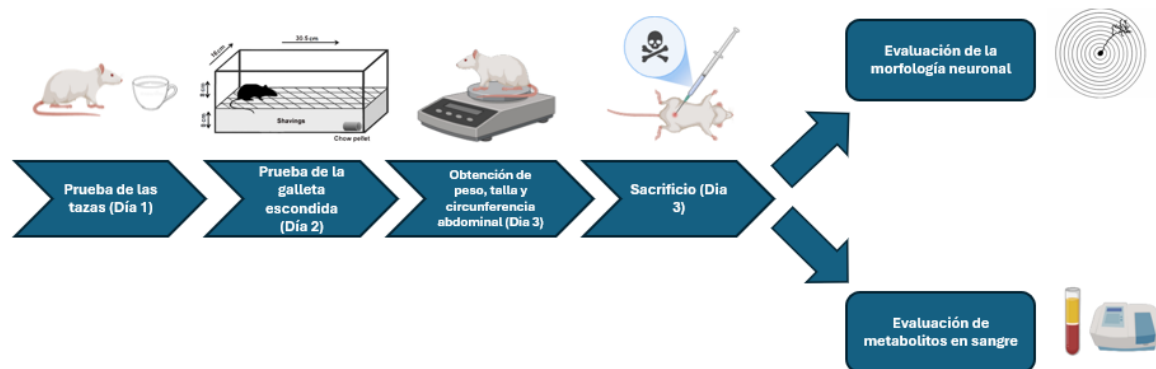
Objetivos particulares

1. Analizar la conducta de olfacción de ratas macho OZDF adultas usando las pruebas de las tazas y de la galleta escondida.
2. Identificar parámetros zoométricos de la rata macho OZDF adultas (peso corporal, talla y circunferencia abdominal).

3. Determinar las concentraciones plasmáticas de glucosa, de triglicéridos y de colesterol de ratas OZDF adultas usando kits de espectrofotometría.
4. Cuantificar la arborización dendrítica de neuronas mitrales y granulares del bulbo olfatorio de ratas macho OZDF adultas con la técnica de análisis de Sholl.
5. Calcular la densidad de espinas dendríticas de células granulares del bulbo olfatorio.

Materiales y métodos

De acuerdo con el diagrama de trabajo que se muestra enseguida, cuando los animales tenían 150 días de edad fueron expuestos a la prueba de las tazas, aproximadamente 24 horas después fueron expuestos a la prueba de la galleta, el tercer día se obtuvieron parámetros zoométricos y fueron sacrificados, finalmente en paralelo se realizó la evaluación de la morfología neuronal y de los metabolitos en sangre.



Material Biológico

Se obtuvieron 36 individuos de seis meses de edad, del Bioterio “Claude Bernard” de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, estos organismos se distribuyen de la siguiente forma: doce ratas macho Long Evans (LE) como grupo control externo, doce ratas macho Lean Zucker Diabetic Fatty (LZDF) como grupo control interno y doce ratas macho Obese Zucker Diabetic Fatty (OZDF) como grupo experimental. Todos los animales fueron mantenidos en condiciones de 12 horas de luz por 12 horas de oscuridad (encendiéndose las luces a las 7 horas y apagándose a las 19 horas), temperatura constante de 22 ± 1 °C con humedad relativa del 55% y con acceso a agua y alimento *ad libitum*.

Consideraciones éticas

Los experimentos estuvieron alineados a las normas técnicas y éticas para el manejo de animales de laboratorio establecidas por SAGARPA - NOM-062-ZOO-1999 y por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la BUAP, con el número de proyecto autorizado 100274211-UALVIEP-23/3. Los animales estuvieron bajo supervisión y cuidado del M.V.Z. Francisco Ramos Collazo, con número de cédula profesional 651957. Asimismo, se siguieron los lineamientos ARRIVE (Kilkenny et al., 2010) para la elaboración del presente documento.

Prueba de olfacción de las tazas

A las 20 semanas de edad de las ratas, se realizó la prueba de olfacción que consistió en colocar individualmente a los animales en una caja de 69 x 38 x 23 cm por un periodo de adaptación de 20 minutos sin alimento, en la caja estaba presente una taza vacía para que el animal se adaptara a la presencia del objeto. Luego, las ratas fueron expuestas durante 20 minutos a una taza que contenía un pedazo de papel filtro mojado con 150 μ l de esencia de lavanda (el producto se comercializa bajo el nombre de esencia de lavanda de la marca medinatural) para observar su respuesta al estímulo olfativo nuevo, el olor de la lavanda está determinado principalmente por el linalol y el acetato de linalilo que son moléculas con capacidades ansiolíticas además de que no tienen efectos sobre la conducta de alimentación (Foust et al., 2021). Tsuji et al (2018) además reportan que la esencia de lavanda no modifica los niveles de glucosa en sangre. Finalmente, las ratas fueron expuestas durante 20 minutos a una galleta alta en calorías dentro de la taza (el producto se vende como galleta oreo de la marca Nabisco). Durante la exposición a los estímulos olfativos, se midió el tiempo que la rata interactuó con el estímulo. Entre la presentación de cada estímulo hubo un periodo de descanso de 15 minutos con acceso a agua (Badonell et al., 2014. Prud'Homme et al., 2009). La caja se limpiaba antes de realizar la siguiente prueba.

Prueba de la galleta escondida

Un día después se colocaron a las ratas en la misma caja utilizada en la prueba anterior, pero que contenía una galleta alta en calorías enterrada debajo (Producto oreo, marca nabisco) de la cama de aserrín de 3 cm de profundidad, la galleta se ocultó a la mitad de la

profundidad. La sesión duró 600 segundos y se midió el tiempo que la rata tardó en encontrar la galleta (Badonell et al., 2014).

Tomando en cuenta que los animales pueden generar un mayor interés por un estímulo novedoso se consideró no familiarizar a los animales con las galletas usadas en las pruebas.

Peso corporal

Al día siguiente de la segunda prueba olfativa, se obtuvo el peso de los animales; los datos son reportados en gramos. Inmediatamente después, se les indujo anestesia profunda con una dosis de pentobarbital sódico a una dosis de 75 mg/kg administrado vía intraperitoneal. Además, se tomaron medidas zoométricas mediante el uso de una cinta métrica para medir la circunferencia abdominal y la talla (considerada de la punta de la nariz a la base de la cola). A partir de los datos de peso y talla se calculó el índice de Lee (Arika et al., 2009).

Cuantificación de metabolitos en sangre

Tras obtener los parámetros zoométricos, se obtuvo al menos un ml de sangre por punción cardiaca, la cual fue centrifugada a 3000 rpm durante 15 minutos, el plasma obtenido se usó para medir la concentración de glucosa (Kit Bio glucosa), de colesterol (Kit Bio colesterol total) y de triglicéridos (Kit Bio triglicéridos-LS) y la cuantificación se realizó mediante espectrofotometría (Todos los kit son de la marca MEXLAB). La absorbancia de las reacciones se midió a 505 nm para glucosa, 505 para triglicéridos y 510 para colesterol, las concentraciones se reportaron en mg/dl.

Obtención del bulbo olfatorio

Inmediatamente después de obtener la muestra de sangre, se perfundió al animal intracardialmente con 100 ml de solución salina isotónica (NaCl al 0.9%) para eliminar el exceso de sangre del cerebro; los cerebros fueron removidos del cráneo y almacenados en solución de Golgi-Cox.

Tras obtener las muestras de sangre y los bulbos olfatorios, los restos biológicos fueron depositados en una bolsa de RPBI para ser trasladados al Bioterio “Claude Bernard” para su incineración.

Morfología neuronal

De los 12 individuos que conformaron cada grupo, se seleccionaron al azar seis cerebros por grupo para obtener información respecto de la arborización dendrítica y la densidad de espinas dendrítica. Los cerebros se mantuvieron en la solución mencionada (Golgi-Cox) por 14 días en completa oscuridad. Luego, la solución fue reemplazada por una solución de sacarosa al 30% por al menos dos días. Posteriormente, se obtuvieron cortes sagitales de 80 μm al nivel de bulbos olfatorios (región rostral del cerebro) con ayuda de un vibratomo semiautomático. Dichos cortes se colocaron en portaobjetos gelatinizados al 2%. Posteriormente, en un cuarto iluminado con luz roja, los cortes fueron tratados con hidróxido de amonio por 30 minutos y fijador de kodak (30 minutos). Los cortes fueron enjuagados con agua destilada entre cada inmersión y antes del proceso de deshidratación. Para este último paso, los cortes fueron sumergidos en alcohol de concentraciones crecientes al 50%, al 70% y al 95% por un minuto cada uno, dos pasos de cinco minutos de alcohol absoluto y finalmente por 15 minutos en xileno (Gibb & Kolb, 1998). Terminada la deshidratación y el aclaramiento fueron montados con resina sintética Entellan.

Los árboles dendríticos de las células mitrales y granulares de la región ventral en todo el eje antero-posterior del bulbo olfatorio principal se dibujaron usando un microscopio LEICA DM 1000 que tiene acoplada una cámara lúcida y a una magnificación de 400x, mientras que la densidad de espinas dendríticas de las células granulares (número de espinas dendríticas por 10 μm de longitud de segmentos dendríticos) se calculó de dibujos de segmentos dendríticos de primer orden de ramificación obtenidos a una amplificación de 1000x. Por cada organismo se obtuvieron 10 dibujos de cada tipo neuronal (10 células mitrales y diez células granulares y 5 de cada bulbo).

Los dibujos de los árboles dendríticos se procesaron mediante análisis de Sholl (1953) para calcular el número de intersecciones dendríticas por círculo concéntrico y con estos datos se obtuvo la longitud dendrítica total.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de las pruebas de olfacción, de peso corporal, de concentración de glucosa, de colesterol, y de triglicéridos plasmáticos, así como, las intersecciones dendríticas de las células mitrales y granulares, y la densidad de espinas dendríticas de las

neuronas granulares, fueron sometidos a una prueba de normalidad y de homocedasticidad. De acuerdo con el resultado obtenido de dicha prueba, se procedió a realizar un análisis ANOVA de una vía considerando como variable independiente la obesidad genética (prueba post-hoc de Tukey). Para las pruebas de olfacción se usó ANOVA de 2 vías considerando las variables independientes de cepa y fenotipo de la rata y el tipo de olor al que estuvo expuesta. Se consideraron como significativas las diferencias cuando la $p < 0.05$.

Resultados

Todos los datos obtenidos del presente estudio mostraron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk. Se muestran un solo asterisco (*) para identificar las diferencias significativas de los grupos LZDF/OZDF respecto del grupo LE, mientras que se muestran # para marcar las diferencias entre los grupos LZDF y OZDF, las veces que se repite cada símbolo indican los decimales del valor de p.

Parámetros zoométricos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso ($F_{(2, 31)} = 18.35$, $p < 0.0001$), específicamente el grupo OZDF mostró un incremento significativo respecto del grupo LE ($p < 0.0001$) y del grupo LZDF ($p = 0.0104$). También, la talla de los organismos fue significativamente diferente ($F_{(2, 33)} = 14.65$, $p < 0.0001$), específicamente, las ratas LZDF mostraron una disminución respecto de las ratas LE ($p < 0.0001$) y de las OZDF ($p = 0.0063$). El análisis de la circunferencia abdominal muestra que hubo diferencias significativas ($F_{(2, 33)} = 16.27$, $p < 0.0001$), específicamente se muestra un incremento en dicha variable en los animales del grupo OZDF respecto del grupo LE ($p < 0.0001$) y del grupo LZDF (0.0427). El grupo LZDF también muestra una circunferencia significativamente mayor que el grupo LE ($p = 0.0090$). El análisis estadístico muestra que el grupo OZDF tiene un índice de Lee significativamente diferente al resto de los grupos ($F_{(2, 33)} = 92.88$, $p < 0.0001$), específicamente con un aumento respecto de los grupos LZDF ($p < 0.0001$) y LE ($p < 0.0001$). Estos resultados se muestran en la figura 3.

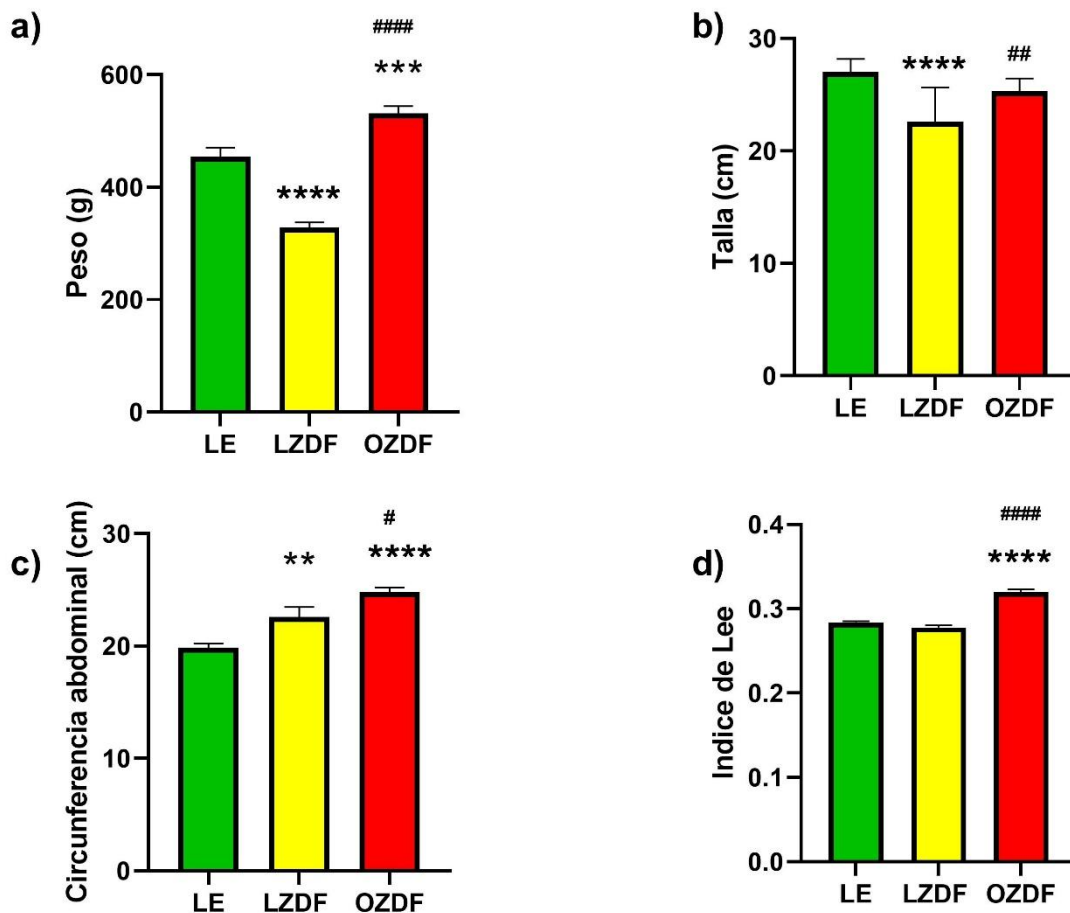


Figura 3. Parámetros zoométricos. Las ratas OZDF presentaron un incremento en todas las variables zoométricas medidas, mientras que las ratas LZD mostraron cambios en el peso, en la longitud y en la circunferencia abdominal. $n = 12$ por grupo; ** $P < 0.01$; **** $P < 0.0001$; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; #### $P < 0.0001$.

Metabolitos en sangre

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de glucosa en plasma entre los grupos experimentales ($F_{(2, 30)} = 6.582$, $p = 0.0043$). El grupo OZDF muestra un incremento respecto del grupo LE ($p = 0.0135$) y del grupo LZDF ($p = 0.0067$). Así mismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de triglicéridos ($F_{(2, 32)} = 14.96$, $p < 0.0001$). Específicamente el grupo OZDF muestra un

incremento respecto del grupo LE ($p < 0.0001$) y del grupo LZDF ($p = 0.0002$). También, observamos diferencias significativas en las concentraciones de colesterol ($F_{(2,31)} = 18.35$, $p < 0.0001$), específicamente el grupo OZDF muestra un incremento respecto del grupo LE ($p < 0.0001$) y del grupo LZDF ($p = 0.0104$), este último, también mostró un incremento significativo respecto del grupo LE ($p = 0.0120$). Los resultados se muestran en la figura 4.

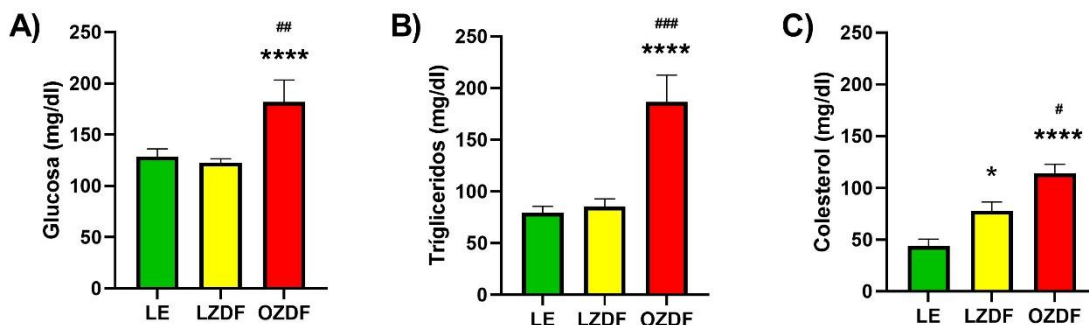


Figura 4. Metabolitos plasmáticos. A) Las ratas OZDF presentaron un incremento en la concentración de glucosa. B) La concentración de triglicéridos es mayor en las ratas OZDF. C) Tanto las ratas LZDF como OZDF mostraron un incremento en la concentración de colesterol, siendo dicha diferencia significativa entre las ratas LZDF/OZDF respecto de las ratas LE y entre las mismas ratas Zucker delgadas y obesas. $n = 12$ por grupo. * $p < 0.05$; **** $p < 0.0001$; # $p < 0.05$; ## $p < 0.001$; ### $p < 0.0001$.

Prueba de las tazas

El resultado de la prueba de las tazas se muestra en la figura 5. No se observaron diferencias significativas en cuanto al tiempo de olfacción entre los grupos experimentales [Interacción: ($F_{(4,45)} = 0.3050$, $p = 0.0873$); Estímulo: ($F_{(2,45)} = 1.826$, $p = 0.1727$); Cepa: ($F_{(2,45)} = 0.5301$, $p = 0.5922$)].

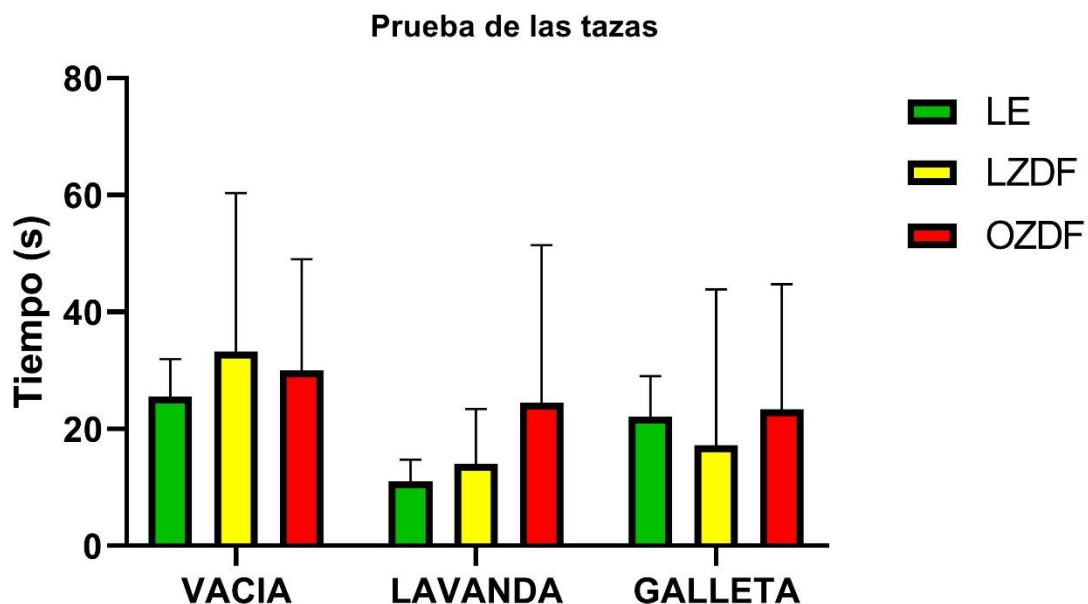


Figura 5. Prueba de las tazas. No se observaron diferencias en el tiempo que invierten los animales de los grupos experimentales para olfatear la taza vacía, la lavanda y la galleta. $n = 12$ por grupo.

Prueba de la galleta escondida

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo para encontrar la galleta ($F_{(2, 21)} = 2.9838$, $p = 0.1246$), específicamente el grupo LZDF muestra una disminución estadísticamente significativa en la latencia para encontrar la galleta respecto del grupo LE ($p = 0.0266$). No se muestran diferencias entre el grupo OZDF y LZDF ($p = 0.2945$) y tampoco se encontraron diferencias significativas entre las ratas OZDF y LE ($p = 0.1846$). Los resultados se muestran en la figura 6.

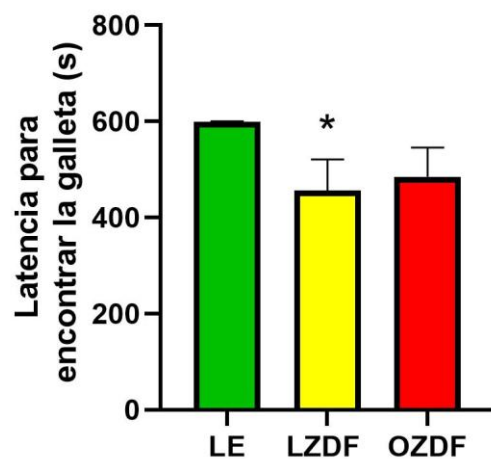


Figura 6. Prueba de la galleta escondida. Las ratas LZDF encontraron en menor tiempo la galleta respecto del grupo LE $n = 12$ por grupo. * $p < 0.05$.

Morfología neuronal

En la figura 7 se pueden observar a la vez la capa de neuronas mitrales y granulares del bulbo olfatorio. Se reconoce que las neuronas mitrales tienen somas grandes y árboles dendríticos poco arborizados, mientras que, las neuronas granulares muestran un soma pequeño y espinas dendríticas.

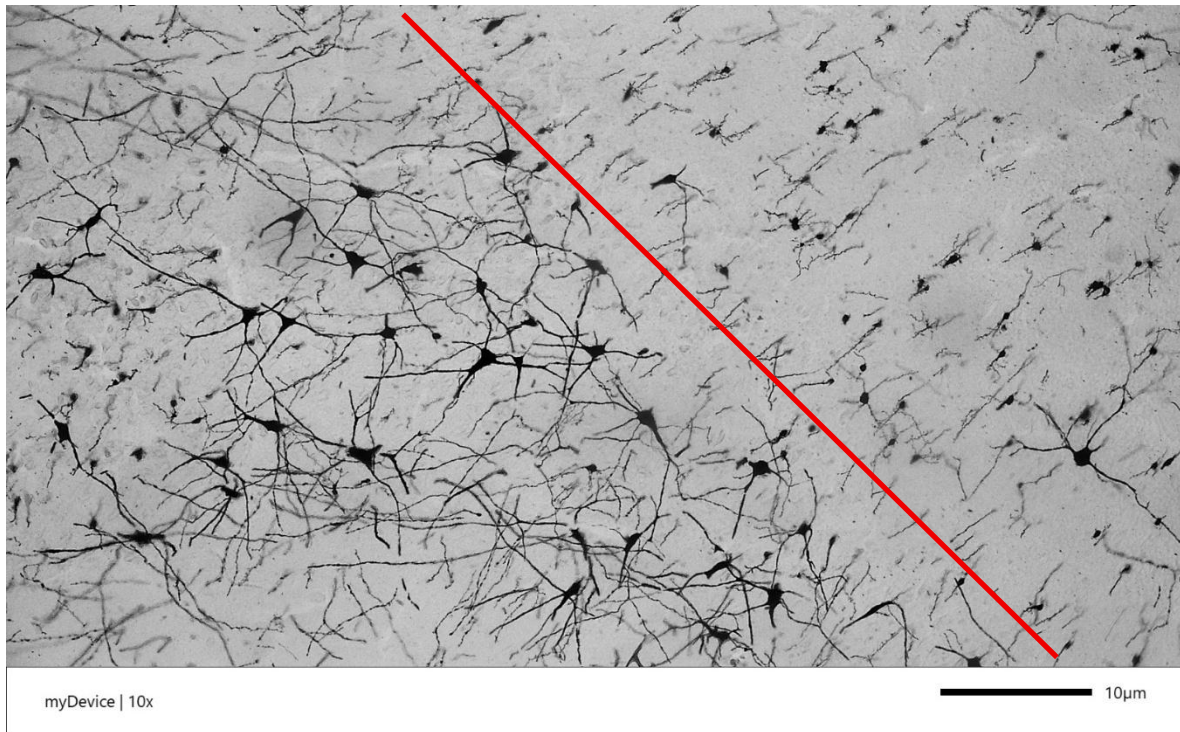
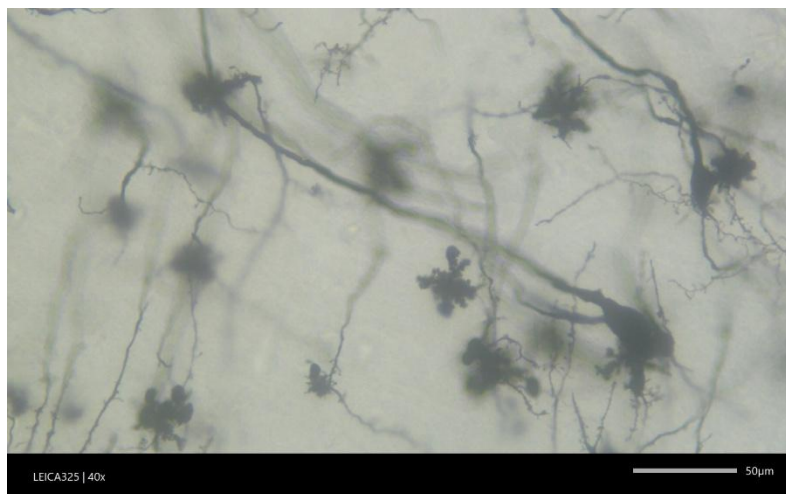


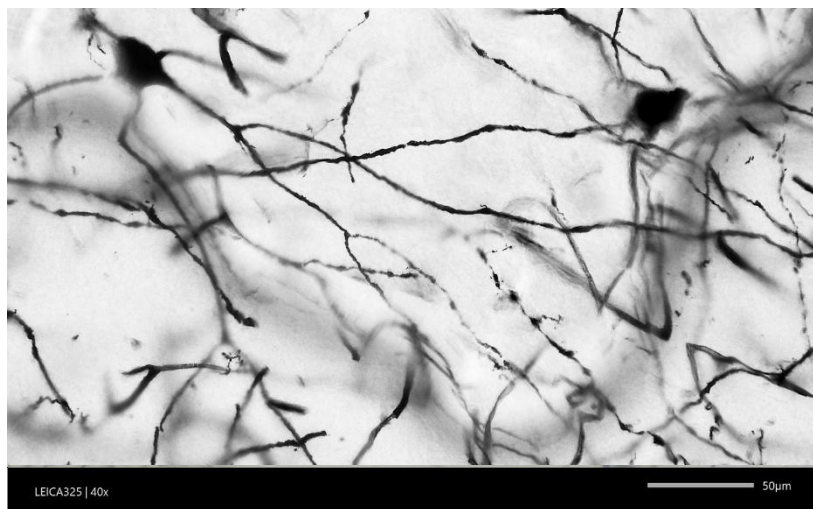
Figura 7. Células del bulbo olfatorio. La línea roja marca el límite de las capas, a la izquierda de la línea roja se observa la capa mitral mientras que a la derecha de la línea roja se observa la capa granular.

En la figura 8 se muestran fotografías de neuronas mitrales representativas de cada grupo experimental.

A)



B)



C)

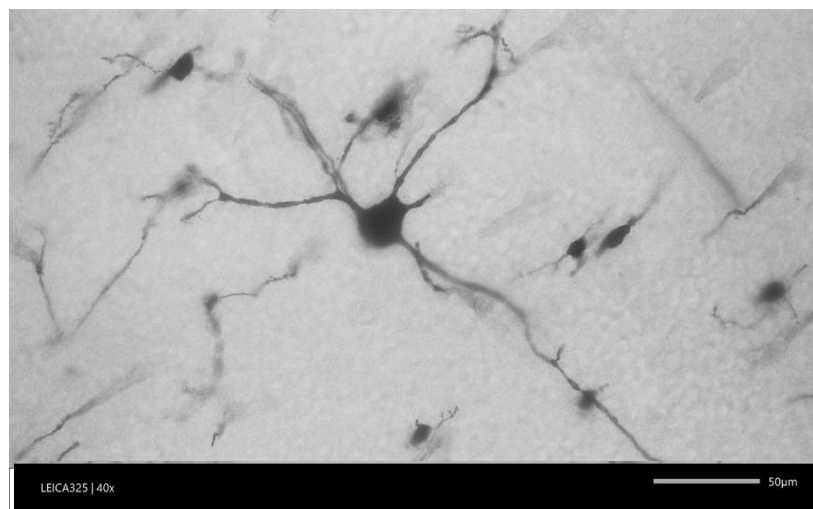


Figura 8. Microfotografías de células mitrales del bulbo olfatorio de las tres cepas de rata incluidas en el presente estudio, A) LE, B) LZDF, C) OZDF (Barra de escala 50 μm)

En la figura 9 se pueden observar fotografías de neuronas granulares del bulbo olfatorio de ratas macho LE, LZDF y OZDF.

A)



B)



C)

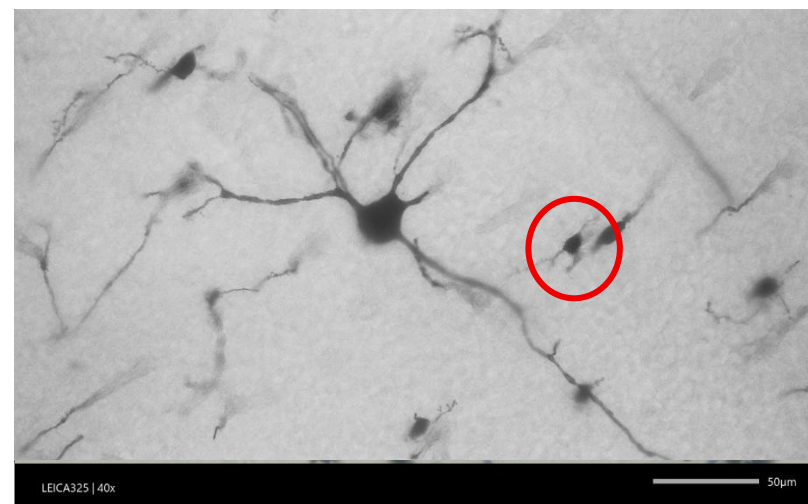


Figura 9. Microfotografía de las células granulares del bulbo olfatorio de las diferentes cepas de rata. A) LE, B) LZDF, C) OZDF, las células se encuentran señaladas dentro del círculo rojo.

Células mitrales del bulbo olfatorio

La arborización dendrítica de las células mitrales muestra una disminución significativa dependiente de los círculos concéntricos ($F_{(43, 660)} = 115.0$, $p < 0.0001$), de la cepa ($F_{(2, 660)} = 65.42$, $p < 0.0001$) y de la interacción entre las variables ($F_{(86, 660)} = 2.064$, $p < 0.0001$). Específicamente, las ratas OZDF muestran una disminución en dicha variable respecto de las ratas LE en el intervalo que va del círculo concéntrico 8 al 27 (Figura 10a). Sin embargo, en cuanto a la longitud dendrítica total de las células mitrales, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre las cepas ($F_{(2, 15)} = 2.234$, $p = 0.1415$). (Figura 10b).

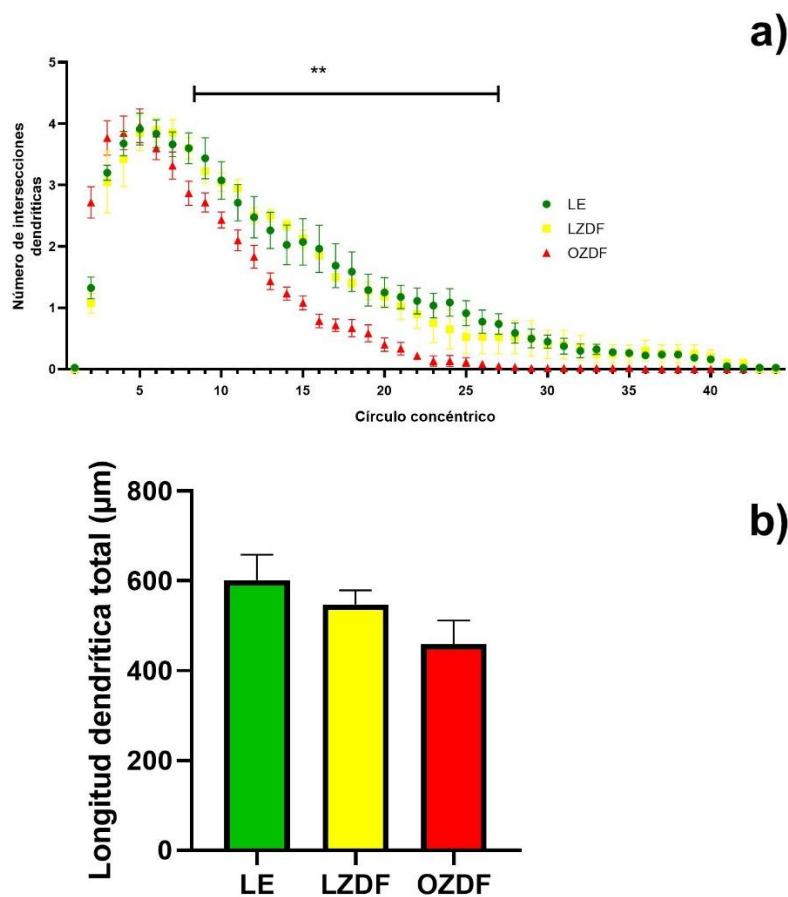


Figura 10. Arborización dendrítica de neuronas mitrales de bulbo olfatorio. a) Se observa un menor número de intersecciones dendríticas por círculo concéntrico de las neuronas de ratas OZDF respecto de las ratas LE. b) La longitud dendrítica total no es diferente entre los grupos experimentales. $n = 6$ por grupo. $**p < 0.01$

Células granulares del bulbo olfatorio

En cuanto a la arborización dendrítica, se encontró un efecto dependiente del círculo concéntrico ($F_{(24, 375)} = 79.80$, $p < 0.0001$), de la cepa ($F_{(2, 375)} = 5.765$, $p = 0.0034$) y de la interacción entre las variables ($F_{(48, 375)} = 1.803$, $p = 0.0014$). Específicamente, se encontró una disminución en las ratas OZDF respecto de las ratas LE en dos intervalos de círculos concéntricos, el primero del círculo 1 al 2 y el segundo del círculo 5 al 7 (Figura 11a). El análisis de la longitud dendrítica total de células granulares no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F_{(2, 15)} = 1.102$, $p = 0.3576$; Figura 11b).

Densidad de espinas dendríticas

La densidad de espinas dendríticas de las neuronas granulares del bulbo olfatorio no muestra diferencias significativas entre los grupos ($F_{(2, 15)} = 1$, $p = 0.0936$; Figura 11c).

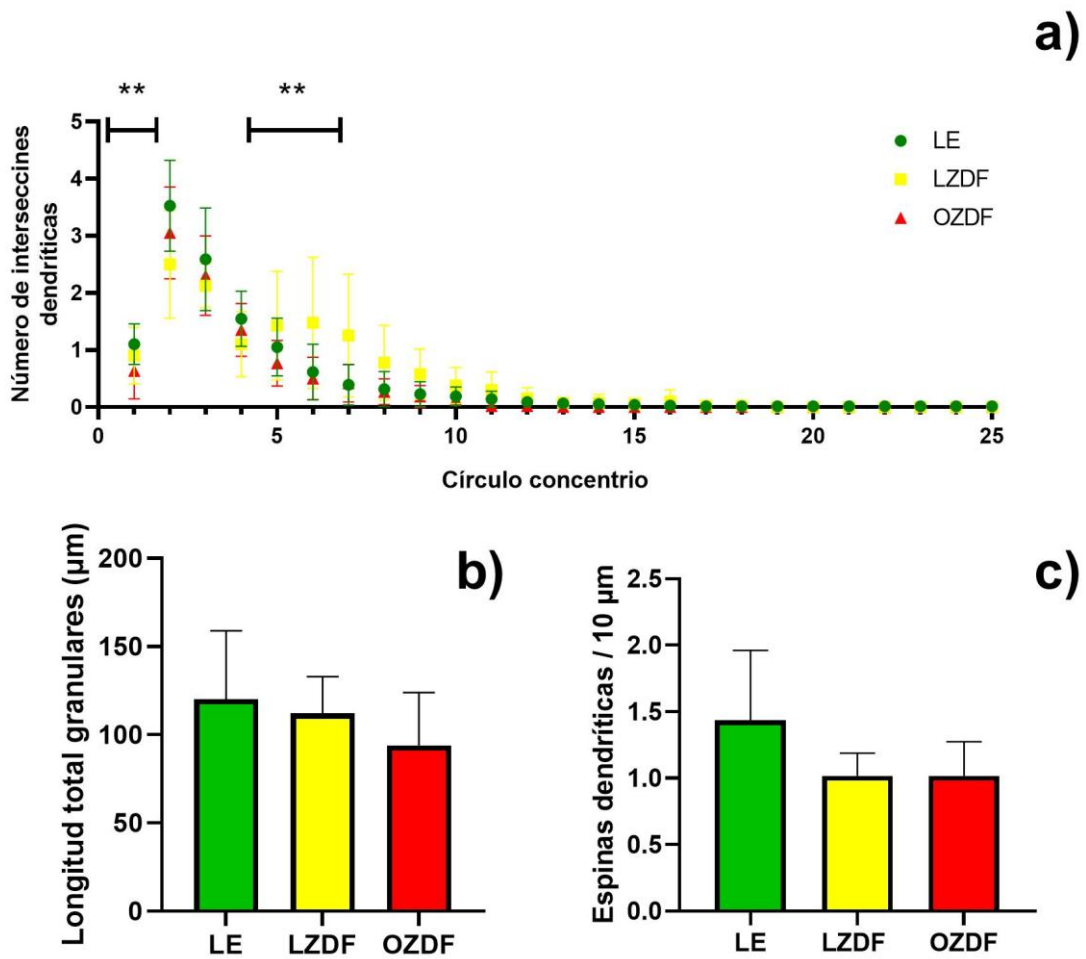


Figura 11. Se muestran los resultados de la arborización dendrítica, longitud dendrítica total y densidad de espinas dendríticas de neuronas granulares de ratas LE, LZDF y OZDF $n = 6$. ** $p < 0.01$.

Discusión

Con el presente estudio se observó que las ratas Zucker delgadas presentan una disminución en el tiempo que invierten en estímulos olfatorios y que las ratas Zucker obesas muestran retracción de los árboles dendríticos de las células mitrales y granulares del bulbo olfatorio.

Conducta de olfacción

Respecto de las pruebas de olfacción, nuestros resultados difieren de los encontrados por Badonnel et al., (2014) quienes demostraron en la prueba de las tazas que las ratas Zucker obesas sometidas a ayuno mostraron una mayor interacción con el alimento contenido en dichos recipientes y una menor latencia para encontrar la galleta escondida. Así mismo, Duchamp et al., (2014) realizó experimentos de detección olfativa con ratas OZDF y controles LZDF y soluciones de isoamilo con concentraciones de 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} y 10^{-11} donde observó mayores índices de detección olfativa en la rata OZDF incluso en la menor concentración y sin pasar por restricción calórica.

En conjunto, los resultados de dichos autores sugieren que las ratas Zucker obesas muestran una mayor capacidad de detectar estímulos olfativos; sin embargo, los resultados del presente estudio demuestran que, en condiciones de no ayuno, son las ratas Zucker delgadas quienes presentan una mejor capacidad olfativa al expresar una baja latencia para encontrar la galleta escondida. Además, observamos una alta variabilidad, ya que del grupo de ratas OZDF solo un tercio de los individuos fue capaz de recuperar la galleta. Dichas diferencias pueden deberse a que decidimos no someter a ayuno a los animales debido a que nuestro objetivo era medir cambios en la conducta olfativa inducidos por la resistencia genética a las señales de saciedad y no por la restricción calórica.

Prud'Homme et al., (2009) demostraron que la leptina, hormona que promueve la saciedad y que la orexina, hormona que promueve el apetito, son capaces de regular la actividad del bulbo olfatorio, debido a que la administración de hormonas anorexigénicas en ratas con ayuno provocó una conducta semejante a saciedad mientras que el efecto de hormonas orexigénicas en ratas sin ayuno, provoca una conducta de búsqueda de alimento.

La presentación de una sustancia palatable es la forma más común de evaluar la motivación; de acuerdo con esto, si un animal participa en la prueba se considera que no experimenta afectaciones en la motivación y si no participa en ella, se concluye que dicho animal presenta anhedonia (Ward, 2015). Sin embargo, existen factores que modulan dichas respuestas (por ejemplo, la saciedad o la hiperactividad natural de los animales) que vuelven difícil evaluar dicha condición, si un animal está saciado difícilmente participará en una prueba basada en un estímulo palatable y si un animal está hiperactivo podría involucrarse más en una prueba sin que necesariamente sea por motivación.

La conducta de hambre se debe a una disminución en la concentración de hormonas anorexigénicas que ocurre en simultáneo con el aumento en la concentración de hormonas orexigénicas, sin estas vías de señalización las sensaciones de hambre y saciedad estarían completamente desreguladas. Las ratas Zucker obesas son hiperfágicas, lo cual ha sido relacionado con la baja o nula actividad de la leptina (Prud'Homme et al., 2009) debida a la mutación del gen del receptor de leptina. Sin embargo, en dichas ratas también se ha observado una disminución en la expresión del gen de la orexina (Cai et al., 2000), por tanto, surge la pregunta ¿Qué otros factores podrían explicar las variaciones en la conducta que experimentan las ratas Zucker obesas?, más allá de los cambios hormonales.

El horario en que se realizaron las pruebas puede ser uno de esos factores que explique la falta de interés de los animales por la comida palatable. Los roedores son animales nocturnos por lo que sus actividades incluyendo la alimentación, se llevan a cabo por la noche. Es por ello por lo que, para facilitar la evaluación de una conducta, se somete a los animales a un ciclo invertido para que sus horarios de actividad coincidan con los horarios de actividades del investigador. En el caso del presente estudio, las pruebas se empezaron a realizar una hora después de iniciar la fase de luz de los roedores, periodo del día en el que los animales duermen. Otro factor que puede influir en el resultado de las pruebas de conducta es el entrenamiento ya que para la prueba de las tazas es usual entrenar a los animales para consumir la galleta, mientras que para la prueba de la galleta escondida además de entrenar a los animales a consumirla también se les da un entrenamiento previo para buscar la galleta. A diferencia de los estudios anteriores (Thanos et al., 2008, Badonnel et al., 2014) nosotros descartamos el entrenamiento para consumir la galleta y realizar la prueba varias veces, pues uno de nuestros objetivos era medir la morfología neuronal y la conducta en su condición basal y un entrenamiento previamente realizado podría generar aprendizaje que a su vez provoca plasticidad, es posible que la falta de interés de los animales por el estímulo de la galleta se deba a una falta de familiarización.

Los resultados demuestran una diferencia significativa en la latencia para encontrar la galleta entre la cepa LZDF respecto a OZDF y LE. Existe una posibilidad de que los individuos expuestos a la prueba fueran heterocigotos por lo que estos cambios en la conducta podrían deberse a la haploinsuficiencia es decir, al haber una copia mutada del receptor de leptina en el heterocigoto se genera una leve resistencia a la leptina, no obstante, no hay evidencia al respecto lo que puede ser considerado en futuros estudios.

Obesidad

Los receptores de leptina están presentes en determinadas poblaciones de neuronas en el hipotálamo y cuando se une a ellos promueve la expresión de la pro-opiomelanocortina (POMC) y reprime la expresión el péptido relacionado a agouti (agRP), este es el principal mecanismo mediante el cual la leptina reprime la conducta de alimentación y promueve el gasto energético, la unión de la leptina a las proteínas JAK2/STAT3 es lo que le permite regular la actividad de POMC y de agRP, en ausencia de las JAK cinasas la leptina es incapaz de regular la actividad de estos dos genes y aparecen comportamientos como la hiperfagia y cambios metabólicos como la reducción en el gasto energético (Park et al., 2014). En la rata OZDF la ausencia de la actividad reguladora de leptina promueve la hiperfagia lo que desencadena la ganancia de peso, a su vez experimentos demuestran que las ratas OZDF desarrollan cuerpos muy grasos aun con restricción calórica lo que se explica debido a que la ausencia de la señal de la leptina provoca una disrupción en la homeostasis del gasto energético. El aumento de peso por la acumulación de grasa (hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo) es inseparable del incremento de la circunferencia abdominal y una puntuación más alta de 0.310 en el índice de Lee se considera obesidad (Utrilla-Ramos et al., 2024), lo que corresponde a los datos observados en el presente estudio.

Un dato interesante observado con nuestros resultados está en relación con una menor talla en el grupo de ratas OZDF. Dicho resultado fue similar a lo observado por Utrilla-Ramos et al., (2024) y relacionada con que la rata OZDF ha sido consistentemente descrita como hipotiroidea (Aleixandre & Miguel et al., 2008). Además, se ha observado una disminución en las concentraciones de la hormona de crecimiento desde la sexta a séptima semana de vida de las ratas, esta disminución sigue reflejando el dimorfismo sexual de las ratas pues las hembras OZDF muestran una menor concentración de la hormona de crecimiento respecto a los machos OZDF. Los efectos de la deficiencia de hormona del crecimiento también se manifiestan en la masa muscular y en el esqueleto, pues las ratas OZDF machos y hembras muestran una menor masa muscular y esquelética (Leidy et al., 1993). La liberación de la hormona del crecimiento desde la glándula pituitaria está regulada por varios factores, en primer lugar, la producen las células conocidas como somatotropos, su liberación es promovida por la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, a su vez

la somatostatina inhibe la liberación de hormona del crecimiento. En las ratas OZDF se había propuesto que una disminución en los somatotropos era la causa de la disminución en la hormona del crecimiento o también se había propuesto la acción de la somatostatina pero finalmente el factor que se encontró determinante fue una estimulación insuficiente de la glándula pituitaria por parte de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (Tannembaum et al., 1990, que a su vez podría deberse a una disminución en la expresión de los genes de dicha hormona (Ahmad et al. 1993).

Glucemia

A la rata Zucker obesa se le ha considerado como hiperglucémica. No obstante, dicha condición no es consistente, debido a que varios grupos de investigación han encontrado que las ratas pueden ser normoglucémicas o hiperglucémicas (Badonnel et al., 2014; Wang et al., 2014). Específicamente, nuestros resultados muestran que la rata macho Zucker obesa de 20 semanas de edad tiene niveles promedio de glucosa plasmática de 181 mg/dl $\pm$ 21.475 y por tanto puede ser considerada como hiperglucémica cuando se compara con las ratas LE y LZDF del presente diseño experimental.

Otro dato interesante está en relación con el tipo de anestésico que se usa para provocar la eutanasia ya que se ha demostrado que la solución de xilazina-ketamina provoca un aumento agudo de dicha molécula durante 20 minutos tras su administración (Saha, 2005) y, por tanto, los niveles de glucosa encontrados pueden no ser los que se correspondan a las condiciones fisiológicas de la rata. Por tanto, en el presente estudio reemplazamos el uso de xilazina-ketamina por pentobarbital sódico y encontramos que las concentraciones de glucosa plasmáticas fueron significativamente más altas en las ratas OZDF respecto de las ratas LZDF y LE. Dicho hallazgo coincide con lo reportado por Trujillo-Hernández et al. (2025) en ratas hembra.

La hiperglicemia es efecto de la resistencia a la insulina la cual va progresando con la edad. Hay evidencia de que las ratas Zucker obesas jóvenes pueden expresar altos niveles de insulina mientras que las ratas adultas muestran, además, hiperglicemia y altos niveles de TNF- α (Rivera et al., 2008). Esta última molécula fosforila al sustrato receptor de insulina IRS-1 lo que disminuye la actividad de la tirosina-cinasa del receptor y con ello induce la resistencia a la insulina del tejido adiposo y de los músculos que a la larga degenera en

hiperglucemia. Además, se expresa con algunos polimorfismos del promotor TNF- α que están ligados a un alto porcentaje de grasa corporal y una reducida sensibilidad a la insulina. Dado que la resistencia a la insulina no se genera de manera espontánea si no que es una respuesta regulada por genes, cabe la posibilidad de que se contribuya a la adecuación y evolutivamente se haya preservado la interacción entre el TNF- α y el receptor ISR-1 (Fernández et al., 1999). De acuerdo con estos autores se propone que la resistencia a la insulina principalmente inducida por el músculo previene el gasto de energía en órganos no vitales y ayuda a proteger al cerebro y al sistema inmune de algún daño.

Dislipidemia

A diferencia de lo que ocurre con la glicemia de las ratas Zucker obesas, se ha descrito consistentemente dislipidemia en dichas ratas por las altas concentraciones de triglicéridos en sangre causadas por la acumulación de lipoproteínas de baja y de alta densidad siendo más comunes estas últimas (Alexiandre & Miguel, 2008). Al respecto, varios estudios han reportado que las ratas macho y hembra Zucker obesas adultas, expresan una alta concentración de triglicéridos séricos (Badonell et al., 2014; Utrilla-Ramos et al., 2024; Trujillo-Hernández, 2025). Nuestros resultados son consistentes con dichos reportes aun cuando hay discrepancias en cuanto a los niveles, ya que en el presente estudio se midieron niveles de $139 \text{ mg/dl} \pm 26.205$, mientras que Agil et al., (2011) encontraron niveles cercanos a 600 mg/dl en ratas macho Zucker obesas de 12 semanas de edad y Rivera et al., (2008) encontraron concentraciones de 267 mg/dl en ratas de 13 semanas de edad. Incluso, cuando los niveles de triglicéridos discrepan entre estudios (por variación individual) se encuentra de manera consistente que la rata Zucker obesa tiene mayores niveles de lípidos en sangre.

El incremento en los lípidos de baja y de muy baja densidad puede ser inducido por la dieta dado que en la luz del intestino se encuentran unas partículas lipídicas conocidas como quilomicrones que transportan los lípidos al torrente sanguíneo, a mayor concentración de grasas consumidas en la dieta habrá por lo tanto mayor absorción. El cuerpo también es capaz de producir sus propios lípidos mediante proteínas sintetizadoras en el hígado (Bisht et al., 2011), la desregulación de este sistema en la rata OZDF también contribuye con la aparición de la dislipidemia, uno de los mecanismos detrás de este aumento en la síntesis, es la hiperactividad en el nervio hepático parasimpático (Bruinstroop et al., 2015).

Colesterolemia

De manera semejante a otros estudios (Utrilla-Ramos et al., 2024; Tomassoni et al., 2020), la concentración de colesterol que encontramos en este estudio para las ratas macho Zucker obesas de 20 semanas fue significativamente más alta (117 ± 8.722 mg/dl) en comparación con los grupos control que se mantuvieron por debajo de los 100 mg/dl (LE 43 ± 6.737 ; LZDF 77 ± 8.695). La leptina juega un rol en la homeostasis de las concentraciones de colesterol sérico, por un lado, provoca la disminución de la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima que a su vez promueve la síntesis de colesterol y por otro lado, aumenta la actividad de la enzima esterol 27-hidroxilasa que promueve el catabolismo del colesterol (VanPattern et al., 2001). En el caso de las ratas Zucker obesas hay diferencias en cuanto a las formas de colesterol encontradas en sangre, por un lado, las ratas hembra presentan gran cantidad de colesterol libre mientras que los machos presentan gran cantidad de ésteres de colesterol lo que implica una diferencia en los procesos enzimáticos a partir del aumento de las concentraciones séricas de colesterol (Lin., 1985).

Morfología neuronal

Algunos estudios a la fecha han demostrado que la rata macho Zucker obesa muestra retracción dendrítica de diferentes neuronas. Por ejemplo, Utrilla-Ramos et al. (2024) demostraron que el árbol basilar de neuronas piramidales de la corteza media prefrontal es significativamente más corto que el de las ratas LE. Este hallazgo se ha observado también en neuronas del núcleo hipotalámico ventromedial de ratas hembra Zucker obesas (Bravo-Duran et al., 2021). En este estudio encontramos que, aunque no hubo diferencias significativas en la longitud dendrítica total ni en la densidad de espinas dendríticas, si hubo una diferencia significativa en la complejidad de los árboles dendríticos de células mitrales y granulares del bulbo olfatorio de la cepa OZDF.

La información de este estudio y anteriores son evidencia de que la leptina es un factor importante que influye en la morfología neuronal, el mecanismo mediante el que influye es la protección contra la citotoxicidad. Dicou et al. (2011) demostraron que la administración de leptina disminuye la citotoxicidad en neuronas corticales de ratón expuestas a ácido iboténico y a muerte celular inducida por NMDA, en el mismo estudio se reporta que al bloquear la señalización intracelular del receptor de leptina, ésta no manifiesta su actividad neuroprotectora. La otra parte del mecanismo neuroprotector de la leptina podría ser su

capacidad de regular la transcripción de otros factores neurotróficos como el *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) ya que se ha demostrado que un tratamiento con leptina incrementa la transcripción de BDNF mientras que modelos experimentales de deficiencia de leptina muestran una disminución en su transcripción (Li et al., 2021). Este es uno de los factores neurotróficos más estudiados y hay evidencia de que induce cambios morfológicos específicamente en neuronas hipocampales, donde es capaz de incrementar la arborización después de 72 horas de exposición (O'Neill, 2017). En el bulbo olfatorio se ha encontrado que la expresión de BDNF es importante para promover la formación de espinas dendríticas en células granulares, también promueve su arborización con un efecto dependiente de la edad (McDole et al., 2015). En células mitrales se ha encontrado la expresión del receptor TrKB tanto en dendritas apicales como secundarias, además de que su activación por medio de BDNF promueve eventos de ramificación (Imamura & Greer, 2009). La relación entre BDNF y la leptina puede deberse a que entre las isoformas del receptor de leptina la forma conocida como OB-Rb contiene en su parte intracelular tres motivos conocidos como box 1, box 2 y box 3, los primeros dos motivos son capaces de unirse a las JAK quinasas y el tercer motivo es capaz de unirse al factor de transcripción STAT (Gorska et al., 2010), como consecuencia de esta relación la resistencia a la leptina provoca una disminución en la transcripción de BDNF que se manifiesta en una disminución de la arborización dendrítica.

Perspectivas evolutivas de la obesidad

Muchas especies en la naturaleza presentan en sus poblaciones de forma consistente, porcentajes altos de grasa corporal y altas concentraciones de metabolitos en sangre relacionados con el procesamiento de las grasas. En el caso de los extensos depósitos de grasa, estos confieren una amplia variedad de capacidades, dependiendo de los organismos, como sobrevivir a la hibernación con una reserva de energía (osos), aislamiento térmico (osos, pingüinos y ballenas), flotabilidad y ecolocalización (ballenas). Estas capacidades por sí solas no explican el éxito ecológico de los organismos pues la evidencia indica que estos organismos también tienen la capacidad de ser excepcionalmente resistentes a la generación de enfermedades vasculares, el estrés oxidativo y la inflamación que promueven las dietas altas en lípidos. A continuación, se presentan algunas de estas capacidades y su base genética, metabólica e inmune. En los tiburones existen sustancias derivadas de su cartílago como el SAIF (*Shark-derived- anti angiogenic factor*) que impide el crecimiento angiogénico impidiendo la progresión de

placas aún con concentraciones altas de metabolitos en sangre como LDL (Tjandrawinata et al., 2025); los organismos que hibernan disminuyen el recuento de células del sistema inmune innato (neutrófilos, eosinófilos, monocitos y leucocitos) lo que no permite respuestas inflamatorias aun en un entorno de abundante grasa corporal (Olsen et al., 2021). Organismos marinos como ballenas y tiburones tienen enzimas que degradan las especies reactivas de oxígeno y promueven la disrupción de la modificación oxidativa de LDL (Tjandrawinata et al., 2025).

El contraste de las consecuencias de tener un cuerpo muy graso entre humanos, roedores y animales de vida silvestre es amplio pues mientras estos animales consiguen el éxito ecológico gracias a este fenotipo, humanos y roedores experimentan una pérdida de adecuación en todos los sentidos, pero esto se debe principalmente a los límites de su capacidad metabólica e inmune. Sin embargo, se debe notar que la diversidad en las respuestas metabólicas no se divide en blanco/negro, hay/no hay, pues la evidencia indica que éstas varían en un gradiente. El ser humano por ejemplo, incluso cuando es delgado tiene la mayor reserva de grasa de los primates, la explicación evolutiva es que esto permite la homeostasis de un cerebro muy demandante energicamente hablando (Cunnane et al., 2003), así que es probable que la capacidad humana de la homeostasis de la grasa esté por encima de algunos de sus parientes primates pero por debajo de la de mamíferos marinos como la ballena y organismos que hibernan como los osos. En cuanto a los efectos de dietas altas en lípidos en el cerebro y la vía olfativa de humanos y ratas hay resultados contradictorios, pues algunos hablan de aumento en la olfacción (Badonnel et al., 2014, Thanos et al., 2008, Thanos et al., 2013) aunque otros hablan de disminución de la capacidad olfativa (Zaghloul et al., 2013). Sin embargo, en organismos de vida silvestre hipotetizamos que por sus adecuaciones metabólicas/inmunes y la relevancia del olfato para el forrajeo y la socialización (que funcionan como una presión de selección), el sistema olfativo está protegido contra los efectos de la dieta rica en lípidos y de los posibles daños a nivel de arborización dendrítica.

Conclusión

La conducta olfativa no se encuentra alterada en la rata OZDF a pesar de que hay una retracción en la arborización dendrítica de células mitrales y células granulares del bulbo olfatorio.

Referencias

Agil, A., Navarro-Alarcón, M., Ruiz, R., Abuhamadah, S., El-Mir, M. Y., & Vázquez, G. F. (2011). **Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats.** *Journal of Pineal Research*, 50(2), 207-212.

Ahmad, I., Finkelstein, J. A., Downs, T. R., & Frohman, L. A. (1993). **Obesity-associated decrease in growth hormone-releasing hormone gene expression: a mechanism for reduced growth hormone mRNA levels in genetically obese Zucker rats.** *Neuroendocrinology*, 58(3), 332-337.

Aimé, P., Palouzier-Paulignan, B., Salem, R., Al Koborssy, D., Garcia, S., Duchamp, C., ... & Julliard, A. K. (2014). **Modulation of olfactory sensitivity and glucose-sensing by the feeding state in obese Zucker rats.** *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 326.

Aleixandre, A., & Miguel, M. (2008). **Ratas Zucker como modelo experimental para el estudio de diferentes enfermedades.** *Endocrinología y Nutrición*, 55(5), 217-222.

Arika, C.M. Kibitz, J.M. Njagi, M.P. Ngugi, (2019) **Anti-obesity effects of dichloromethane leaf extract of Gnidia glauca in high fat diet-induced obese rats,** *Heliyon* 5.

Badonnel, K., Lacroix, M. C., Durieux, D., Monnerie, R., Caillol, M., & Baly, C. (2014). **Rat strains with different metabolic statuses differ in food olfactory-driven behavior.** *Behavioural Brain Research*, 270, 228-239.

Bellisari, A. (2008). **Evolutionary origins of obesity.** *Obesity Reviews*, 9(2), 165-180.

Bensafi, M., Sobel, N., & Khan, R. M. (2007). **Hedonic-specific activity in piriform cortex during odor imagery mimics that during odor perception.** *Journal of Neurophysiology*, 98(6), 3254-3262.

Bisht, A., Madhav, N. S., & Upadhyaya, K. (2012). **An huge updated review on dyslipidemia etiology with various approaches for its treatment.** *Pharmacophore*, 3(5-2012), 244-264.

Bravo-Durán, D. A., Barreda-Guzmán, S. J., Trujillo, H., A., & Silva-Gómez, A. B. (2021). **Obese female Zucker rats (fa/fa) exhibit dendritic retraction in neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus.** *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 113, 101919.

Bruinstroop, E., Eliveld, J., Foppen, E., Busker, S., Ackermans, M. T., Fliers, E., & Kalsbeek, A. (2015). **Hepatic denervation and dyslipidemia in obese Zucker (fa/fa) rats.** *International Journal of Obesity*, 39(11), 1655-1658.

Cai, X. J., Lister, C. A., Buckingham, R. E., Pickavance, L., Wilding, J., Arch, J. R., ... & Williams, G. (2000). **Down-regulation of orexin gene expression by severe obesity in the rats: studies in Zucker fatty and Zucker diabetic fatty rats and effects of rosiglitazone.** *Molecular Brain Research*, 77(1), 131-137.

Dicou, E., Attoub, S., & Gressens, P. (2001). **Neuroprotective effects of leptin in vivo and in vitro.** *Neuroreport*, 12(18), 3947-3951.

Duchamp, C., ... & Julliard, A. K. (2014). **Modulation of olfactory sensitivity and glucose-sensing by the feeding state in obese Zucker rats.** *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 326.

Fernández-Real, J. M., & Ricart, W. (1999). **Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness.** *Diabetologia*, 42(11), 1367-1374.

Foust, S., & Tiefenthaler, B. (2021). **Effects of Lavender Oil on Predator Odor-Induced Anxiety in Rats.** *Impulse (19343361)*, 18(1).

Gibb, R., Kolb, B., 1998. **A method for vibratome sectioning of Golgi-Cox stained whole rat brain.** *Journal of Neuroscience Methods* 79, 1–4.

Gorska, E., Popko, K., Stelmaszczyk-Emmel, A., Ciepiela, O., Kucharska, A., & Wasik, M. (2010). **Leptin receptors.** *European Journal of Medical Research*, 15(Suppl 2), 50.

Guarneros, M., Martínez-Gómez, M., & Arteaga, L. (2020). **Alteraciones del olfato en la obesidad.** *TIP. Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 23.

Imamura, F., & Greer, C. A. (2009). **Dendritic branching of olfactory bulb mitral and tufted cells: regulation by TrkB.** *PLoS One*, 4(8), e6729.

Julliard, A. K., Chaput, M. A., Apfelbaum, A., Aimé, P., Mahfouz, M., & Duchamp-Viret, P. (2007). **Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation.** *Behavioural Brain Research*, 183(2), 123-129.

Kermen, F., Mandaïron, N., & Chalençon, L. (2021). **Odor hedonics coding in the vertebrate olfactory bulb.** *Cell and Tissue Research*, 383, 485-493.

Kilkenny, W.J. Browne, I.C. Cuthill, M. Emerson, D.G. Altman, **Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research**, PLoS Biol. 8 (2010) e1000412, 10.1371/journal.pbio.1000412.

Leidy, Jr, J. W., Romano, T. M., & Millard, W. J. (1993). **Developmental and sex-related changes of the growth hormone axis in lean and obese Zucker rats.** *Neuroendocrinology*, 57(2), 213-223.

Li, C., Meng, F., Lei, Y., Liu, J., Liu, J., Zhang, J., ... & Lu, X. Y. (2021). **Leptin regulates exon-specific transcription of the Bdnf gene via epigenetic modifications mediated by an AKT/p300 HAT cascade.** *Molecular Psychiatry*, 26(8), 3701-3722.

Lin, R. C. (1985). **Serum cholesterol, lecithin-cholesterol acyltransferase, and hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase activities of lean and obese Zucker rats.** *Metabolism*, 34(1), 19-24.

Lodovichi, C. (2021). **Topographic organization in the olfactory bulb.** *Cell and Tissue Research*, 383(1), 457-472.

McDole, B., Isgor, C., Pare, C., & Guthrie, K. (2015). **BDNF over-expression increases olfactory bulb granule cell dendritic spine density in vivo.** *Neuroscience*, 304, 146-160.

Murata, K. (2020). **Hypothetical roles of the olfactory tubercle in odor-guided eating behavior.** *Frontiers in Neural Circuits*, 14, 577880.

Nagayama, S., Homma, R., & Imamura, F. (2014). **Neuronal organization of olfactory bulb circuits.** *Frontiers in neural circuits*, 8, 98.

O'Neill, K. M. (2017). **The role of brain-derived neurotrophic factor in the regulation of dendritic arbor morphology, neuronal network activity, and neuroprotection** (Doctoral dissertation, Rutgers University-Graduate School-New Brunswick), Germany.

Olsen, L., Thum, E., & Rohner, N. (2021). **Lipid metabolism in adaptation to extreme nutritional challenges.** *Developmental Cell*, 56(10), 1417-1429.

- Park, H. K., & Ahima, R. S. (2014). **Leptin signaling**. *F1000prime reports*, 6, 73.
- Price, J. L., & Powell, T. P. S. (1970). **The mitral and short axon cells of the olfactory bulb**. *Journal of Cell Science*, 7(3), 631-651.
- Prud'Homme, M. J., Lacroix, M. C., Badonnel, K., Gougis, S., Baly, C., Salesse, R., & Caillol, M. (2009). **Nutritional status modulates behavioural and olfactory bulb Fos responses to isoamyl acetate or food odour in rats: roles of orexins and leptin**. *Neuroscience*, 162(4), 1287-1298.
- Raut, S. K., & Bandawane, D. (2018). **A systematic review on animal models of metabolic syndrome**. *International Journal Of Pharma Research and Health Sciences*, 6(1), 2089-2098.
- Rivera, L., Morón, R., Sánchez, M., Zarzuelo, A., & Galisteo, M. (2008). **Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats**. *Obesity*, 16(9), 2081-2087.
- Rohde, K., Schamarek, I., & Blüher, M. (2020). **Consequences of obesity on the sense of taste: taste buds as treatment targets?** *Diabetes & Metabolism Journal*, 44(4), 509-528.
- Rolls, E. T. (2005). **Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake**. *Physiology & behavior*, 85(1), 45-56.
- Saha, J. K., Xia, J., Grondin, J. M., Engle, S. K., & Jakubowski, J. A. (2005). **Acute hyperglycemia induced by ketamine/xylazine anesthesia in rats: mechanisms and implications for preclinical models**. *Experimental Biology and Medicine*, 230(10), 777-784.
- Sellayah, D., Cagampang, F. R., & Cox, R. D. (2014). **On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis**. *Endocrinology*, 155(5), 1573-1588.
- Shepherd, G. M., Chen, W. R., Willhite, D., Migliore, M., & Greer, C. A. (2007). **The olfactory granule cell: from classical enigma to central role in olfactory processing**. *Brain Research Reviews*, 55(2), 373-382.

Sholl, D.A., 1953. **Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat.** *Journal of Anatomy* 87, 387–406.

Stenwall, A., Uggla, A. L., Weibust, D., Fahlström, M., Ryttefors, M., & Latini, F. (2025). **The Bulb, the Brain and the Being: New Insights into Olfactory System Anatomy, Organization and Connectivity.** *Brain Sciences*, 15(4), 368.

Tannenbaum, G. S., Lapointe, M., Gurd, W., & Finkelstein, J. A. (1990). **Mechanisms of impaired growth hormone secretion in genetically obese Zucker rats: roles of growth hormone-releasing factor and somatostatin.** *Endocrinology*, 127(6), 3087-3095.

Thanos, P. K., Michaelides, M., Gispert, J. D., Pascau, J., Soto-Montenegro, M. L., Desco, M., ... & Volkow, N. D. (2008). **Differences in response to food stimuli in a rat model of obesity: in-vivo assessment of brain glucose metabolism.** *International Journal of Obesity*, 32(7), 1171-1179.

Thanos, P. K., Robison, L. S., Robinson, J. K., Michaelides, M., Wang, G. J., & Volkow, N. D. (2013). **Obese rats with deficient leptin signaling exhibit heightened sensitivity to olfactory food cues.** *Synapse*, 67(4), 171-178.

Timofeeva, E., & Richard, D. (2001). **Activation of the central nervous system in obese Zucker rats during food deprivation.** *Journal of Comparative Neurology*, 441(1), 71-89.

Tjandrawinata, R. R., Vencio, I. C. C., Nugroho, A. B. M., Hartanto, J., Widjanarko, N. D., & Nurkolis, F. (2025). **Guardians of the sea: molecular and biochemical adaptations in sharks and whales for atherosclerosis resistance and their potential in human cardioprotection.** *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 17(1), 293.

Tomassoni, D., Martinelli, I., Moruzzi, M., Micioni Di Bonaventura, M. V., Cifani, C., Amenta, F., & Tayebati, S. K. (2020). **Obesity and age-related changes in the brain of the Zucker Lepr fa/fa rats.** *Nutrients*, 12(5), 1356.

Tsuji, T., Tanaka, S., Bakhshishayan, S., Kogo, M., & Yamamoto, T. (2018). **Olfactory stimulation modulates the blood glucose level in rats.** *International Journal of Medical Sciences*, 15(3), 269.

Trujillo-Hernández, A., Castelán, F., & Xochitemol-Nava, M. (2025). **Obesity, ovarian GLUT4 expression, and reproductive dysfunction: Insights from Zucker fatty rat.** *Reproductive Biology*, 25(2), 101025.

Utrilla-Ramos, V. A., Mendoza-Valero, M. D., Robles-Soto, R., Domínguez-Juárez, L., Ojeda-Nani, V., Sandoval-Romero, M. C., & Silva-Gómez, A. B. (2024). **Obese male zucker rats show basilar dendritic retraction in the medial prefrontal cortex.** *Heliyon*, 10(22) e40210.

VanPatten, S., Ranginani, N., Shefer, S., Nguyen, L. B., Rossetti, L., & Cohen, D. E. (2001). **Impaired biliary lipid secretion in obese Zucker rats: leptin promotes hepatic cholesterol clearance.** *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281(2), G393-G404.

Wang, X., DuBois, D. C., Sukumaran, S., Ayyar, V., Jusko, W. J., & Almon, R. R. (2014). **Variability in Zucker diabetic fatty rats: differences in disease progression in hyperglycemic and normoglycemic animals.** *Diabetes, metabolic syndrome and obesity*, 7, 531-541.

Ward, R. D. (2015). **Methods for dissecting motivation and related psychological processes in rodents.** *Behavioral Neuroscience of Motivation*, 27, 451-470.

Yang, M., & Crawley, J. N. (2009). **Simple behavioral assessment of mouse olfaction.** *Current Protocols in Neuroscience*, 48(1), 8-24.

Zhang, Y. J., Lee, J. Y., & Igarashi, K. M. (2024). **Circuit dynamics of the olfactory pathway during olfactory learning.** *Frontiers in Neural Circuits*, 18, 1437575.

Zucker, L.M.; Zucker, T.F. **Fatty, a new mutation in the rat.** *J. Hered.* 1961, 52, 275–278.

Zaghloul, H., Pallayova, M., Al-Nuaimi, O., Hovis, K. R., & Taheri, S. (2018). **Association between diabetes mellitus and olfactory dysfunction: current perspectives and future directions.** *Diabetic Medicine*, 35(1), 41-52.