



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE VETERINARIA
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y PRODUCCIÓN ANIMAL

***Definición morfológica del epitelio sensorial olfativo en
los mamíferos***

Trabajo presentado para aspirar al Grado de Doctor por la USC

William Arthur Barrios Santos

Lugo, septiembre de 2014

Ignacio Salazar Beloqui, catedrático de universidad, y Pablo Sánchez Quinteiro, profesor titular de universidad, ambos con destino en la Facultad de Veterinaria de Lugo, departamento de Anatomía y Producción Animal, sección de Anatomía y Embriología,

INFORMAN:

que el trabajo titulado “Definición morfológica del epitelio sensorial olfativo en los mamíferos”, presentado por William Arthur Barrios Santos como memoria de tesis para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela, ha sido realizado bajo nuestra dirección,

que el mencionado trabajo se considera idóneo para ser presentado, de acuerdo con el artículo 41 del Reglamento de Estudios de Doctorado, en la modalidad de “compendio de artículos”,

que está en conocimiento de los coautores, tanto doctores como no doctores, participantes en los artículos, que ninguno de los trabajos reunidos en esta tesis serán presentados por ninguno de ellos en otra tesis, lo que firmamos bajo nuestra responsabilidad.

Revisado el manuscrito damos el visto bueno para que se proceda a la lectura y defensa del mismo.

Lugo, septiembre de 2014

Fdo. Ignacio Salazar

Fdo. Pablo Sánchez-Quinteiro

AGRADECIMIENTOS



A toda mi familia por el apoyo incesante durante este largo periodo lejos de casa, sin su amor y cariño este trabajo no hubiera sido posible.

Al profesor Ignacio Salazar Beloqui por su amistad, su ayuda constante y la oportunidad brindada para realizar este estudio.

Al profesor Pablo Sánchez Quinteiro por su paciencia, amistad y orientación durante este periodo de trabajo.

A Suso por su amabilidad y apoyo durante el trabajo de disección.

A los profesores del departamento de Anatomía y Producción Animal por su gran cordialidad y hospitalidad durante estos cuatro años de estudio.

A los amigos por el aliento constante y por todos los grandiosos momentos vividos.

Al Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación –Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (MAEC-AECID)– por la beca concedida, la cual me permitió realizar los estudios de Máster y Doctorado en la Universidad de Santiago de Compostela.

ABREVIATURAS



Significado de las abreviaturas utilizadas en el manuscrito

BO, bulbo olfativo

BOA, bulbo olfativo accesorio

BOP, bulbo olfativo principal

EHu, especie humana

ESOf, epitelio sensorial olfativo

ESp, epitelio sensorial principal

ESvn, epitelio sensorial vomeronasal

GG, ganglio de Grüneberg

JCR, Journal Citation Reports

Nof, nervios olfativos

Nvs, nervios vomeronasales

OECs, olfactory ensheathing cells

OMP, olfactory marker protein

OScl, órganos de los sentidos clásicos

OSp, órgano septal

OVN, órgano vomeronasal

RSs, receptores sensoriales

SGt, sentido del gusto

SNC, sistema nervioso central

SOd, sentido del oído

SOf, sentido del olfato/sistema olfativo

SOP, sistema olfativo principal

SsOf, subsistemas olfativos

STc, sentido del tacto

SVN, sistema vomeronasal

SVs, sentido de la vista



ÍNDICE



1. Introducción	1
1.1. El sentido del olfato: similitudes y diferencias con otros órganos de los sentidos. Consecuencias	4
1.2. El sentido del olfato en mamíferos. El sentido del olfato del ratón como modelo universal	7
1.3. Diversidad del sentido del olfato en los mamíferos	16
2. Objetivos	23
3. Publicaciones	26
3.1. Anatomy, histochemistry and immunohistochemistry of the olfactory subsystems in mice	28
3.2. Dog and mouse: Towards a balanced view of the mammalian olfactory system	29
3.3. The nasal cavity of the sheep and its olfactory sensory epithelium	30
4. Discusión	31
5. Conclusiones	37
6. Bibliografía	40

1. INTRODUCCIÓN



El boletín oficial del estado número 35, de fecha 10 de febrero de 2011, publicó el decreto 99/2011 por el que se regulan en la actualidad las enseñanzas oficiales de doctorado. Textualmente en tal decreto se anota que “tiene por objeto regular la organización de los estudios de doctorado correspondientes al tercer ciclo de las enseñanzas universitarias oficiales conducentes a la obtención del Título de Doctor o Doctora, que tendrá carácter oficial y validez en todo el territorio nacional”. A pesar de que el mencionado decreto consta de dieciséis artículos, tres disposiciones adicionales, dos disposiciones transitorias, una disposición derogatoria, cuatro disposiciones finales y dos anexos, el desarrollo final y específico de la normativa que regula los estudios de doctorado es competencia exclusiva de las universidades. En ese sentido se indica que las universidades establecerán requisitos y criterios propios según lo previsto en sus estatutos, en la normativa de la Comunidad Autónoma correspondiente y, desde luego, en el decreto 99/2011.

De acuerdo con lo anterior, el Consejo de Gobierno de la Universidad de Santiago de Compostela, en su sesión del 25 de junio de 2012, aprobó remitir a la autoridad correspondiente la resolución de 10 de agosto de 2012 que desarrolla el Reglamento de los Estudios de Doctorado de la Universidad de Santiago de Compostela, publicado por el diario oficial de Galicia número 164, de fecha 29 de agosto de 2012. En el artículo 41 de la citada disposición se regula todo lo relativo a las “Tesis por compendio de artículos de investigación”, modalidad que oficialmente constituye una novedad en España. Con independencia de una serie de normas administrativas irrelevantes para el presente contexto, en el artículo citado se establece que las tesis de esta modalidad deben incluir un mínimo de tres artículos de investigación, publicados o con aceptación definitiva para su publicación, realizados durante el período de tutela académica del doctorando. Los artículos deben estar publicados en revistas indexadas en el listado del ámbito correspondiente del *Journal Citation Reports* (JCR). Asimismo se indica con claridad que este tipo de tesis deben constar de una introducción, que específicamente contendrá una justificación razonada de la unidad y coherencia temática y metodológica de la tesis; los objetivos que se proponen; una discusión general que dote de coherencia y unidad a los diferentes trabajos; las conclusiones; y una bibliografía común.

Como quiera que esta tesis doctoral es de la modalidad de compendio de artículos de investigación, se incluyen tres trabajos realizados en los cursos académicos 2011-12; 2012-13 y 2013-14 y publicados en el año 2014, y la temática de la presente memoria se ajustará a lo establecido, tal y como se recoge sumariamente en el índice incluido previamente. No obstante, se entiende que las publicaciones que se aportan son suficientemente demostrativas del trabajo realizado, ya que –como es preceptivo en revistas del JCR– en cada una de ellas en los apartados de introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas, se determina el estudio llevado a cabo.



El sentido del olfato: similitudes y diferencias con otros órganos de los sentidos. Consecuencias

Por medio de los órganos de los sentidos el mundo animal se comunica con el entorno que le rodea y también, a través de ellos, los animales reciben información de lo que ocurre en su propio medio interno. Sin embargo, con la finalidad primordial de evitar confusionismos, en este texto la alusión que se hace a los órganos de los sentidos se refiere exclusivamente a los órganos de los sentidos clásicos (OScl), es decir a la vista, el oído, el olfato, el gusto y el tacto, conocidos históricamente como los órganos de los sentidos clásicos de Aristóteles.

La presencia de receptores sensoriales (RSs) distribuidos por distintos territorios de la topografía anatómica animal es un primer rasgo común para el conjunto de los OScl. Esos RSs son los responsables de captar una señal procedente del exterior, que inmediatamente es convertida en una señal eléctrica —el apasionante fenómeno de la transducción— lo cual representa otra coincidencia de los OScl. De acuerdo con una secuencia lógica de acontecimientos, a continuación la información capturada y transformada es transportada al sistema nervioso central (SNC), lugar en el cual la información recibida es convenientemente procesada; al igual que en los casos anteriores, el transporte y el procesamiento de la información se enmarca en el capítulo de las similitudes. Por último, formando también parte de ese apartado está el resultado final del procesamiento, que es una respuesta; la respuesta puede ser inmediata o retardada dependiendo de que exista una reacción directa y manifiesta del animal o de si la información, una vez procesada, queda almacenada a manera de memoria.

Lógicamente las diferencias entre los OScl afectan a todas y cada una de las fases comentadas con anterioridad pero esas diferencias vienen condicionadas por la naturaleza de la información recibida. Así, el sentido del olfato (SO_f) está especializado en captar un determinado tipo de información química, tanto volátil como no volátil; el sentido del gusto (SG_t) también está asociado a la recepción de señales químicas, aunque de características diferentes. Por el contrario el sentido de la vista (SV_s) capta una información luminosa, mientras que el sentido del oído (SO_d) y el sentido del tacto (ST_c) identifican una información mecánica. Otra diferencia señalada entre los OScl concierne a las características

que definen a los RSs, ya que estos pueden ser primarios –cuando se localizan en puntos de la propia terminación neuronal– como ocurre con los receptores olfativos y táctiles, o secundarios –células de naturaleza sensorial especial actúan como intermediarias entre el receptor propiamente dicho y la terminación nerviosa– como es el caso de los receptores visuales, auditivos y gustativos. Obviamente, tanto la localización de los RSs como la topografía del SNC a la que se transporta la información son distintas; una consecuencia importante derivada de la localización de los receptores del SOF es el grado de exposición de los mismos y, por lo tanto, su vulnerabilidad.

Una cuestión que llama la atención de los especialistas en el estudio del SOF es la asombrosa capacidad que tiene para manejar un número tan enorme de distintas moléculas olorosas (Mori & Yoshihara, 1995; Wilson & Mainen, 2006), aunque no es posible hacer estimaciones fiables sobre ese número ni tampoco sobre la cantidad de ellas que son capaces de detectar las distintas especies animales (Imai et al., 2010); la citada peculiaridad del SOF pone de manifiesto la diversidad que es propia del mismo (ver más adelante). Tanto las características morfológicas como funcionales del sistema de referencia hacen de él que con frecuencia se tome como un extraordinario modelo para el estudio de la formación de circuitos neuronales en los mamíferos (Shepherd, 1972; 1977; 1979; 1985; Mori, 1987; Mori & Sakano, 2011) (ver más adelante).

Sin embargo, puede que la diferencia más sobresaliente del SOF con respecto a los otros OScl venga dada por la capacidad de regeneración de las neuronas olfativas, únicas células nerviosas que poseen esa cualidad suficientemente contrastada (Cajal SR, 1928; Moulton & Fink, 1972; Graziadei, 1977; Graziadei & Monti-Graziadei, 1978a, 1978b; 1979; Wilson & Raisman, 1980; Calof & Chikaraishi, 1989; Calof et al., 2002; Franssen et al., 2007), lo que confiere al estudio del SOF una singularidad relevante. En efecto, diversos laboratorios en el mundo están utilizando con fines experimentales células nerviosas olfativas -las denominadas en la terminología sajona como *olfactory ensheathing cells* (OECs)- para reparar daños en el SNC de los mamíferos (Raisman, 1985; Ramón-Cueto & Nieto-Sampedro, 1994; Li et al., 1997; Imaizumi et al., 1998; Ramón-Cueto et al., 1998, 2000; Iwatsuki et al., 2008), lógicamente con la intención final de poder aplicar tratamientos similares a la especie humana (EHu). De lo que se trata en esencia es de conseguir un procedimiento óptimo para aislar,

cultivar y trasplantar ese tipo celular (Ramón-Cueto & Avila, 1998; Jani & Raisman, 2004; Shyu et al., 2008; Higginson et al., 2011; Honoré et al., 2012; Novikova et al., 2011; Kachramanoglou et al., 2013). Recientemente se ha publicado un interesante trabajo sobre el particular en el que se han evaluado los efectos de trasplantar células olfativas de la mucosa que recubre el seno frontal a la médula espinal de una población de perros con lesiones de esa parte del SNC con resultados, al parecer, esperanzadores (Granger et al., 2012). En medicina humana, como es lógico, todavía existen problemas de envergadura que deben ser resueltos (Mackay-Sim & St John, 2011) aunque ya se han realizado ensayos clínicos reales (Tabakow et al., 2013; Rao et al., 2014). Las posibilidades aplicativas que se asigna a las OECs es, lógicamente un tema al que se le está prestando mucha atención y es motivo de una extensa literatura no exenta de controversia (Franklin & Barnett, 1997, 2000; Raisman, 2001; Barnett & Riddell, 2004; Lindsay et al., 2010; King-Robson, 2011; Radtke & Kocsis, 2012; Lamond & Barnett, 2013; Chou et al., 2014; Granger et al., 2014; Roet & Verhaagen, 2014).

Es interesante señalar que las OECs se encuentran localizadas en la mucosa olfativa, en los nervios olfativos y en la capa nerviosa del bulbo olfativo (BO). Aquellas que están en la mucosa olfativa se distribuyen por la lámina propia de la misma y son más numerosas en las regiones de esa mucosa en donde el epitelio sensorial olfativo (ESOf) tiene un mayor desarrollo, es decir donde el epitelio presenta un número de estratos celulares más alto (observaciones no publicadas). La relación por tanto de las OECs con el epitelio asociado a la mucosa olfativa que tapiza la cavidad nasal y su contenido es incuestionable.

El sentido del olfato en mamíferos. El sentido del olfato del ratón como modelo universal

En el conjunto de las ciencias biomédicas la inmensa mayoría de los trabajos experimentales que se programan y realizan tienen como finalidad primordial el tratar de comprender más y mejor a la EHu para, de esta manera, procurar una mejora en la calidad de nuestras vidas, a la vez que un conocimiento mayor en la prevención y tratamiento de las enfermedades, es decir mejorar nuestro bienestar y nuestra salud. En consecuencia, sería deseable que los modelos animales que se emplean en esa clase de estudios cumplieren con una serie de condiciones. En el año 1995 Kenneth Paigen, que fue director del “*The Jackson Laboratory*” en Ann Arbor, escribió sobre el particular un clarificador artículo que goza de plena vigencia en la actualidad (Paigen, 1995). En la citada publicación se considera que hay ciertas condiciones para que un modelo animal tenga validez absoluta para nosotros mismos: preservación evolutiva en el sentido de que su fisiología, genética y metabolismo sean próximos a los de la EHu; ser un modelo que permita un manejo experimental de los animales sencillo y eficaz; y que el mantenimiento de las colonias animales sea barato. A esos requisitos se podrían añadir algunos otros pero el que los animales del modelo elegido sean de ciclo reproductor corto sería otro requerimiento razonable. El autor es concluyente en cuanto a que el ratón se ha convertido en el modelo experimental más apropiado del que se dispone en investigación con mamíferos. Además de cumplir todas las condiciones anteriores, las posibilidades de manipular genéticamente el ratón excede a los de cualquier otro eucariota (Paigen, 1995). Esa última condición está facilitando, desde que se logró secuenciar el genoma del ratón (Waterston et al., 2002), la creación de numerosas líneas de animales transgénicos (Austin et al., 2004), tecnología sobre la que existe abundante información (ver por ejemplo: <https://www.mousephenotype.org/>), con la que se están consiguiendo logros impensables hace unos años.

Si bien es cierto que para estudiar cada sistema biológico existiría en principio un modelo animal más adecuado que otro la unanimidad es absoluta en cuanto a que el ratón es un modelo animal ideal para escudriñar el SOF, no solo porque es un animal macrosmático con un sentido del olfato extraordinariamente fino sino porque es el mamífero del que se pueden crear más estirpes transgénicas. Esa última particularidad se ha convertido prácticamente en una exigencia del trabajo experimental en los tiempos actuales que se hace evidente en

estudios sobre el olfato, sobre todo a partir de la publicación de Buck y Axel sobre los fundamentos genéticos del SOF (Buck & Axel, 1991). El conocimiento, divulgación y posterior aplicación del trabajo citado ha sido determinante para comprender principios inaccesibles hasta entonces relativos al SOF por lo que se han tenido que modificar ciertas parcelas del concepto del sentido de referencia (ver Axel, 2005; Buck, 2005). La transcendencia de tal publicación queda patente en el hecho de que los descubrimientos que contiene fueron reconocidos como merecedores de recibir el galardón del Premio Nobel de Medicina en 2004.

Morfológicamente el SOF está integrado por tres grandes áreas comunicadas entre sí por nervios, vías y/o tractos: el área de recepción de estímulos químicos olorosos, la primera estación de relevo, y el área donde definitivamente se procesa la información recibida, que se corresponden respectivamente con el ESOF, el BO y diversos territorios del telencéfalo, prioritariamente la amígdala y la corteza piriforme (Cajal, 1899-1904).

La mucosa que tapiza las paredes y el contenido de la cavidad nasal no es homogénea ya que en ella se diferencian dos partes distintas según sea la naturaleza del epitelio, o bien zona olfativa o bien zona respiratoria, dependiendo de si en el epitelio de esa mucosa existen receptores sensoriales o no. Históricamente se ha considerado que la localización del ESOF quedaba restringida a la parte posterior de la cavidad nasal, tanto en la mucosa que recubre sus paredes como en la que forra los cornetes, y que en su constitución intervenía una población celular diferente representada por células basales, neuronas y células de sostén (Graziadei, 1971, 1977), que dotaban a los estratos correspondientes de un espesor variable según las zonas. Esa concepción histórica y clásica cambiaría con el paso del tiempo en base inicialmente a aportaciones puramente morfológicas y muy básicas. En efecto, se concede al anatomista danés Ludwig Jacobson el mérito de haber descubierto y descrito por primera vez un pequeño órgano situado en el suelo de la cavidad nasal, a uno y otro lado de la línea media próximo al hueso vómer (Jacobson, 1813), primero conocido con el nombre de su descubridor y más tarde popularizado con la denominación de órgano vomeronasal (OVN) (Zancanaro, 2014). Otros estudios anatómicos que han contribuido a cambiar la concepción simplista de la configuración general del ESOF fueron los llevados a cabo por Rodolfo Masera y Hans Grüneberg, responsables de estudiar y describir con detalle el órgano de Masera u órgano

septal (OSp) (Rodolfo-Masera, 1943) y el ganglio de Grüneberg (GG) (Grüneberg, 1973) respectivamente (ver figura 1). Se tardó algún tiempo, sin embargo, hasta que se pudo demostrar el carácter sensorial olfativo de cada una de las estructuras recién citadas.

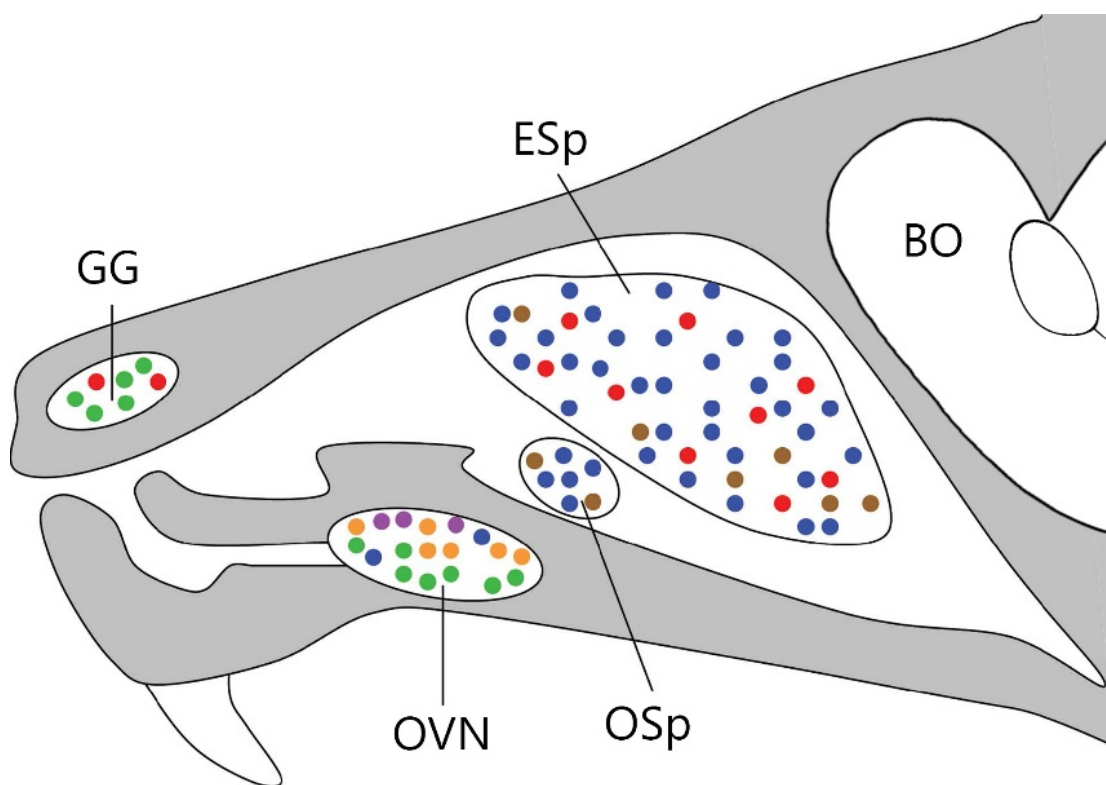


Figura 1. Representación esquemática del interior de la cavidad nasal y parte anterior de la cavidad craneana con la señalización de los lugares en los que se localizan los receptores sensoriales olfativos. BO, bulbo olfativo; ES, epitelio sensorial principal; GG, ganglio de Grüneberg; OSp, órgano septal; OVN, órgano vomeronasal.

Órgano vomeronasal. Con respecto al OVN, la demostración definitiva de que era una estructura vinculada a la olfacción ocurrió a principios del siglo XX cuando se puso en evidencia la conexión de tal órgano con una zona concreta del bulbo (McCotter, 1912) que acabaría acuñándose con el nombre de bulbo olfativo accesorio (BOA). A partir de entonces los anatomistas intentaron asignar un papel funcional al entonces enigmático órgano (Pearlman, 1934; ver como revisión Doving & Trotier, 1998). No obstante, pasaron varias décadas hasta que se consiguió probar la proyección del BOA a la amígdala (Winans & Scalia, 1970; Scalia & Winans, 1975), momento en el cual se empezó a asumir que existían

dos sistemas diferentes para identificar señales químicas olfativas: el sistema olfativo principal (SOP) y el sistema olfativo accesorio o vomeronasal (SVN). En la década de los cincuenta/sesenta se dieron a conocer distintos experimentos (Lee & Boot, 1955; Whitten, 1956; Bruce, 1960; Vandenbergh, 1969) en los que se constataba que determinadas sustancias presentes en la orina del ratón modificaban el comportamiento sexual de esos animales. Aproximadamente por la misma época se aceptó el término de feromonas propuesto por Karlson y Lüscher (Karlson y Lüscher, 1959) para definir una clase de sustancias biológicamente activas emitidas por los insectos que se suponía jugaban un papel destacado en la comunicación inter-especies. La profusión de publicaciones sobre el tema de “feromonas en los mamíferos” es enorme por lo que se remite al lector exclusivamente a revisiones recientes (Petrulis, 2013; Griffiths & Brennan, 2014; Liberles, 2014), y además es un tema no exento de controversia (Doty, 2010). De cualquier forma lo cierto es que se aceptó la existencia de una relación directa entre el OVN/SVN y el comportamiento sexual de ciertos mamíferos, entre los que desde luego se incluye al ratón (Wysocki, 1979; Halpern, 1987; Halpern & Martinez-Marcos, 2003).

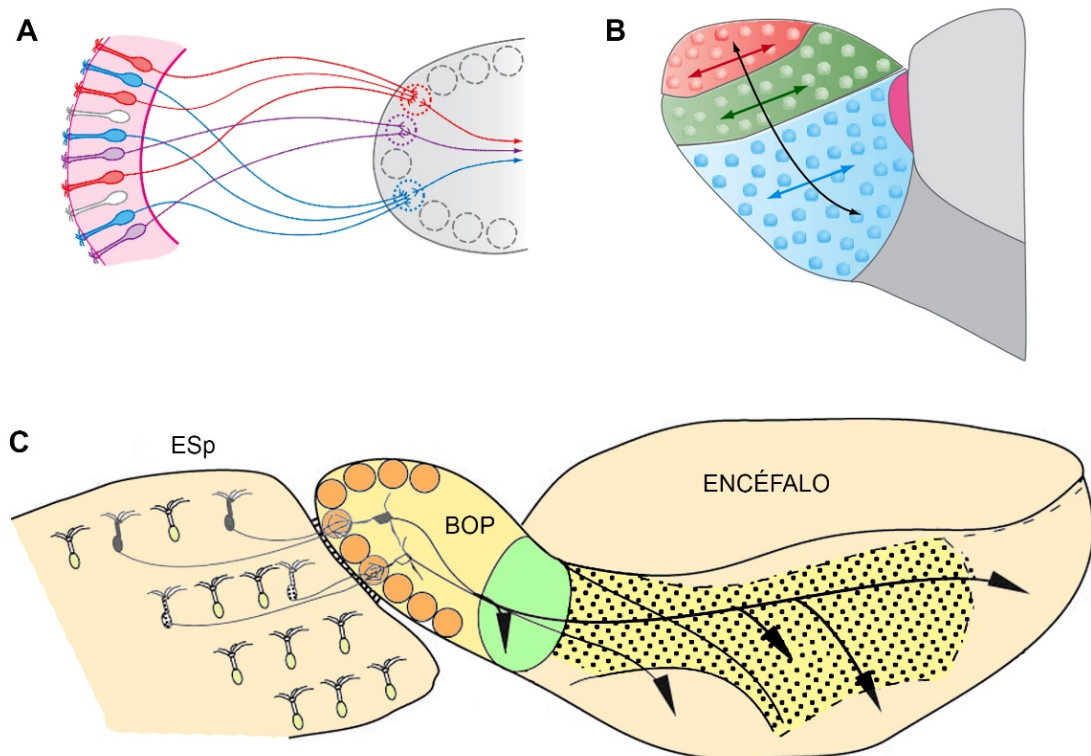


Figura 2. Representaciones esquemáticas en vista lateral: A) de la proyección del epitelio sensorial principal, izquierda, a la capa glomerular del bulbo olfativo, derecha; B) de la parcelación teórica del bulbo olfativo; y C) de la conexión entre el epitelio sensorial principal (ESp), con el bulbo olfativo principal (BOP), y con la parte basal del telencéfalo, derecha.

Desde el punto de vista estrictamente morfológico no hay duda de que el epitelio sensorial vomeronasal (ESvn) del ratón, que se encuentra localizado en la pared medial de un delgado tubo rodeado por vasos, nervios, glándulas y tejido conjuntivo formando parte del complicado OVN, es una estructura independiente del epitelio sensorial principal (ESp). También son independientes los nervios vomeronasales (Nvn) y los nervios olfativos principales (Nof) ya que están formados por axones distintos y además proyectan a puntos diferentes, BOA y bulbo olfativo principal (BOP) respectivamente. La demostración anatómica de las proyecciones secundarias, del bulbo al encéfalo, es más complicada por cuestiones metodológicas aunque se aceptó que existían dos áreas distintas de la amígdala vinculadas al SVN y al SOP (ver figuras 2 y 3).

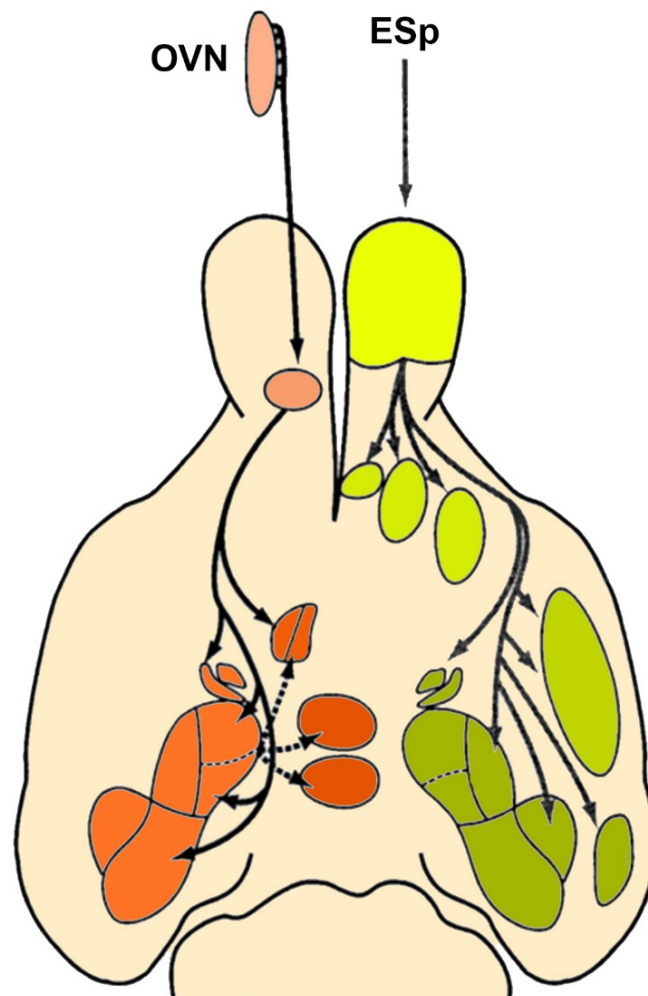


Figura 3. Representación esquemática en vista superior y en sección horizontal de las proyecciones del órgano vomeronasal (OVN), izquierda, y epitelio sensorial principal (ESp), derecha, al bulbo olfativo (accesorio y principal) y a la parte basal del encéfalo.

De acuerdo con la independencia morfológica de esos dos sistemas olfativos, con la evidencia de que en el medio externo terrestre las señales químicas pueden ser volátiles y no volátiles, y con la asunción ya citada de que determinados comportamientos sexuales del ratón eran regulados por el SVN, se pensó que podría existir igualmente una independencia funcional en el sentido de que el SOP procesaría las señales volátiles y el SVN las no volátiles (Dulac, 1997; Belluscio et al., 1999; Buck, 2000).

Tres trabajos realizados en distintos laboratorios pero publicados en el mismo año (Boehm et al., 2005; Mandiyan et al., 2005; Yoon et al., 2005) pusieron de manifiesto que el SOP participaba en la recepción/identificación de feromonas, demostraciones que han representado un punto de inflexión definitivo en cuanto a cuestiones conceptuales del SOF se refiere, y que fueron comentadas inmediatamente. En ese sentido, se seleccionan a continuación los comentarios de cuatro autores especialistas en el tema de entre los muchos que se publicaron entonces. Literalmente dicen así:

Many academics, clinicians and lay readers of science incorrectly assume that vomeronasal processing is equivalent to pheromone processing. We review the abundant data concerning the roles of both the olfactory and the vomeronasal systems in the processing of both pheromones and other odorants, demonstrating that this 'equivalency hypothesis' is untenable. This conclusion has important implications for the design and interpretation of experiments examining vomeronasal and olfactory system function (Baxi et al., 2006).

Although previously regarded as functioning independently, the main olfactory and vomeronasal systems have been found to have considerable overlap in terms of the chemosignals they detect and the effects that they mediate. The revolution in our understanding of vertebrate pheromonal communication has been, and will continue to be, driven by molecular-genetic approaches (Brennan & Zufall, 2006).

In science, views are continually shifting. Nowhere is this better illustrated than in the study of mammalian pheromones and their influence on behavior and endocrine systems. Recent papers bring the main olfactory system back under the spotlight, not only by showing its significant role in sexual and aggressive behavior, but also by revealing an anatomical projection from the main olfactory epithelium to LHRH neurons in the neuroendocrine hypothalamus, which regulate gonadal hormone release (Keverne, 2005).

Together, these findings revolutionize our understanding of the role of smell in controlling the neuroendocrine brain. The traditional distinction that common odours are perceived through the olfactory pathway and pheromones by the vomeronasal pathway is dead. Each pathway must be assessed for a putative pheromone on its own evidence (Shepherd, 2006).

Lógicamente, esos descubrimientos causaron una sorpresa generalizada para los estudiosos del SOF porque se derrumbaba una teoría que, hasta entonces, se suponía bien construida en el laboratorio. Los autores más sensatos y de mayor nivel pronto reconocieron los hechos y rectificaron. La sorpresa no fue tal para otros investigadores que suponían, con anterioridad a las publicaciones de referencia, que existía una confluencia en la proyección final al telencéfalo de la información vomeronasal y olfativa principal (Licht & Meredith, 1987; Meredith, 1998, Meredith & Westberry, 2004).

Órgano septal. Debido a que las características estructurales del OSp son prácticamente idénticas a las que definen el ESO y a que la localización del mismo es muy próxima al área de la mucosa olfativa del tabique nasal, fue sencillo asociar el OSp con el SOF. El carácter sensorial olfativo del OSp fue demostrado siguiendo distintas estrategias, unas anatómicas, muy elementales pero determinantes (Adams & McFarland, 1971; Vidic et al., 1972; Bojsen-Moller, 1975; Monti Graziadei et al., 1980; Breipohl et al., 1983; Marshall & Maruniak, 1986; Astic & Saucier, 1988; Adams, 1992; Giannetti et al., 1995) y otras más sofisticadas e igualmente concluyentes (Levai & Strotmann, 2003; Ma et al., 2003; Kaluza et al., 2004; Tian & Ma, 2004; Breer & Strotmann, 2005; Tian & Ma, 2008).

Ganglio de Grüneberg. A principios del siglo XXI se toma con fuerza un inusitado interés por el GG, a pesar de que la existencia de esa estructura se conocía con bastante anterioridad (Grüneberg, 1973) como se mencionaba anteriormente. La demostración de que el ganglio de referencia estaba vinculado a la olfacción se hizo evidente al comprobar que un marcador específico para neuronas olfativas como es la *olfactory marker protein* (OMP) (Margolis, 1972, 1982) teñía la población celular que caracteriza al GG (Fuss et al., 2005; Koos & Fraser, 2005; Roppolo et al., 2006; Fleischer & Hass et al., 2006; Storan & Key, 2006). A diferencia de lo ocurrido con el OSp, el interés en el estudio del GG continúa en la actualidad y distintos grupos trabajan en él y, entre otras finalidades, tratar de asignarle una función determinada (Fleischer et al., 2007; Brechbühl et al., 2008; Fleischer et al., 2009; Mamasuew et al., 2008; Liu et al., 2009; Fleischer & Breer, 2010; Mamasuew et al., 2011; Matsuo et al., 2012; Brechbühl et al., 2014).

Subsistemas olfativos. En definitiva, la distribución de RSs olfativos en distintos territorios de la mucosa de la cavidad nasal aconsejó –con todas las lógicas reservas– la conveniencia de agrupar al ESof, OVN, OSp y GG con la denominación genérica de “subsistemas olfativos” (SsOf) (Breer et al., 2006; Spehr et al., 2006; Ma, 2007; Munger, 2009; Munger et al., 2009; Ma, 2010). Sin embargo, se tenía conocimiento de que, por un lado, el ESof se podría dividir en cuatro zonas en relación con la especificidad de cada una a los receptores químicos olfativos (Ressler et al., 1993; Vassar et al., 1993) y que la proyección de éstos al BO mantenía convergencia (Ressler et al., 1994; Vassar et al., 1994). Por otro lado, también se supo que una subdivisión parecida existía en el ESvn, comprobada con sus proyecciones al BOA (Mori et al., 2000; Salazar et al., 2001; Salazar & Sánchez-Quinteiro, 2003). Teniendo en cuenta tales compartimentos, parecía razonable ampliar a ocho la agrupación de subsistemas, si bien con esta estratagema se introducía claramente el criterio de las proyecciones primarias, y en ellas se comprobó que había superposiciones, las más señaladas las relativas al área del bulbo conocida como *olfactory necklace glomeruli/system* (Luo, 2008; Cockerham et al., 2009).

Las representaciones iniciales de las proyecciones del epitelio al bulbo, que estaban en principio elaboradas a partir del uso de diversos marcadores, dieron lugar a la confección de los primeros mapas neuronales olfativos (Mombaerts et al., 1996; Belluscio et al., 1999;

Rubin & Katz, 1999; Uchida et al., 2000; Xu et al., 2000; Lodovichi et al., 2003) que era una demanda de la época (Laurent, 1997). Con el paso del tiempo, y gracias sobre todo a las posibilidades que ofrecían las nuevas tecnologías, aquellos primeros mapas fueron perfeccionándose sustancialmente y los mapas olfativos actuales persiguen una representación tridimensional total (Mori et al., 2006; Oka et al., 2006; Strotman & Breer, 2006; Luo & Flanagan, 2007; Yan et al., 2008; Soucy et al., 2009; Imai et al., 2010; Khan et al., 2010; Sakano, 2010; Arzi & Sobel, 2011; Mori & Sakano, 2011; Murthy, 2011; Imai, 2012; Gutman et al., 2013). La mayoría de los mapas disponibles en la actualidad se limitan a las proyecciones epitelio-bulbo ya que las proyecciones y/o representaciones del epitelio al bulbo y del bulbo a los centros superiores encierran una mayor complejidad, aunque ya se han abordado (Poo & Isaacson, 2009; Stettler & Axel, 2009). Es de señalar que también se dispone, por primera vez, de un mapa dedicado al sistema olfativo accesorio o SVN (Hammen et al., 2014). Una reciente revisión sobre el tema constituye una orientación valiosa sobre lo hecho hasta ahora y sobre lo que se espera obtener del mismo en un futuro próximo (Giessel & Datta, 2014).

Los especialistas en el estudio del SO_f entienden perfectamente las connotaciones que tiene el empleo de la expresión “subsistemas olfativos”, con una validez total cuando se alude con ella a los territorios donde se localizan los RSs olfativos, es decir GG, OS_p, OVN y ESOf. Cuando se siguen otros criterios, como los comentados en párrafos anteriores, habría que introducir demasiados matices para aceptar la terminología de SsOf por lo que es aconsejable esperar a los resultados que se obtengan en los próximos años.

Diversidad del sentido del olfato en los mamíferos

La diversidad es un rasgo común para todos y cada uno de los aparatos y/o sistemas que integran la anatomía de los animales pertenecientes a la clase *Mammalia*, lo cual está en consonancia con la extraordinaria variabilidad de tamaño y forma que existe en el mencionado grupo (Wilson & Reeder, 2005). Como se apuntaba anteriormente la diversidad del SOf es una consecuencia de la capacidad que tienen las distintas especies para identificar y manejar el indefinido número de señales químicas que existen en la naturaleza. Por fortuna, la diversidad olfativa queda bien patente a nivel morfológico con la observación e interpretación de imágenes como las que se ofrecen en libros prestigiosos de neuroanatomía comparada (Nieuwenhuys et al., 1998) (ver figura 4).

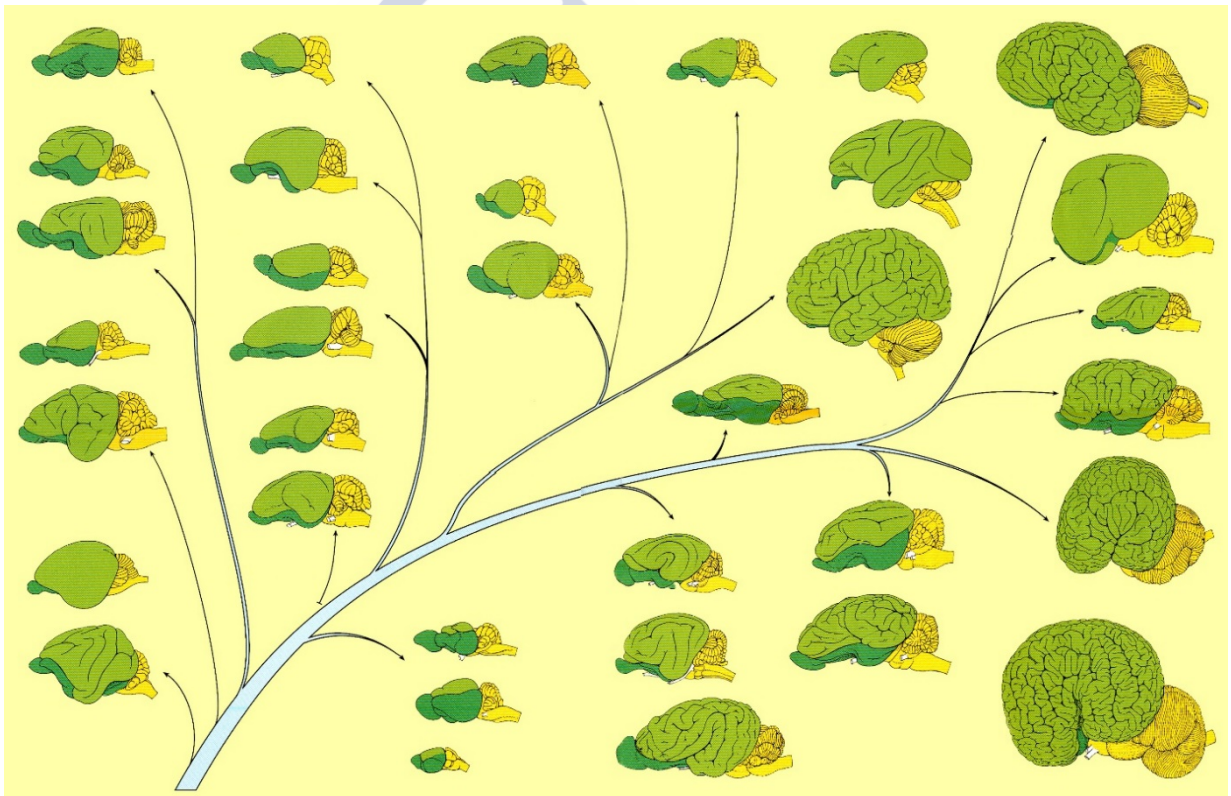


Figura 4. Dibujos del encéfalo de un grupo representativo de mamíferos de la Subclase Eutheria en vista lateral. En tonalidad más oscura se destaca el rinencefalo (Según Nieuwenhuys et al., 1998).

Hasta tal punto la diversidad olfativa es manifiesta que es habitual hacer referencia a las diferencias que existen entre especies macrosmáticas –con un sentido del olfato desarrollado y perfeccionado al que pertenecen la inmensa mayoría de mamíferos– con las microsmáticas –

con un sentido del olfato poco desarrollado y poco perfeccionado al que pertenecen entre otros los homínidos– y con las anosmáticas –privadas de la capacidad de percibir olores– como ocurre con mamíferos del orden *Cetacea* (Crosby & Humphrey, 1939; Allison, 1953; Moulton, 1967; Eisthen, 1997; Nieuwenhuys et al., 1998). Por lo tanto, parece lógico que en el momento de plantearse estudios relativos al SOf deben hacerse las acotaciones pertinentes, pero sin abandonar nunca la idea de que prácticamente todo el trabajo que se realiza en cualquier rama de la biomedicina tiene como objetivo final procurar una mejora en el bienestar y en la salud de la EHu, como también se aludía en el apartado anterior.

Se da la paradoja, sin embargo, de que nosotros los humanos vivimos en un mundo regido por sensaciones visuales y auditivas, en el cual los sistemas de naturaleza química representan una fracción menor del conjunto de información sensorial que recibimos (Restrepo et al., 2004). En contraste con el alto nivel que han alcanzado y siguen desarrollando las especialidades de oftalmología y otorrinolaringología no existen formalmente ramas de la medicina que se ocupen de los sentidos del olfato y gusto y que hayan dado lugar a las especialidades correspondientes, aunque lógicamente las disfunciones olfativas son motivo de preocupación para la profesión médica (Gaines, 2013; Krajnik et al., 2014; Patel & Pinto, 2014; Philpott & Boak, 2014). La relación entre la pérdida de la capacidad olfativa, la presentación de diferentes grados de anosmia por ejemplo, y la presentación de procesos depresivos en humanos está bien documentada (Oral et al., 2013; Croy et al., 2014)

Al contrario de lo que ocurre en la EHu la supervivencia de los mamíferos macrosmáticos que viven en libertad está basada en gran medida en la habilidad que tengan de percibir e integrar la información química de su entorno, en el cual hay abundancia de olores. A través del sentido del olfato ese tipo de animales es capaz de localizar nutrientes (alimentación), de reconocer parejas (reproducción) y de identificar predadores (defensa) (Hurst & Beynon, 2004; Keller & Vosshall, 2008; Su et al., 2009; Rodríguez, 2013). De cualquier manera la diversidad característica del SOf no se establece únicamente al diferenciar mamíferos macrosmáticos, microsmáticos y anosmáticos sino que es propia también del amplio grupo de especies incluido en el grupo de macrosmáticos. Eso significa que, morfológicamente al menos, el estudio de la organización, constitución y distribución de todas y cada una de las

estructuras que forman parte del SO_f debería abordarse seleccionando especies concretas, o en su defecto, por grupos de especies afines. Aun siendo aconsejable desarrollar el enfoque anterior, debe reconocerse que un abordaje de tal naturaleza presenta demasiados inconvenientes para ser viable por lo que se recurre a otras estrategias. Una de ellas, la que aquí se sigue, consiste en analizar el SO_f del ratón, el modelo universal de los mamíferos, en relación con el SO_f de la especie de mayor interés, la EH_u. Para ello y con el fin de hacer una exposición resumida, comprensible y objetiva se va a centrar el comentario en una parte del SO_f –el SVN– cuyo estudio ha contribuido a modificar la concepción clásica de la olfacción, tal y como se ha comentado en páginas anteriores. De las tres estructuras que integran el SVN –OVN, BOA y amígdala vomeronasal, con sus nervios y tractos respectivos– se excluye tal amígdala por no estar explorada en humanos.

A pesar de los reiterados esfuerzos por tratar de convencer a la comunidad científica sobre la existencia de un OVN en la EH_u realizados por distintos laboratorios con distintas finalidades (Johnson et al., 1985; García-Velasco & Mondragón, 1991; Moran et al., 1991; Stensaas et al., 1991; Monti-Bloch et al., 1998), lo cierto es que en la actualidad los especialistas consideran mayoritariamente que los humanos no poseemos ese órgano (ver revisión de Trotier, 2011). Se debe hacer mención, sin embargo, a ciertas cuestiones que contribuyen a aclarar el tema. En primer lugar al hecho de que en humanos adultos se han descrito estructuras que, fundamentalmente por su localización, podrían interpretarse como formaciones similares al OVN, aunque en ningún caso con características morfológicas próximas a las que definen al órgano en el ratón, ya que más bien respondían a cavidades y/o conductos (Trotier et al., 2000; Abolmaali et al., 2001; Wessels et al., 2014) o incluso a células aisladas (Chuah & Zheng, 1987); en relación con esos datos habría que añadir las variaciones encontradas según la edad y sexo de las personas examinadas (Knecht et al., 2001, Meredith, 2001). Por lo que respecta a la formulación de hipótesis orientadas a asignar al órgano un papel funcional (Foltán & Sedý, 2009) no contaron con suficiente fundamento (Mast 2009; Savic et al., 2009; Frasnelli et al., 2011), lo cual ya se suponía con anterioridad (Wysocki & Petri, 2004; Witt & Hummel, 2006; Wang, 2007).

En segundo lugar interesa aludir a la posible existencia de una estructura con ciertas similitudes al OVN modelo en embriones y fetos humanos (Kreutzer & Jacek, 1980; Boehm

& Gasser, 1993; Müller & O’Rahilly, 2004), idea que fue expuesta y comentada a principios del siglo XX por los anatomistas más prestigiosos de la época: “*when the Jacobson’s organ cannot be found in a human embryo its absence is not the result of non-development but due to early regressive changes*” (Mihalkovics, 1898); “*the organ of man is without a doubt rudimentary*” (Parker, 1922); “*Jacobson’s organ is regularly present toward the end of fetal life, it is not present constantly at birth, and it is very often absent after two years of age*” (Richter, 1932). Ese punto de vista acerca de la regresión del presunto OVN en los humanos ha sido recientemente sintetizado de la siguiente manera: “*In human embryos, the organ develops and the nerve fibers constitute a substrate for the migration of GnRH-secreting cells from the olfactory placode toward the hypothalamus. After this essential step for subsequent secretion of sex hormones by the anterior hypophysis, the organ regresses and the neural connections disappear. The vomeronasal cavities can still be observed by endoscopy in some adults, but they lack sensory neurons and nerve fibers. The genes which code for vomeronasal receptor proteins and the specific ionic channels involved in the transduction process are mutated and nonfunctional in humans. In addition, no accessory olfactory bulbs, which receive information from the vomeronasal receptor cells, are found. The vomeronasal sensory function is thus nonoperational in humans*” (Trotier, 2011).

Ese criterio o punto de vista sobre la regresión del OVN en los humanos, con independencia de estar basado en análisis anatómicos muy concienzudos, se apoya también en la ausencia de Nvn y del BOA en adultos. En embriones y/o fetos se ha considerado la posibilidad de que existiesen Nvn, aunque asociados al nervio terminal (Müller & O’Rahilly, 2004), mientras que en cuanto al BOA rigurosos estudios clásicos no detectaron su presencia (Cajal, 1902), lo cual se constató más tarde también en trabajos de laboratorio (Macchi, 1951), tema sobre el que existen revisiones al respecto (Meisami & Bhatnagar, 1998). No obstante, es imprescindible hacer mención a que en determinadas fases del periodo prenatal – exactamente las comprendidas entre las 6,5 y 18,5 semanas de gestación– se describió un AOB rudimentario (Humphrey, 1940), descripción en parte corroborada con posterioridad (Bossy, 1980), pero cuestionada. De cualquier forma, la bibliografía no recoge la descripción del BOA en humanos adultos, ni en jóvenes, ni en recién nacidos, ni en fetos mayores de cinco meses de gestación.

Desde el punto de vista estrictamente morfológico las diferencias del OVN y del BOA entre ratón y la EHu son muy notorias. Entre esos dos modelos, uno extraordinariamente perfeccionado y otro tan rudimentario, existen sin lugar a dudas modelos intermedios. Exceptuando a otros roedores, pocos mamíferos han sido utilizados para indagar sobre su SVN destacando entre ellos los estudios llevados a cabo en un mamífero marsupial como la zarigüeya (Halpern et al., 1995; Shapiro et al., 1995, 1996; Poran, 1998; Zhang, Huang et al., 2007; Harder & Jackson, 2010), que han puesto de evidencia la heterogeneidad del sistema (Halpern et al., 1998). Las características de ciertas estructuras pertenecientes al SVN propias de otros mamíferos, tales como el perro (Salazar et al., 1992; Nakajima et al., 1998; Dennis et al., 2003; Salazar et al., 2013), el gato (Salazar et al., 1996; Salazar & Sánchez-Quinteiro, 2011), la oveja (Kratzing, 1971; Salazar et al., 2000, 2003, 2007), la cabra (Takigami et al., 2000) y el cerdo (Salazar et al., 2000, 2004; Ishida et al., 2008), han aportado igualmente datos de interés que, de la misma manera que en el caso anterior, corroboran la diversidad morfológica propia del SVN (Salazar et al., 2007). Es decir que, con independencia de que los principios generales que gobiernan la olfacción son iguales para todos los animales (Hildebrand & Shepherd, 1997; Ache & Young, 2005), las diferencias del SOf existentes entre las especies deben tomarse en consideración con la finalidad primordial de evitar confusiónismo (Salazar & Sánchez-Quinteiro, 2009).

Afortunadamente, la aplicación de las nuevas tecnologías al estudio del SOf en el laboratorio condujo, con el paso del tiempo, a demostrar la diversidad a nivel molecular; en ese sentido los avances más decisivos se produjeron a medida que se fue descifrando el genoma de distintas especies. Son muchos los autores que se han dedicado a este atractivo tema por lo que se debe recurrir, como en todos los casos anteriores, a una obligada selección de artículos. El manejo de la información genética aportó datos acerca de la diversidad para el conjunto del SOf (Young & Trask, 2002; Man et al., 2007; Niimura & Nei, 2007; Rouquier & Giorgi, 2007; Zhang, et al., 2007; Shi & Zhang, 2009; Michaloski et al., 2011; Magklara & Lomvardas, 2013;), para el SVN (Grus et al., 2005; Rodriguez, 2005; Isogai et al., 2011), para receptores vomeronasales específicos (Karunadasa et al., 2006; Young & Trask, 2007; Young et al., 2010; Hohenbrink et al., 2012), e incluso evidenció diferencias en humanos para receptores olfativos (Gilad & Lancet, 2003; Gilad et al., 2003). La asociación entre diversidad y factores evolutivos (Hoekstra & Coyne, 2007) quedó igualmente patente en cuanto al

conjunto del SOF (Niimura & Nei, 2003, 2005; Grus & Zhang, 2008; Nei et al., 2008; De la Cruz et al., 2009; Adipietro et al., 2012; Niimura, 2012) y también para el SVN (Grus & Zhang, 2006, 2009; Brykczynska et al., 2013; Huilgol et al., 2013) (ver figuras 5 y 6).

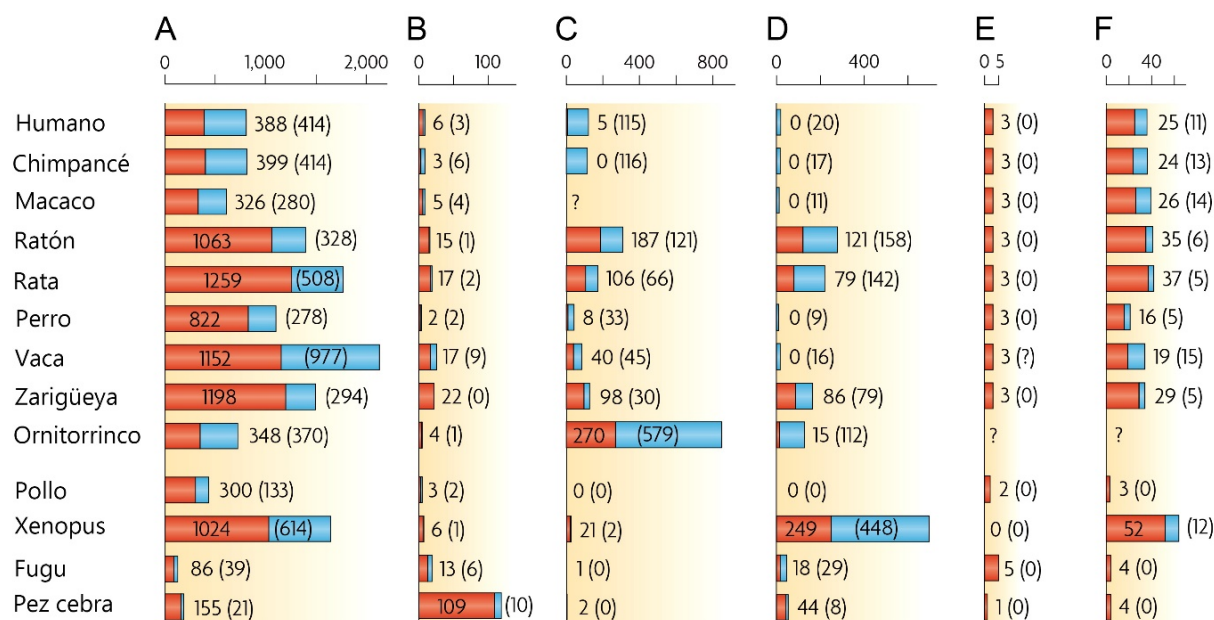


Figura 5. Cuadro resumen del número de genes quimiorreceptores en vertebrados. Las barras roja y azul representan los números de genes funcionales (intactos) y pseudogenes (defectuosos), respectivamente. Los genes con una secuencia codificante sin mutaciones efectivas, pero aparentemente truncados debido a una secuencia incompleta, han sido provisionalmente contabilizados como funcionales. Los números anexos a cada barra representan el número de genes funcionales y el número de pseudogenes (entre paréntesis). Un interrogante significa que no existen datos disponibles. A, Receptores olfativos, B, Receptores asociados a aminas, C, Receptores vomeronasales VR1, D, Receptores vomeronasales VR2, E, Receptores gustativos tipo 1, F, Receptores gustativos tipo 2 (Según Nei et al., 2008).

Aun siendo decisiva toda la información que se puede extraer de las publicaciones recién citadas, para los anatomistas, sin embargo, lo más sobresaliente radica en que finalmente se reconoce de forma explícita la importancia que tiene la morfología en relación con los fenómenos evolutivos y, por ende, con la genética. (Fondon & Garner, 2004; Carroll, 2005, 2008; Liao et al., 2010). Un ejemplo concreto sobre el particular lo representa el caso de los murciélagos, mamíferos quirópteros dotados de un SVN extraordinariamente diverso (Mann, 1961; Cooper & Bhatnagar, 1976; Bhatnagar & Meisami, 1998) que recientemente ha llamado la atención de los genetistas (Zhao et al., 2011).

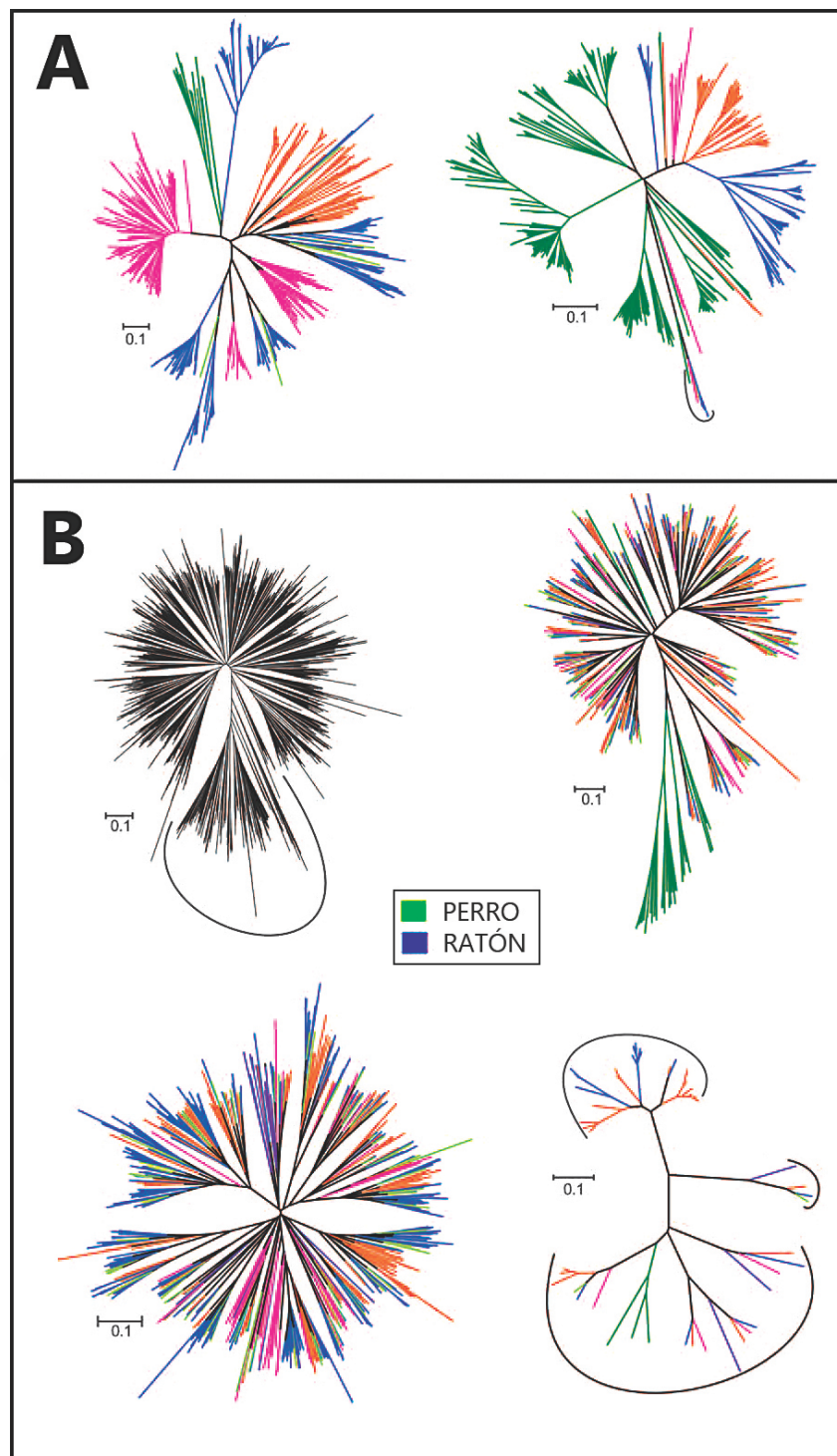


Figura 6. Representación esquemática de los árboles filogenéticos enraizados de los receptores vomeronasales presuntamente funcionales en distintos vertebrados. Rana (verde oscuro), pollo (violeta), ornitorrinco (rosa), zarigüeya (naranja), perro (verde claro) y ratón (azul). A: V1R y V2R. B: Olfativos totales: clase I, clase II (familias 5 y 8) y TAAR (B). La escala corresponde a una tasa de sustitución de aminoácidos de 0,1 (Según Grus & Zhang, 2008).

2. OBJETIVOS



Con la sumaria descripción incluida en el apartado anterior se ha pretendido exponer una noción general del estado actual del tema de la olfacción en los mamíferos, lo que a su vez debe ser suficiente para establecer un planteamiento del problema, también esbozado, que conduzca necesariamente a definir los objetivos del trabajo. Si, de acuerdo con lo descrito, uno de los rasgos más sobresalientes de la olfacción en los mamíferos es su diversidad, morfológicamente sería deseable comprobar hasta qué punto los modelos olfativos son extrapolables de unas especies animales a otras.

En primer lugar, un objetivo concreto que debía abordarse consistió en definir la morfología de los cuatro territorios en donde se localizan los RSs olfativos, es decir el GG, el OSp, el OVN y el ESp, en el ratón. Una vez solucionado ese tema, es decir disponer de un modelo concreto con el cual establecer comparaciones, se acometería el estudio de la siguiente fase.

En segundo lugar, se marcó como objetivo el explorar las características de las cuatro estructuras antes citadas en el perro, un mamífero macrosmático dotado de una especial sensibilidad para captar olores.

En tercer y último lugar, se marcó como objetivo el explorar las características de las cuatro estructuras antes citadas en la oveja, un mamífero macrosmático en el cual la participación funcional del SVN en comportamientos reproductivos es muy cuestionada.

Para tal fin se estableció un protocolo o procedimiento de trabajo consistente en lo que dicta la técnica anatómica en sus dos vertientes, macroscópica y microscópica. Por lo tanto, la disección y microdisección fueron los métodos de trabajo para el primer caso, mientras que la realización de cortes histológicos seriados teñidos convenientemente con colorantes básicos así como la selección de áreas concretas de tejido para la realización de la correspondiente inmuno-histoquímica fue lo dispuesto para el segundo caso. Así pues la coherencia de la metodología quedaba garantizada.

Los resultados finales del estudio llevado a cabo dieron lugar a la estructuración de tres artículos, uno para cada uno de los objetivos planteados, que fueron remitidos para su

evaluación al consejo editorial de revistas internacionales y finalmente aceptados para su publicación. Se entiende que no es necesario hacer ningún tipo de comentario relativo a la coherencia de las publicaciones aportadas ya que la relación que guardan entre sí es obvia.



3. PUBLICACIONES



Los resultados obtenidos en el trabajo desarrollado durante el periodo dedicado a la elaboración de la tesis doctoral han dado lugar a tres publicaciones que se adjuntan a continuación, relativos al epitelio sensorial olfativo del ratón, del perro y de la oveja.



3.1. Anatomy, histochemistry and immunohistochemistry of the olfactory subsystems in mice

<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnana.2014.00063/full>



3.2. Dog and mouse: Towards a balanced view of the mammalian olfactory system.

<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnana.2014.00106/full>



3.3. The nasal cavity of the sheep and its olfactory sensory epithelium.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jemt.22436/full>



4. DISCUSIÓN



Aunque en la normativa oficial no está explicitado como sería deseable se entiende que en la modalidad de tesis doctoral por compendio de artículos de investigación son las publicaciones aportadas las que dan fe del trabajo realizado y en ellas se explica el contenido del mismo minuciosamente. En cada una de las publicaciones, como es natural, se incluye la preceptiva discusión por lo que en el momento de acometer la redacción de este apartado de la memoria es lógico que se planteen dudas al respecto. Con la finalidad de dar respuesta a las variadas interrogantes que surgen existen distintas alternativas. Una de ellas consistiría en traducir al castellano, en su totalidad o en parte, la discusión elaborada para los artículos; otra posibilidad sería la de extenderse en explicar los motivos que justifican la coherencia que guardan entre sí los artículos aportados. Ambas opciones se descartan por considerarlas inadecuadas, en el primer caso por simplista y en el segundo porque ya se ha comentado la obviedad de tal asunto. Por otro lado, abordar una discusión clásica en el sentido de analizar comparativamente el estado actual del problema planteado con los resultados obtenidos (artículos aportados) no tendría demasiada lógica ya que conduciría directamente a la elaboración de las conclusiones. En consecuencia, la redacción que se incluye a continuación está orientada a comentar los aspectos del trabajo que se entienden como más relevantes, a manera de observaciones finales.

En cuanto a cuestiones metodológicas se refiere hay tres aspectos que merecen comentario. El primero de ellos para aclarar un asunto relacionado con la fijación del tejido; es de sobra conocido que cuando se emplean ratones con fines experimentales en el laboratorio, y los objetivos programados incluyan la realización de cualquier técnica histológica, lo habitual es proceder a la fijación mediante lavado con solución salina vía cardíaca –ventrículo izquierdo– a la que sucede la perfusión con el fijador elegido, bien formaldehído, Bouin, o alcohol, como más habituales. Sin embargo, en el trabajo realizado se optó por hacer la fijación por un procedimiento más rudimentario, como es la inmersión del tejido a procesar en el líquido correspondiente, debido a que se consideró esencial que la metodología seguida se pudiese repetir con exactitud cuando los animales a estudiar fuesen otros; aunque técnicamente la perfusión cuando se emplean mamíferos domésticos no encierra especiales dificultades, la legislación dictada para el manejo de animales en el laboratorio prohíbe tales prácticas con los animales de compañía y de abasto.

El segundo punto, también metodológico, se refiere a la estrategia seguida para hacer las comparaciones pertinentes entre las tres especies seleccionadas a la hora de evaluar el contenido de la cavidad nasal y de su revestimiento, es decir la mucosa que tapiza los cornetes nasales. Si bien la cavidad nasal del ratón, del perro y de la oveja es susceptible de analizarse, y compararse posteriormente, por disección/microdisección, las dificultades de practicar cortes histológicos seriados en las cabezas de esos animales para obtener datos de la histología del forro mucoso correspondiente son de envergadura. A pesar de ello, tales series se pueden realizar en la cabeza del ratón adulto mientras que tanto con las cabezas de los perros adultos y ovejas adultas hay que utilizar distintas estrategias y alternativas; una consiste en hacer cortes seriados en congelación de las cavidades respectivas, estratagema de gran interés para obtener información sobre la organización, constitución y topografía de los cornetes, pero con escasa validez histológica. La otra, también desarrollada en el estudio realizado y que lógicamente se incluye en los artículos publicados, se basa en descomponer el contenido de la cavidad nasal por cornetes independientes, lo cual requiere destreza y mucha paciencia. Cuando se consigue el objetivo de manipular los cornetes aislados de manera sistemática y repetitiva se puede componer/descomponer el bloque entero sin mayores dificultades y, además, hacer cortes seriados de los cornetes individuales.

Por último, el tercer asunto procedimental concierne a la elección de especies. En la unidad docente de Anatomía y Embriología del departamento de Anatomía y Producción Animal de la Facultad de Veterinaria de Lugo usualmente se dispone de material biológico perteneciente a mamíferos domésticos, en unos casos procedentes del matadero y en otros a través de los acuerdos que se tienen establecidos para la realización de las prácticas rutinarias de disección. En base a lo anterior se decidió emplear para el estudio actual perros y ovejas. Con independencia de que, como se mencionaba en páginas anteriores, ambos mamíferos son macrosmáticos, hay otros datos que contribuyen a justificar su elección.

Aunque hay ciertas reticencias, la elección del perro como modelo alternativo al del ratón para estudios que contribuyan al bienestar humano es objetivamente incuestionable (Karlsson & Lindblad-Toh, 2008; Ostrander, 2012a). Si bien pudiera parecer sorprendente hay muchas similitudes entre las enfermedades de los humanos y de los perros (Sutter & Ostrander, 2004), como es el caso para determinados tipos de cáncer (Vail & MacEwen, 2000; Khanna et al.,

2006; Mueller et al., 2007), la epilepsia (Loscher et al., 1985) e incluso en ciertos desórdenes mentales (Overall, 2000), por poner algunos ejemplos. A partir de la secuenciación del genoma humano (Lander et al., 2001; Venter et al., 2001; International HGSC, 2004) y del perro (Lindblad-Toh et al., 2005) el modelo del perro para esas finalidades adquirió nuevas perspectivas (Tsai et al., 2007; Shearin & Ostrander, 2010; Nicholas & Wade, 2011; Derrien et al., 2012; Ostrander, 2012b; Parker, 2012). El conocimiento del genoma canino es también un argumento que sirve para justificar la elección del perro como modelo en estudios relacionados con la olfacción, (Olender et al., 2004; Keller & Vosshall, 2008; Galibert et al., 2011; Quignon et al., 2012); a esa razón se puede añadir otra que es considerada habitualmente de gran interés, como es la domesticación de la especie y sus consecuencias (Issel-Traver & Rine, 1997; Vilà et al., 1997; Leonard et al., 2002; Savolainen et al., 2002; Boyko et al., 2010).

La justificación de la elección de la oveja como animal de estudio tiene menos argumentos, entre otras razones porque los efectos de la domesticación a la que han sido sometidos estos animales no ha sido todavía estudiados con detalle, efecto que se supone tiene repercusiones en el desarrollo del SOF, y también porque el conocimiento del genoma de la oveja es muy reciente (Jiang et al., 2014) y, por lo tanto, no ha sido usado hasta el momento por los genetistas en estudios comparados. Sin embargo, un argumento de peso favorable a incluir a la oveja en este estudio lo representa el hecho de que la participación del SVN en el comportamiento reproductor de la especie es un tema más que cuestionable (Gelez & Fabre-Nys, 2004; Delgadillo et al., 2009).

Probablemente el estudio del SVN (Halpern, 1987; Wysocki & Meredith, 1987; Brennan, 2001; Halpern & Martínez-Marcos, 2003) ha sido uno de los factores más determinantes que ha aconsejado replantearse determinadas cuestiones relativas al SOF como un todo, algunas de las cuales ya fueron comentadas en el apartado de Introducción. Interesa ahora detenerse en un aspecto básico de la morfología del OVN puesto que, con frecuencia, se alude al OVN cuando en realidad se piensa en el ESvn, circunstancia que los especialistas saben distinguir pero que crea confusión entre los no expertos. En todas las especies en las que las tres formaciones que integran el SVN están bien desarrolladas, como es el caso de la mayoría de los roedores, el OVN no es un epitelio sino que es un conjunto de tejidos que integran un órgano. El ESvn, lugar en el que asientan los receptores vomeronasales, forma parte de la pared medial de un

pequeño conducto, ciego en su parte posterior, que desemboca directamente en la cavidad nasal por su terminación anterior. Alrededor del citado conducto se dispone un importante número de glándulas, vasos, nervios y tejido conjuntivo, que en conjunto organizan el llamado tejido blando del órgano y que, a su vez, se encuentran envueltos o protegidos por una delicada lámina ósea (Salazar & Sánchez-Quinteiro, 1998; Keverne, 1999). Eso significa que el lugar de recepción de estímulos olorosos que debe captar el SVN es de difícil acceso porque está oculto y protegido, todo lo contrario que el resto de RSs olfativos, una de cuyas características es la de estar expuestos. A pesar de que el estudio del OVN está de constante actualidad, abordándose el mismo desde diversas perspectivas, el acceso de las señales químicas al interior del conducto donde radican los receptores no se ha explorado desde las demostraciones de Meredith (Meredith et al., 1980; Meredith, 1994), lo cual no deja de ser algo sorprendente.

Otros mamíferos distintos a los roedores, como es el caso de ciertos mamíferos domésticos que han sido estudiados morfológicamente en el laboratorio de Anatomía y Embriología de la Facultad de Veterinaria de Lugo, poseen un OVN con una organización y constitución muy similar a la considerada en el párrafo anterior, ya que tienen conducto vomeronasal, con su epitelio sensorial correspondiente, tejido blando y cubierta protectora. Sin embargo existen algunas diferencias, como por ejemplo las siguientes: la terminación anterior del conducto vomeronasal se efectúa en el conducto incisivo, el cual desemboca en la papila incisiva, estableciendo de esta manera una comunicación entre las cavidades nasal y oral, excepto en los équidos que tienen la papila sellada; no existe una segregación entre el ESvn y el BOA; la cubierta externa es de naturaleza cartilaginosa y además no es completa. El significado funcional de estos y otros detalles diferenciales está por determinar, si bien el mecanismo fisiológico de la bomba vomeronasal se estudió en muestras de ganado vacuno, llegando a la conclusión de que en el OVN de esta especie animal utilizaba un mecanismo similar al de la bomba fisiológica (Salazar et al., 2008).

En base a lo anterior, a observaciones propias y a resultados publicados, Ignacio Salazar maneja la hipótesis de que el SVN de ciertos mamíferos, los mamíferos domésticos analizados hasta la fecha, pudiera estar en vías de involución o regresión (Salazar et al., 2007;

Salazar & Sánchez-Quinteiro, 2009). Esa hipótesis está parcialmente reforzada por ciertos hallazgos del presente estudio referidos al GG y al OSp.

Cuando se da la circunstancia de que algunas especies animales no posean un OVN idéntico al de los roedores, con un grado de desarrollo menor o incluso carezcan de él no significa necesariamente que las especies en cuestión sean incapaces de percibir las sensaciones químicas olorosas que capta el ESvn. Lo más probable es que las funciones de ese epitelio sean asumidas por zonas del ES_p (Baxi et al., 2006; Wang et al., 2007).

Los estudios que se lleven a cabo en los próximos años conducirán, a buen seguro, a dilucidar algunas de las interrogantes que este enigmático SVN tiene planteadas. A tal efecto, sería deseable estudiar la organización y constitución del ESOf (su anatomía) de aquellos mamíferos cuya secuenciación genómica se vaya conociendo. De esta manera se podría establecer la ineludible relación directa que existe entre morfología y biología molecular/genética y, por supuesto, contribuir a estructurar con rigor detalles de la evolución de las especies (Taylor & Raes, 2004).

Iván Rodríguez, investigador español afincado en la Universidad de Ginebra que a pesar de su juventud ha destacado en el estudio de la olfacción y más concretamente en el del OVN, termina uno de recientes artículos con esta frase: “....*Finally, at the very heart of OR [odorant receptor genes] singular expression is OR choice. This event may simply follow stochastic epigenetic alterations, but we could also be missing a whole series of more complex mechanisms* (Rodríguez, 2013)”. Últimamente se está empezando a plantear la idea de que incluso el SO_f podría procesar la información de una manera distinta a la que es propia para la información visual y auditiva (Leinwand & Chalasani, 2011).

5. CONCLUSIONES



Las características estructurales y topográficas de los cuatro territorios de la cavidad nasal en los que existen neuronas sensoriales olfativas –ganglio de Grüneberg, órgano septal, órgano vomeronasal y epitelio olfativo principal– quedan perfectamente definidas en el ratón. El atlas digital elaborado facilita datos concretos sobre la extensión y topografía de esos territorios, que pueden consultarse en la dirección url: <http://www.usc.es/anatembriol/>.

Para establecer comparaciones entre el modelo del ratón y las otras especies animales estudiadas, perro y oveja, es imprescindible definir con la mayor exactitud las características morfológicas macroscópicas de los cornetes nasales, que presentan variaciones raciales y también individuales, ya que en un mismo espécimen se observa incluso falta de simetría entre los lados derecho e izquierdo.

En modelos del sistema olfativo de otros mamíferos distintos al del ratón, como son los del perro y de la oveja, no existen ni el ganglio de Grüneberg, ni órgano septal, ni componentes asociados a receptores vomeronasales de tipo dos. La ausencia de esas estructuras es común en animales adultos, en recién nacidos y en fetos.

Estructuralmente, el epitelio olfativo principal de las tres especies estudiadas no es homogéneo. Si bien se observa que en la parte superior, posterior y medial de los cornetes el epitelio olfativo tiene por lo general una mejor definición y, por lo tanto, se le supone una mayor capacidad receptora, no es aconsejable establecer un patrón definitivo. En una misma sección de un mismo cornete es posible describir diferentes tipos atendiendo al número de capas o estratos que integran el epitelio, a la localización neuronas maduras en la parte apical, media o basal del epitelio; y a la distinta forma, tamaño y tonalidad que puede presentar el núcleo de las células nerviosas.

La diversidad atribuida al sistema olfativo de los mamíferos es unánimemente aceptada pero muy poco evaluada, queda demostrada y cuantificada en el estudio realizado. Es imprescindible llamar la atención sobre el hecho de que el modelo morfológico del sentido del olfato en el ratón no es extrapolable sin más a otros mamíferos. Por esa razón, la utilización de especies animales pertenecientes al grupo de mamíferos domésticos para

estudiar la olfacción es de interés puesto que se establecen modelos propios a partir de los cuales se contribuye al avance del conocimiento del tema en cuestión.



6. BIBLIOGRAFÍA



Las referencias bibliográficas que se incluyen en este apartado corresponden a las que se aluden en los capítulos de Introducción y Discusión más todas las incluidas en las publicaciones aportadas. A pesar de que finalmente esta relación es extensa no puede considerarse completa ya que son muchos los artículos relacionados con el tema que no han sido incluidos.



- Abolmaali ND, Kuhnau D, Knecht M, Kohler K, Hüttenbrink KB, Hummel T. 2001. Imaging of the human vomeronasal duct. *Chem Senses* 26, 35-39.
- Ache BW, Young JM. 2005. Olfaction: diverse species, conserved principles. *Neuron* 48, 417-430.
- Adams DR, McFarland LZ. 1971. Septal olfactory organ in *Peromyscus*. *Comp Biochem Physiol A* 40, 971-974.
- Adams DR. 1992. Fine structure of the vomeronasal and septal olfactory epithelia of glandular structures. *Microsc Res Tech* 23, 86-97.
- Adams DR, Hotchkiss DK. 1983. The canine nasal mucosa. *Anat Histol Embryol* 12, 109-125.
- Adipietro KA, Mainland JD, Matsunami H. 2012. Functional evolution of mammalian odorant receptors. *PLoS Genet* doi: 10.1371/journal.pgen.1002821.
- Allison AC. 1953. The morphology of the olfactory system in the vertebrates. *Biol Rev* 28, 195-244.
- American Kennel Club. 2006. The complete dog book. 20th edition. New York, Random House Publishing Group.
- Arredondo de Arreola G, López Serna N, de Hoyos Parra R, Arreola Salinas MA. 1996. Morphogenesis of the lateral nasal wall from 6 to 36 weeks. *Otolaryngol Head Neck Surg* 114, 54-60.
- Arzi A, Sobel N. 2011. Olfactory perception as a compass for olfactory neural maps. *Trends Cogn Sci* 15, 537-545.
- Astic L, Saucier D. 1988. Topographical projection of the septal organ to the main olfactory bulb in rats: ontogenetic study. *Brain Res* 470, 297-303.
- Austin Cp, Battey JF, Bradley A, et al. 2004. The knockout mouse project. *Nat Genet* 36, 921-924.
- Axel R. 2005. Scents and sensibility: a molecular logic of olfactory perception (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 44, 6110-6127.
- Barnett SC, Riddell JS. 2004. Olfactory ensheathing cells (OECs) and the treatment of CNS injury: advantages and possible caveats. *J Anat* 204, 57-67.
- Barrios WA, Nuñez G, Sánchez-Quinteiro P, Salazar I. 2014. Anatomy, histochemistry and immunohistochemistry of the olfactory subsystems in mice. *Front Neuroanat* doi: 10.3389/fnana.2014.00063.

- Barrios WA, Sánchez-Quinteiro P, Salazar I. 2014. Dog and mouse: Towards a balanced view of the mammalian olfactory system. *Front Neuroanat* doi: 10.3389/fnana.2014.00106.
- Barrios WA, Sánchez-Quinteiro P, Salazar I. 2014. The nasal cavity of the sheep and its olfactory sensory epithelium. *Microsc Res Tech* doi: 10.1002/jemt.22436.
- Baxi KN, Dorries KM, Eisthen HL. 2006. Is the vomeronasal system really specialized for detecting pheromones? *Trends Neurosci* 29, 1-7.
- Belluscio L, Koentges G, Axel R, Dulac C. 1999. A map for pheromone receptor activation in the mammalian brain. *Cell* 97, 209-220.
- Bhatnagar KP, Meisami E. 1998. Vomeronasal organ in bats and primates: extremes of structural variability and its phylogenetic implications. *Microsc Res Tech* 43, 465-475.
- Bingham B, Wang RG, Hawke M, Kwok P. 1991. The embryonic development of the lateral nasal wall from 8 to 24 weeks. *Laryngoscope* 101, 992-997.
- Bock P, Rohn K, Beineke A, Baumgärtner W, Wewetzer K. 2009. Site-specific population dynamics and variable olfactory marker protein expression in the postnatal canine olfactory epithelium. *J Anat* 215, 522-535.
- Boehm N, Gasser B. 1993. Sensory receptor-like cells in the human foetal vomeronasal organ. *Neuroreport* 4, 867-870.
- Boehm U, Zou Z, Buck LB. 2005. Feedback loops link odor and pheromone signaling with reproduction. *Cell* 123, 683-695.
- Bojsen-Møller F. 1975. Demonstration of terminalis, olfactory, trigeminal, and perivascular nerves in the rat nasal septum. *J Comp Neurol* 159, 245-256.
- Bossy J. 1980. Development of olfactory and related structures in staged human embryo. *Anat Embryol* 161, 225-236.
- Boyko AR, Quignon P, Li L, Schoenebeck JJ, et al. 2010. A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. *PLoS Biol* doi: 10.1371/journal.pbio.1000451.
- Bozza T, Vassalli A, Fuss S, Zhang JJ, Weiland B, Pacifico R, Feinstein P, Mombaerts P. 2009. Mapping of class I and class II odorant receptors to glomerular domains by two distinct types of olfactory sensory neurons in the mouse. *Neuron* 61, 220-233.
- Brechbühl J, Klaey M, Broillet M-C. 2008. Grueneberg ganglion cells mediate alarm pheromone detection in mice. *Science* 321, 1092-1095.
- Brechbühl J, Klaey M, Moine F, Bovay E, Hurni N, Tosato MN, Broillet M-C. 2014. Morphological and physiological interspecificities of the rodent Grueneberg ganglion. *Front Neuroanat* doi: 10.3389/fnana.2014.00087.

Breer H, Fleischer J, Strotmann J. 2006. The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cell Mol Life Sci* 63, 1465-1475.

Breer H, Strotmann J. 2005. The septal organ: a “mini-nose” with dual function? *ChemoSence* 7, 2-7.

Breipohl W, Naguro T, Miragall F. 1983. Morphology of the Masera organ in NMRI mice (combined morphometric, freeze-fracture, light- and scanning electron microscopic investigations). *Verh Anat Ges* 77, 741-743.

Brennan PA. 2001. The vomeronasal system. *Cell Mol Life Sci* 58, 546-555.

Brenann PA, Zufall F. 2006. Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* 444, 308-315.

Broman I. 1921. Über die Entwicklung der konstanten grösseren Nasennebenhöhlendrüsen der Nagetiere. *Z Anat Entwickl Gesch* 60, 439-586.

Brykczynska U, Tzika AC, Rodriguez I, Milinkovitch MC. 2013. Contrasted evolution of the vomeronasal receptor repertoires in mammals and squamate reptiles. *Genome Biol Evol* 5, 389-401.

Bruce H. 1960. A block to pregnancy in the mouse caused by the proximity of strange males. *J Reprod Fertil* 1, 96-103.

Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65, 175-187.

Buck LB. 1996. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annu Rev Neurosci* 19, 517-544.

Buck LB. 2000. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 100, 611-618.

Buck LB. 2005. Unraveling the sense of smell (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 44, 6128-6140.

Cajal SR. 1899–1904. *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Madrid, Nicolas Moya.

Cajal SR. 1902. Textura del lóbulo olfativo accesorio. *Rev Microsc* 1, 141-150.

Cajal SR. 1928. *Degeneration and Regeneration in the Nervous System*. New York, Hafner Publisher.

Calof AL, Chikaraishi DM. 1989. Analysis of neurogenesis in a mammalian neuroepithelium: proliferation and differentiation of an olfactory neuron precursor in vitro. *Neuron* 3, 115-127.

Calof AL, Bonnin A, Crocker C, Kawauchi S, Murray RC, Shou J, Wu HH. 2002. Progenitor cells of the olfactory receptor neuron lineage. *Microsc Res Tech* 58, 176-188.

Carroll SB. 2005. Evolution at two levels: On genes and form. *PLoS Biol* doi: 10.1371/journal.pbio.0030245.

Carroll SB. 2008. Evo-devo and an expanding evolutionary synthesis: A genetic theory of morphological evolution. *Cell* 134, 25-36.

Chamero P, Leinders-Zufall T, Zufall F. 2012. From genes to social communication: molecular sensing by the vomeronasal organ. *Trends Neurosci* 35, 597-606.

Chen R, Irwin DM, Zhang Y-P. 2012. Differences in selection drive olfactory receptor genes in different directions in dogs and wolf. *Mol Biol Evol* 29, 3475-3484.

Chou RH, Lu CY; Wei-Lee, Fan JR, Yu YL, Shyu WC. 2014. The potential therapeutic applications of olfactory ensheathing cells in regenerative medicine. *Cell Transplant* 23, 567-571.

Chuah MI, Zheng DR. 1987. Olfactory marker protein is present in olfactory receptor cells of human fetuses. *Neuroscience* 23, 363-370.

Clancy AN, Schoenfeld TA, Forbes WB, Macrides F. 1994. The spatial organization of the peripheral olfactory system of the hamster. Part II. Receptor surfaces and odorant passageways within the nasal cavity. *Brain Res Bull* 34, 211-241.

Cockerham RE, Puche AC, Munger SD. 2009. Heterogeneous sensory innervation and extensive intrabulbar connections of olfactory necklace glomeruli. *PLoS One* doi: 10.1371/journal.pone.0004657.

Cooper JC, Bhatnagar KP. 1976. Comparative anatomy of the vomeronasal organ complex in bats. *J Anat* 122, 571-601.

Corona C, Porcario C, Martucci F, Iulini B, Manea B, Gallo M, Palmitessa C, Maurella C, Mazza M, Pezzolato M, Acutis P, Casalone C. 2009. Olfactory system involvement in natural scrapie disease. *J Virol* 83, 3657-3667.

Craven BA, Neuberger T, Paterson EG, Webb AG, Josephson EM, Morrison EE, Settles GS. 2007. Reconstruction and morphometric analysis of the nasal airway of the dog (*Canis familiaris*) and implications regarding olfactory airflow. *Anat Rec* 290, 1325-1340.

Craven BA, Paterson EG, Settles GS. 2010. The fluid dynamics of canine olfaction: unique nasal airflow patterns as an explanation of macrosmia. *J R Soc Interface* 7, 933-943.

Crosby EC, Humphrey T. 1939. Studies of the vertebrate telencephalon. *J Comp Neurol* 71, 121-213.

- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life: an updated. *Chem Senses* 39, 185-194.
- Dalgorf DM, Harvey RJ. 2013. Sinonasal anatomy and function. *Am J Rhinol Allergy* doi: 10.2500/ajra.2013.27.3888.
- DelaCruz O, Blekhman R, Zhang X, Nicolae D, Firestein S, Gilad Y. 2009. A signature of evolutionary constraint on a subset of ectopically expressed olfactory receptor genes. *Mol Biol Evol* 26, 491-494.
- Delgadillo JA, Gelez H, Ungerfeld R, Hawken PA, Martin GB. 2009. The 'male effect' in sheep and goats-revisiting the dogmas. *Behav Brain Res* 200, 304-314.
- Dennis JC, Allgier JG, Desouza LS, Eward WC, Morrison EE. 2003. Immunohistochemistry of the canine vomeronasal organ. *J Anat* 203, 329-338.
- Derrien T, Vaysse A, André C, Hitte C. 2012. Annotation of the domestic dog genome sequence: finding the missing genes. *Mamm Genome* doi 10.1007/s00335-011-9372-0.
- Dietschi Q, Assens A, Challet L, Carleton A, Rodriguez I. 2013. Convergence of FPR-rs3-expressing neurons in the mouse accessory olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci* 56, 140-147.
- Doty RL. 2010. The great pheromone myth. Baltimore, John Hopkins University Press.
- Doving KB, Trotier D. 1998. Structure and function of the vomeronasal organ. *J Exp Biol* 201, 2913-2925.
- Dulac C. 1997. Molecular biology of pheromone perception in mammals. *Semin Cell Dev Biol* 8, 197-205.
- Eisthen HL. 1997. Evolution of vertebrate olfactory systems. *Brain Behav Evol* 50, 222-233.
- Fleischer J, Breer H. 2010. The Grueneberg ganglion: a novel sensory system in the nose. *Histol Histopathol* 25, 909-915.
- Fleischer J, Hass N, Schwarzenbacher K, Besser S, Breer H. 2006. A novel population of neuronal cells expressing the olfactory marker protein (OMP) in the anterior/dorsal region of the nasal cavity. *Histochem Cell Biol* 125, 337-49.
- Fleischer J, Schwarzenbacher K, Besser S, Hass N, Breer H. 2006. Olfactory receptors and signalling elements in the Grueneberg ganglion. *J Neurochem* 98, 543-554.
- Fleischer J, Schwarzenbacher K, Breer H. 2007. Expression of trace amine-associated receptors in the Grueneberg ganglion. *Chem Senses* 32, 623-631.

Fleischer J, Mamasuew K, Breer H. 2009. Expression of cGMP signalling elements in the Grueneberg ganglion. *Histochem Cell Biol* 131, 75-88.

Foltán R, Sedý J. 2009. Behavioral changes of patients after orthognathic surgery develop on the basis of the loss of vomeronasal organ: a hypothesis. *Head Face Med* doi: 10.1186/1746-160X-5-5.

Fondon JW, Garner HR. 2004. Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 18058-18063.

Francia S, Pifferi S, Menini A, Tirindelli R. 2014. "Vomeronasal receptors and signal transduction in the vomeronasal organ of mammals", in *Neurobiology of Chemical Communication*, ed. C. Mucignat-Caretta. Boca Raton-Florida, CRC Press. Chapter 10.

Franklin RJM, Barnett SC. 1997. Do olfactory glia have advantages over Schwann cells for CNS repair? *J Neurosci Res* 50, 1-8.

Franklin RJM, Barnett SC. 2000. Olfactory ensheathing cells and CNS regeneration – the sweet smell of success? *Neuron* 28, 1-4.

Franssen EH, de Bree FM, Verhaagen J. 2007. Olfactory ensheathing glia: their contribution to primary olfactory nervous system regeneration and their regenerative potential following transplantation into the injured spinal cord. *Brain Res Rev* 56, 236-258.

Frasnelli J, Lundström JN, Boyle JA, Katsarkas A, Jones-Gotman M. 2011. The vomeronasal organ is not involved in the perception of endogenous odors. *Hum Brain Mapp* 32, 450-60.

Fuss SH, Omura M, Mombaerts P. 2005. The Grüneberg ganglion of the mouse projects axons to glomeruli in the olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 22, 2649-2654.

Gaines A. 2013. Olfactory disorders. *Am J Rhinol Allergy* doi: 10.2500/ajra.2013.27.3898.

Galibert F, Quignon P, Hitte C, André C. 2011. Toward understanding dog evolutionary and domestication history. *C R Biol* 334, 190-196.

Garcia-Velasco J, Mondragon M. 1991. The incidence of the vomeronasal organ in 1000 human subjects and its possible clinical significance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 39, 561-563.

Gelez H, Fabre-Nys C. 2004. The "male effect" in sheep and goats: a review of the respective roles of the two olfactory systems. *Horm Behav* 46, 257-271.

Giannetti N, Pellier V, Oestreicher AB, Astic L. 1995. Immunocytochemical study of the differentiation process of the septal organ of Masera in developing rats. *Brain Res Dev Brain Res* 84, 287-293.

Gibson AD, Garbers DL. 2000. Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. *Annu Rev Neurosci* 23, 417-439.

Giessel AJ, Datta SR. 2014. Olfactory maps, circuits and computations. *Curr Opin Neurobiol* 24, 120-132.

Gilad Y, Lancet D. 2003. Population differences in the human functional olfactory repertoire. *Mol Biol Evol* 20, 307-314.

Gilad Y, Man O, Pääbo S, Lancet D. 2003. Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 3324-3327.

Graeger, K. 1958. Die Nasenhöhle und die Nasennebenhöhlen beim Hund unter Besonderer Berücksichtigung der Siebbeinmuscheln. *Dtsch Tierärztl Wschr* 65, 425-429.

Granger N, Blamires H, Franklin RJ, Jeffery ND. 2012. Autologous olfactory mucosal cell transplants in clinical spinal cord injury: a randomized double-blinded trial in a canine translational model. *Brain* 135, 3227-3237.

Granger N, Franklin RJ, Jeffery ND. 2014. Cell Therapy for Spinal Cord Injuries: What Is Really Going on? *Neuroscientist* doi: 10.1177/1073858413514635.

Graziadei PPP. 1971. "The olfactory mucosa of vertebrates", in *Handbook of sensory physiology. Vol IV. Chemical senses 1, Olfaction*, ed LM Beidler. Berlin, Springer-Verlag, pp 27-58.

Graziadei PPC. 1977. "Functional anatomy of the mammalian chemoreceptor system", in *Chemical senses in vertebrates*, ed D Müller-Schwarze, MM Mozell. New York, Plenum Press, pp 435-454.

Graziadei PPC, Monti-Graziadei GA. 1978a. "Continuous nerve cell renewal in the olfactory system", in *Handbook of sensory physiology*, Volume 9, ed M Jacobson. New York, Springer, pp 55-83.

Graziadei PP, Monti Graziadei GA. 1978b. "The olfactory system: A model for the study of neurogenesis and axon regeneration in mammals", in *Neuronal Plasticity*, ed C W Cotman. Raven Press, New York, pp. 131-153.

Graziadei PP, Monti-Graziadei GA. 1979. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *J Neurocytol* 8, 1-18.

Griffiths PR, Brennan PA. 2014. Roles for learning in mammalian chemosensory responses. *Horm Behav* doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.08.010.

Grüneberg H. 1973. A ganglion probably belonging to the N. Terminalis system in the nasal mucosa of the mouse. *Z Anat Entwicklungsgesch* 140, 39-52.

- Grus WE, Zhang J. 2006. Origin and evolution of the vertebrate vomeronasal system viewed through system-specific genes. *Bioessays* 28, 709-718.
- Grus WE, Zhang J. 2008. Distinct evolutionary patterns between chemoreceptors of two vertebrate olfactory systems and the differential tuning hypothesis. *Mol Biol Evol* 25, 1593-1601.
- Grus WE, Zhang J. 2009. Origin of the genetic components of the vomeronasal system in the common ancestor of all extant vertebrates. *Mol Biol Evol* 26, 403-419.
- Grus WE, Shi P, Zhang Y, Zhang J. 2005. Dramatic variation of the vomeronasal pheromone receptor gene repertoire among five orders of placental and marsupial mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 5767-5772.
- Gutman DA, Magnuson M, Majeed W, Keifer OP Jr, Davis M, Ressler KJ, Keilholz S. 2013. Mapping of the mouse olfactory system with manganese-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *Brain Struct Funct* 218, 527-537.
- Halpern M. 1987. The organization and function of the vomeronasal system. *Ann Rev Neurosci* 10, 325-362.
- Halpern M, Martinez-Marcos A. 2003. Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Prog Neurobiol* 70, 245-318.
- Halpern M, Shapiro LS, Jia C. 1995. Differential localization of G proteins in the opossum vomeronasal system. *Brain Res* 677, 157-161.
- Halpern M, Jia C, Shapiro LS. 1998. Segregated pathways in the vomeronasal system. *Microsc Res Tech* 41, 519-529.
- Hammen GF, Turaga D, Holy TE, Meeks JP. 2014. Functional organization of glomerular maps in the mouse accessory olfactory bulb. *Nat Neurosci* 7, 953-961.
- Harder JD, Jackson LM. 2010. Chemical communication and reproduction in the gray short-tailed opossum (*Monodelphis domestica*). *Vitam Horm* 83, 373-399.
- Harvey RJ, Dalgorf DM. 2013. Sinonasal malignancies. *Am J Rhinol Allergy* 27, S35-8.
- Hegner D. 1962. Zur Morphologie der Ethmoturbinalia von *Ovis aries* und *Capra hircus*. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 75, 445-447.
- Hildebrand JG, Shepherd GM. 1997. Mechanisms of olfactory discrimination: converging evidence for common principles across phyla. *Annu Rev Neurosci* 20, 595-631.
- Higginson JR, Barnett SC. 2011. The culture of olfactory ensheathing cells (OECs): a distinct glial cell type. *Exp Neurol* 229, 2-9.

- Hoekstra HE, Coyne JA. 2007. The locus of evolution: evo devo and the genetics of adaptation. *Evolution* 61, 995-1016.
- Hohenbrink P, Mundy NI, Zimmermann E, Radespiel U. 2012. First evidence for functional vomeronasal 2 receptor genes in primates. *Biol Lett* doi: 10.1098/rsbl.2012.1006.
- Honoré A, Le Corre S, Derambure C, et al. 2012. Isolation, characterization, and genetic profiling of subpopulations of olfactory ensheathing cells from the olfactory bulb. *Glia* 60, 404-413.
- Huilgol D, Udin S, Shimogori T, et al. 2013. Dual origins of the mammalian accessory olfactory bulb revealed by an evolutionarily conserved migratory stream. *Nat Neurosci* 16, 157-165.
- Humphrey T. 1940. The development of olfactory and the accessory formations in human embryos and fetuses. *J Comp Neurol* 73, 431-468.
- Hurst JL, Beynon RJ. 2004. Scent wars: the chemobiology of competitive signalling in mice. *Bioessays* 26, 1288-1298.
- Ibrahim D, Nakamuta N, Taniguchi K, Yamamoto Y, Taniguchi K. 2014. Histological and lectin histochemical studies on the olfactory and respiratory mucosae of the sheep. *J Vet Med Sci* 76, 339-346.
- Imai T, Sakano H, Vossell LB. 2010. Topographic mapping: the olfactory system. *Cold Spring Harb Perspect Biol* doi: 10.1101/cshperspect.a001776.
- Imai T. 2012. Positional information in neural map development: lessons from the olfactory system. *Dev Growth Differ* 54, 358-365.
- Imaizumi T, Lankford KL, Waxman SG, Greer CA, Kocsis JD. 1998. Transplanted olfactory ensheathing cells remyelinate and enhance axonal conduction in the demyelinated dorsal columns of the rat spinal cord. *J Neurosci* 18, 6176-6185.
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431, 931-945.
- Ishida T, Takei R, Gautam SH et al. 2008. Voltage-gated channel properties of epithelial cells in porcine vomeronasal organ. *Neurosci Lett* 441, 277-281.
- Ishii T, Mombaerts P. 2008. Expression of nonclassical class I major histocompatibility genes defines a tripartite organization of the mouse vomeronasal system. *J Neurosci* 28, 2332-2341.
- Ishii T, Mombaerts P. 2011. Coordinated coexpression of two vomeronasal receptor V2R genes per neuron in the mouse. *Mol Cell Neurosci* 46, 397-408.

- Isogai Y, Si S, Pont-Lezica L, Tan T, Kapoor V, Murthy VN, Dulac C. 2011. Molecular organization of vomeronasal chemoreception. *Nature* 478, 241-245.
- Issel-Tarver L, Rine J. 1996. Organization and expression of canine olfactory receptor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 10897-10902.
- Issel-Tarver L, Rine J. 1997. The evolution of mammalian olfactory receptor genes. *Genetics* 145, 185-195.
- Iwatsuki K, Yoshimine T, Kishima H, Aoki M, Yoshimura K, Ishihara M, Ohnishi Y, Lima, C. 2008. Transplantation of olfactory mucosa following spinal cord injury promotes recovery in rats. *Neuroreport* 19, 1249-1252.
- Jacobson L. 1813. Anatomisk beskrivelse over et nyt organ I huusdyrenes nase. *Vet-Selskapets Skrifter* 2, 209-246.
- Jani HR, Raisman G. 2004. Ensheathing cell cultures from the olfactory bulb and mucosa. *Glia* 47, 130-137.
- Jia C, Halpern M. 1996. Subclasses of vomeronasal receptor neurons: differential expression of G proteins (Gi2a and Goa) and segregated projections to the accessory olfactory bulb. *Brain Res* 719, 117-128.
- Jiang Y, Xie M, Chen W, et al. 2014. The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism. *Science* 344, 1168-1173.
- Johnson A, Josephson R, Hawke M. 1985. Clinical and histological evidence for the presence of the vomeronasal (Jacobson's) organ in adult humans. *J Otolaryngol* 14, 71-79.
- Kaluza JF, Gussing F, Bohm S, Breer H, Strotmann J. 2004. Olfactory receptors in the mouse septal organ. *J Neurosci Res* 76, 442-452.
- Kachramanoglou C, Law S, Andrews P, Li D, Choi D. 2013. Culture of olfactory ensheathing cells for central nerve repair: the limitations and potential of endoscopic olfactory mucosal biopsy. *Neurosurgery* 72, 170-178.
- Karlson P, Lüscher M. 1959. Pheromones: a new term for a class of biologically active substances. *Nature* 183, 55-56.
- Karlsson EK, Lindblad-Toh K. 2008. Leader of the pack: gene mapping in dogs and other model organisms. *Nat Rev Genet* 9, 713-725.
- Karunadasa DK, Chapman C, Bicknell RJ. 2006. Expression of pheromone receptor gene families during olfactory development in the mouse: expression of a V1 receptor in the main olfactory epithelium. *Eur J Neurosci* 23, 2563-2572.
- Kavoi B, Makanya A, Hassanali J, Carlsson HE, Kiama S. 2010. Comparative functional structure of the olfactory mucosa in the domestic dogs and sheep. *Ann Anat* 192, 329-337.

Keller A, Vosshall LB. 2008. Better smelling through genetics: mammalian odor perception. *Curr Opin Neurobiol* 18, 364-369.

Keller M, Lévy F. 2012. The main but not the accessory olfactory system is involved in the processing of socially relevant chemosignals in ungulates. *Front Neuroanat* doi: 10.3389/fnana.2012.00039.

Keverne EB. 1999. The vomeronasal organ. *Science* 286, 716-720.

Keverne EB. 2005. Odor here, odor there: chemosensation and reproductive function. *Nature Neurosci* 8, 1637-1638.

Khan AG, Parthasarathy K, Bhalla US. 2010. Odor representations in the mammalian olfactory bulb. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2, 603-611.

Khanna C, Lindblad-Toh K, Vail D et al. 2006. The dog as a cancer model. *Nature Biotechnol* 24, 1065-1066.

King-Robson J. 2011. Encouraging regeneration in the central nervous system: is there a role for olfactory ensheathing cells? *Neurosci Res* 69, 263-275.

Knecht M, Kuhnau D, Hüttenbrink KB, Witt M, Hummel T. 2001. Frequency and localization of the putative vomeronasal organ in humans in relation to age and gender. *Laryngoscope* 111, 448-452.

Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsumoto H, et al. 2007. Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. *Nature* 450, 503-508.

Kociánová I, Gorošová A, Tichý F, Čížek P, Machálka M. 2006. Structure of Masera's septal olfactory organ in cat (*Felix silvestris f. catus*). Light microscopy in selected stages of ontogeny. *Acta Vet. Brno* 75, 471-475.

Kolb A von. 1979. Lichtmikroskopische Untersuchungen an der Riechschleimhaut des Hausschafes (*Ovis aries* L.). *Anat Anz* 146, 444-455.

Koos DS, Fraser SE. 2005. The Grueneberg ganglion projects to the olfactory bulb. *Neuroreport* 16, 1929-1932.

Krajník J, Kollndorfer K, Notter LA, Mueller CA, Schöpf V. 2014. The impact of olfactory dysfunction on interoceptive awareness. *Psychophysiology* doi: 10.1111/psyp.12316.

Kratzing J. 1970. The olfactory mucosa of the sheep. *Aust J Biol Sci* 23, 447-458.

Kratzing J. 1971. The structure of the vomeronasal organ in the sheep. *J Anat* 108, 247-260.

Kratzing JE. 1978. The olfactory apparatus of the bandicoot (*Isodon macrourus*): fine structure and presence of a septal olfactory organ. *J Anat* 125, 601–613.

Kreutzer EW, Jafek BW. 1980. The vomeronasal organ of Jacobson in the human embryo and fetus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 88, 119-123.

Kwon HJ, Koo JH, Zufall F, Leinders-Zufall T, Margolis FL. 2009. Ca^{2+} extrusion by NCX is compromised in olfactory sensory neurons of $\text{OMP}^{-/-}$ mice. *PLoS ONE* doi: 10.1371/journal.pone.0004260.

Lamond R, Barnett SC. 2013. Schwann cells but not olfactory ensheathing cells inhibit CNS myelination via the secretion of connective tissue growth factor. *J Neurosci* 33, 18686-18697.

Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860-921. [Erratum, *Nature* 2001; 412:565.]

Laurent G. 1997. Olfactory processing: maps, time and codes. *Curr Opin Neurobiol* 7, 547-553.

Lauruschkus N. 1942. Über Riechfeldgrösse und Riechfeldkoeffizient bei einigen Hunderassen und der Katze. *Arch Tierheilk* 77, 473-497.

Lee S, Boot LM. 1955. Spontaneous pseudopregnancy in mice. *Acta Physiol Pharmacol Neurol* 4, 442-443.

Leinwand SG, Chalasani SH. 2011. Olfactory networks: from sensation to perception. *Curr Opin Genet Dev* 21, 806-811.

Leonard JA, Wayne RK, Wheeler J, Valadez R, Guillen S, Vila C. 2002. Ancient DNA evidence for old world origin of new world dogs. *Science* 298, 1613-1616.

Levai O, Strotmann J. 2003. Projection pattern of nerve fibers from the septal organ: Dil-tracing studies with transgenic OMP mice. *Histochem Cell Biol* 120, 483-492.

Li Y, Field PM, Raisman G. 1997. Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells. *Science* 277, 2000-2002.

Liao B-Y, Weng M-P, Zhang J. 2010. Contrasting genetic paths to morphological and physiological evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 7353-7358.

Liberles SD, Buck LB. 2006. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature* 442, 645-650.

Liberles SD. 2014. Mammalian pheromones. *Annu Rev Physiol* 76, 151-175.

Liberles SD, Horowitz LF, Kuang D, et al. 2009. Formyl peptide receptors are candidate chemosensory receptors in the vomeronasal organ. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 9842-9847.

Licht G, Meredith M. 1987. Convergence of main and accessory olfactory pathways onto single neurons in the hamster amygdala. *Exp Brain Res* 69, 7-18.

Lin W, Margolskee R, Donnert G, Hell SW, Restrepo D. 2007. Olfactory neurons expressing transient receptor potential channel M5 (TRPM5) are involved in sensing semiochemicals. *Proc Nat Acad Sci USA* 104, 2471-2476.

Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, et al. 2005. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438, 803-819.

Lindsay SL, Riddell JS, Barnett SC. 2010. Olfactory mucosa for transplant-mediated repair: a complex tissue for a complex injury? *Glia* 58, 125-134.

Liu CY, Fraser SE, Koos DS. 2009. Grueneberg ganglion olfactory subsystem employs a cGMP signaling pathway. *J Comp Neurol* 516, 36-48.

Lledo PM, Gheusi G, Vincent JD. 2005. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev* 85, 281-317.

Lodovichi C, Belluscio L, Katz LC. 2003. Functional topography of connections linking mirror-symmetric maps in the mouse olfactory bulb. *Neuron* 38, 265-276.

Loeffler K. 1958. Zur Topographie der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen bei den kleinen Wiederkäuern. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 71, 457-465.

Loscher W, Schwartz-Porsche D, Frey HH, Schmidt D. 1985. Evaluation of epileptic dogs as an animal model of human epilepsy. *Arzneimittelforschung* 35, 82-87.

Luo M. 2008. The necklace olfactory system in mammals. *J Neurogenet* 22, 229-238.

Luo M, Flanagan JG. 2007. Development of continuous and discrete neural maps. *Neuron* 56, 284-300.

Ma, M. 2007. Encoding olfactory signals via multiple chemosensory systems. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 42, 463-480.

Ma M. 2010. "Multiple olfactory subsystems convey various sensory signals", in: *The Neurobiology of Olfaction*, ed. A. Menini. Boca Raton-Florida, CRC Press, chapter 9.

Ma M, Grosmaître X, Iwema CL, Baker H, Greer CA, Shepherd GM. 2003. Olfactory signal transduction in the mouse septal organ. *J Neurosci* 23, 317-324.

Macchi, G. 1951. The ontogenic development of the olfactory telencephalon in man. *J Comp Neurol* 116, 245-305.

Mackay-Sim A, St John JA. 2011. Olfactory ensheathing cells from the nose: clinical application in human spinal cord injuries. *Exp Neurol* 229, 174-180.

- Magklara A, Lomvardas S. 2013. Stochastic gene expression in mammals: lessons from olfaction. *Trends Cell Biol* 23, 449-456.
- Mamasuew K, Breer H, Fleischer J. 2008. Grueneberg ganglion neurons respond to cool ambient temperature. *Eur J Neurosci* 28, 1775-1785.
- Mamasuew K, Hofmann N, Breer H, Fleischer J. 2011. Grüneberg ganglion neurons are activated by a defined set of odorants. *Chem Senses* 28, 271-282.
- Man O, Willhite DC, Crasto CJ, Shepherd GM, Gilad Y. 2007. A framework for exploring functional variability in olfactory receptor genes. *PLoS One* doi: 10.1371/journal.pone.0000682.
- Mandiyan VS, Coats JK, Shah NM. 2005. Deficits in sexual and aggressive behaviors in *Cnga2* mutant mice. *Nature Neurosci* 8, 1660-1662.
- Mann G. 1961. Bulbus olfactorius accessorius in Chiroptera. *J Comp Neurol* 116, 135-143.
- Margolis FL. 1972. A brain protein unique to the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci USA* 69, 1221-1224.
- Margolis FL. 1982. Olfactory marker protein (OMP). *Scand J Immunol* 9, 181-199.
- Marshall DA, Maruniak JA. 1986. Masera's organ responds to odorants. *Brain Res* 366, 329-332.
- Mason SL, Maddox TW, Lillis SM, Blackwood L. 2013. Late presentation of canine nasal tumours in a UK referral hospital and treatment outcomes. *J Small Anim Pract* 54, 347-353.
- Mast TG, Samuelsen CL. 2009. Human pheromone detection by the vomeronasal organ: unnecessary for mate selection? *Chem Senses* 34, 529-531.
- Matsuo T, Rossier DA, Kan C, Rodriguez I. 2012. The wiring of Grueneberg ganglion axons is dependent on neuropilin 1. *Development* 139, 2783-2791.
- McCotter E. 1912. The connection of the vomeronasal organ with the accessory olfactory bulb in the opossum and mammals. *Anat Rec* 6, 299-331.
- McEntee MC. 2004. "Neoplasms of the nasal cavity", in: *Respiratory disease in dogs and cats*, ed. LG King. Philadelphia, Saunders, pp. 293-301.
- Meisami E, Bhatnagar KP. 1998. Structure and diversity in mammalian accessory olfactory bulb. *Microsc Res Tech* 43, 476-499.

Menco BP, Morrison EE. 2003. "Morphology of the mammalian olfactory epithelium: form, fine structure, function and pathology", in, *Handbook of olfaction and gustation*. RL Doty, ed. New York, Marcel Dekker, pp 17–49.

Menke C. 2003. Morphologie und topographische Anatomie der Nase, der Nasenhöhle sowie der Nasennebenhöhlen und assoziierten Strukturen beim Europäischen Mufflon (*Ovis gmelini musimon* Pallas 1811). Inaugural Dissertation. Tierärztliche Hochschule Hannover.

Meredith M. 1994. Chronic recording of vomeronasal pump activation in awake behaving hamsters. *Physiol Behav* 56, 345-354.

Meredith M. 1998. Vomeronasal, olfactory, hormonal convergence in the brain. Cooperation or coincidence? *Ann N Y Acad Sci* 855, 349-361.

Meredith M. 2001. Human vomeronasal organ function: a critical review of the best and worse cases. *Chem Senses* 26, 433-445.

Meredith M, Westberry JM. 2004. Distinctive responses in the medial amygdala to same-species and different-species pheromones. *J Neurosci* 24, 5719-5725.

Meredith M, Marques DM, O'Connell CJ, Stern FL. 1980. Vomeronasal pump: significance for male hamster sexual behaviour. *Science* 207, 1224-1226.

Michaloski JS, Galante PA, Nagai MH, Armelin-Correa L, Chien MS, Matsunami H, Malnic B. 2011. Common promoter elements in odorant and vomeronasal receptor genes. *PLoS One* doi: 10.1371/journal.pone.0029065.

Mihalkovics, V. 1898. Nasenhöhle und Jacobsonschen organ. *Anat. Hefte* 11, 1-108.

Miyamichi K, Serizawa S, Kimura HM, Sakano H. 2005. Continuous and overlapping expression domains of odorant receptor genes in the olfactory epithelium determine the dorsal/ventral positioning of glomeruli in the olfactory bulb. *J Neurosci* 25, 3586-3592.

Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M, Edmondson J, Axel R. 1996. Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 87, 675-686.

Monti-Bloch L, Jennings-White C, Berliner DL. 1998. The human vomeronasal system. A review. *Ann NY Acad Sci* 855, 373-389.

Monti Graziadei GA, Stanley RS, Graziadei PP. 1980. The olfactory marker protein in the olfactory system of the mouse during development. *Neuroscience* 5, 1239-1252.

Moran DT, Jafek BW, Rowley JC. 1991. The vomeronasal (Jacobson's) organ in man: ultrastructure and frequency of occurrence. *J Steroid Biochem Mol Biol* 39, 545-552.

Mori K. 1987. Membrane and synaptic properties of identified neurons in the olfactory bulb. *Prog. Neurobiol* 29, 275-320.

Mori K, Yoshihara Y. 1995. Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system. *Prog Neurobiol* 45, 585-619.

Mori K, Sakano H. 2011. How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Annu Rev Neurosci* 34, 467-499.

Mori K, von Campenhausen H, Yoshihara Y. 2000. Zonal organization of the mammalian main and accessory olfactory systems. *Phil Trans R Soc London B* 355, 1801-1812.

Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M. 2006. Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 86, 409-433.

Moulton DG. 1967. Olfaction in mammals. *Am Zool* 7, 421-429.

Moulton DG, Fink RP. 1972. "Cell proliferation and migration in the olfactory epithelium", in: *Olfaction and Taste IV*, ed. D Schneider. Stuttgart, Weissenschtliche Verlagsgesellschaft MBH, pp. 2-26.

Moulton DG, Beidler LM. 1967. Structure and function in the peripheral olfactory system. *Physiol Rev* 47, 1-52.

Mucignat-Caretta C, Redaelli M, Caretta A. 2012. One nose, one brain: contribution of the main and accessory olfactory system to chemosensation. *Front Neuroanat* doi: 10.3389/fnana.2012.00046.

Mueller F, Fuchs B, Kaser-Hotz B. 2007. Comparative biology of human and canine osteosarcoma. *Anticancer Res* 27, 155-164.

Müller A. 1955. Quantitative studies on olfactory epithelium of dogs. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 41, 335-350.

Müller F, O'Rahilly R. 2004. Olfactory structures in staged human embryos. *Cells Tissues Organs* 178, 93-116.

Munger SD. 2009. Noses within noses. *Nature* 459, 521-522.

Munger SD, Leinders-Zufall T, Zufall F. 2009. Subsystem organization of the mammalian sense of smell. *Annu Rev Physiol* 71, 115-140.

Murthy VN. 2011. Olfactory maps in the brain. *Annu Rev Neurosci* 34, 233-258.

Nakajima T, Sakaue M, Kato M, Saito S, Ogawa K, Taniguchi K. 1998. Immunohistochemical and enzyme-histochemical study of the accessory olfactory bulb of the dog. *Anat Rec* 252, 393-402.

Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB Jr. 1984. Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol* 110, 641-646.

- Nei M, Niimura Y, Nozawa M. 2008. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. *Nature Neurosci* 3, 1035-1043.
- Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. 2009. Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. *Otolaryngol Clin North Am* 42, 193-205.
- Neuhaus W. 1955. Die Form der Riechzellen des Hundes. *Naturwissenschaften* 42, 374-375.
- Nicholas FW, Wade CM. 2011. Canine genetics: a very special issue. *Vet J* 189, 123-125.
- Nieuwenhuys R, ten Donkelaar HJ, Nicholson C. 1998. The central nervous system of vertebrates. Springer, Berlin.
- Niimura Y, Nei M. 2003. Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 12235-12240.
- Niimura Y, Nei M. 2005. Evolutionary changes of the number of olfactory receptor genes in the human and mouse lineages. *Gene* 346, 23-28.
- Niimura Y, Nei M. 2007. Extensive gains and losses of olfactory receptor genes in mammalian evolution. *PLoS One* doi: 10.1371/journal.pone.0000708.
- Niimura Y. 2012. Olfactory receptor multigene family in vertebrates: from the viewpoint of evolutionary genomics. *Curr Genomics* 13, 103-114.
- Novikova LN, Lobov S, Wiberg M, Novikov LN. 2011. Efficacy of olfactory ensheathing cells to support regeneration after spinal cord injury is influenced by method of culture preparation. *Exp Neurol* 229, 132-142.
- Oka Y, Katada S, Omura M, Suwa M, Yoshihara Y, Touhara K. 2006. Odorant receptor map in the mouse olfactory bulb: in vivo sensitivity and specificity of receptor-defined glomeruli. *Neuron* 52, 857-869.
- Olender T, Fuchs T, Linhart C, et al. 2004. The canine olfactory subgenome. *Genomics* 83, 361-372.
- Oral E, Aydin MD, Aydin N, Ozcan H, Hacimuftuoglu A, Sipal S, Demirci E. 2013. How olfaction disorders can cause depression? The role of habenular degeneration. *Neuroscience* 240, 63-69.
- Ostrander EA. 2012a. Introduction to the special issue on advances in the canine system for genetic studies. *Mamm Genome* 23, 1-2.
- Ostrander EA. 2012b. Both ends of the leash--the human links to good dogs with bad genes. *N Engl J Med* 367, 636-646.

Overall K L. 2000. Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 24, 727-776.

Pacifico R, Dewan A, Cawley D, Guo C, Bozza T. 2012. An olfactory subsystem that mediates high-sensitivity detection of volatile amines. *Cell Rep* 2, 76-88.

Paigen K. 1995. A miracle enough: the power of mice. *Nature Med* 1, 215-220.

Parker GH. 1922. Smell, taste and allied senses in vertebrates. Philadelphia, Lippincott, pp. 92-98.

Parker HG, Shearin AL, Ostrander EA. 2010. Man's best friend becomes biology's best in show: genome analyses in the domestic dog. *Annu Rev Genet* 44, 309-336.

Parker HG. 2012. Genomic analyses of modern dog breeds. *Mamm Genome* 23, 19-27.

Patel RM, Pinto JM. 2014. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat* 27, 54-60.

Pearlman SJ. 1934. Jacobson's organ: its anatomy, gross, microscopic and comparative, with some observations as well on its function. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 43, 739-768.

Petrulis A. 2013. Chemosignals, hormones and mammalian reproduction. *Horm Behav* 63, 723-741.

Philpott CM, Boak D. 2014. The impact of olfactory disorders in the United Kingdom. *Chem Senses* doi: [10.1093/chemse/bju043](https://doi.org/10.1093/chemse/bju043).

Poo C, Isaacson JS. 2009. Odor representations in olfactory cortex: "sparse" coding, global inhibition, and oscillations. *Neuron* 62, 850-861.

Poran NS. 1998. Vomeronasal organ and its associated structures in the opossum *Monodelphis domestica*. *Microsc Res Tech* 43, 500-510.

Quignon P, Rimbault M, Robin S, Galibert F. 2012. Genetics of canine olfaction and receptor diversity. *Mamm Genome* 23, 132-143.

Radtke C, Kocsis JD. 2012. Peripheral nerve injuries and transplantation of olfactory ensheathing cells for axonal regeneration and remyelination: fact or fiction? *Int J Mol Sci* 13, 12911-12924.

Raisman G. 1985. Specialized neuroglial arrangement may explain the capacity of vomeronasal axons to reinnervate central neurons. *Neuroscience* 14, 237-254.

Raisman G. 2001. Olfactory ensheathing cells – another miracle cure for spinal cord injury? *Nat Rev Neurosci.* 2, 369-375.

Ramón-Cueto A, Avila J. 1998. Olfactory ensheathing glia: Properties and function. *Brain Res Bull.* 46, 175-187.

Ramón-Cueto A, Nieto-Sampedro M. 1994. Regeneration into the spinal cord of transected dorsal root axons is promoted by ensheathing glia transplants. *Exp Neurol* 127, 232-244.

Ramón-Cueto A, Plant GW, Avila J, Bunge MB. 1998. Long distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants. *J Neurosci* 18, 3803-3815.

Ramón-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. 2000. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* 25, 425-435.

Rao YJ, Zhu WX, Du ZQ, et al 2014. Effectiveness of olfactory ensheathing cell transplantation for treatment of spinal cord injury. *Genet Mol Res* 13, 4124-4129.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1993. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 73, 597-609.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1994. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell* 79, 1245-1255.

Restrepo D, Arellano J, Oliva AM, Schaefer ML, Lin W. 2004. Emerging views on the distinct but related roles of the main and accessory olfactory systems in responsiveness to chemosensory signals in mice. *Horm Behav* 46, 247-256.

Richter H. 1932. Ein Beitrage zur frage des vorhandenseins des Jacobson'schen organ beim Menschen und zur Histology seiner naheren umgebung. *Folia Otolaryngol* 22, 193-200.

Rivière S, Challet L, Fluegge D, Spehr M, Rodriguez I. 2009. Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors. *Nature* 459, 574-577.

Robin S, Tacher S, Rimbault M, Vaysse A, Dréano S, André C, Hitte C, Galibert F. 2009. Genetic diversity of canine olfactory receptors. *BMC Genomics* doi: 10.1186/1471-2164-10-21.

Rodolfo-Masera T. 1943. Sur l'esistenza di un particolare organo olfattivo nel setto nasale della cavia e di altri roditori. *Arch Ital Anat Embryol* 48, 157-212.

Rodriguez I. 2013. Singular expression of olfactory receptor genes. *Cell* 155, 274-277.

Rodriguez I. 2005. Remarkable diversity of mammalian pheromone receptor repertoires. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 6639-6640.

Roet KC, Verhaagen J. 2014. Understanding the neural repair-promoting properties of olfactory ensheathing cells. *Exp Neurol* 261C, 594-609.

- Roppolo D, Ribaud V, Jungo VP, Lüscher C, Rodríguez I. 2006. Projection of the Grüneberg ganglion to the mouse olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 23, 2887-2894.
- Rouquier S, Giorgi D. 2007. Olfactory receptor gene repertoires in mammals. *Mutat Res* 616, 95-102.
- Rubin BD, Katz LC. 1999. Optical imaging of odorant representation in the mammalian olfactory bulb. *Neuron* 23, 499-511.
- Sakano H. 2010. Neural map formation in the mouse olfactory system. *Neuron* 67, 530-542.
- Salazar I, Sánchez Quinteiro P. 1998. Supporting tissue and vasculature of the mammalian vomeronasal organ: the rat as a model. *Microsc Res Tech* 41, 492-505.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P. 2003. Differential development of binding sites for four lectins in the vomeronasal system of juvenile mouse: from the sensory transduction site to the first relay stage. *Brain Res* 979, 15-26.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P. 2009. The risk of extrapolation in neuroanatomy: the case of the mammalian vomeronasal system. *Front Neuroanat* doi: 10.3389/neuro.05.022.2009.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P. 2011. A detailed morphological study of the vomeronasal organ and the accessory olfactory bulb of cats. *Microsc Res Tech* 74, 1109-1120.
- Salazar I, Barber PC, Cifuentes JM. 1992. Anatomical and immunohistological demonstration of the primary neural connections of the vomeronasal organ in the dog. *Anat Rec* 233, 309-313.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P, Cifuentes JM, García Caballero T. 1996. The vomeronasal organ of the cat. *J Anat* 188, 445-454.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P, Lombardero M, Cifuentes JM. 2000. A descriptive and comparative lectin histochemical study of the vomeronasal system in pigs and sheep. *J Anat* 196, 15-22.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P, Lombardero M, Cifuentes JM. 2001. Histochemical identification of carbohydrate moieties in the accessory olfactory bulb of the mouse using a panel of lectins. *Chem Senses* 26, 645-652.
- Salazar I, Lombardero M, Alemañ N, Sánchez Quinteiro P. 2003. Development of the vomeronasal receptor epithelium and the accessory olfactory bulb in sheep. *Microsc Res Tech* 61, 438-447.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P, Lombardero M, Alemañ N, Fernández Trocóniz P. 2004. The prenatal maturity of the accessory olfactory bulb in pigs. *Chem Senses* 29, 3-11.

- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P, Alemañ N, Cifuentes JM, Fernández Trocóniz P. 2007. Diversity of the vomeronasal system in mammals: the singularities of the sheep model. *Micros Res Tech* 70, 752-762.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P, Alemañ N, Prieto D. 2008. Anatomical, immunohistochemical and physiological characteristics of the vomeronasal vessels in cows and their possible role in vomeronasal reception. *J Anat* 212, 686-697.
- Salazar I, Cifuentes JM, Sánchez-Quinteiro P. 2013. Morphological and immunohistochemical features of the vomeronasal system in dogs. *Anat Rec* 296, 146-155.
- Savic I, Hedén-Blomqvist E, Berglund H. 2009. Pheromone signal transduction in humans: what can be learned from olfactory loss. *Hum Brain Mapp* 30, 3057-3065.
- Savolainen P, Zhang YP, Luo J, Lundeberg J, Leitner T. 2002. Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs. *Science* 298, 1610-1613.
- Scalia F, Winans SS. 1975. The differential projections of the olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals. *J Comp Neurol* 161, 31-56.
- Schmid A, Pyrski M, Biel M, Leinders-Zufall T, Zufall F. 2010. Grüneberg ganglion neurons are finely tuned cold sensors. *J Neurosci* 30, 7563-7568.
- Schoenebeck JJ, Ostrander EA. 2013. The genetic of canine skull shape variation. *Genetics* 193, 317-325.
- Schoenfeld TA, Cleland TA. 2005. The anatomical logic of smell. *Trends Neurosci* 28, 620-627.
- Shapiro LS, EE PL, Halpern M. 1995. Lectin histochemical identification of carbohydrate moieties in opossum chemosensory systems during development, with special emphasis on VVA-identified subdivisions in the accessory olfactory bulb. *J Morphol* 224, 331-349.
- Shapiro LS, Roland RM, Li CS, Halpern M. 1996. Vomeronasal system involvement in response to conspecific odors in adult male opossums, *Monodelphis domestica*. *Behav Brain Res* 77, 101-113.
- Shearin AL, Ostrander EA. 2010. Leading the way: canine models of genomics and disease. *Dis Model Mech* 3, 27-34.
- Shepherd GM. 1972. Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 52, 864-917.
- Shepherd GM. 1977. "The olfactory bulb: A simple system in the mammalian brain", in *Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, Vol. 1, Part 1*. Bethesda, Am Physiol Sot, pp. 945-968.

Shepherd GM. 1979. "The functional analysis of local circuits in the olfactory bulb" in *The Neuroscience: Fourth Study Program*. ed F0 Schmitt, and FG Worden. Cambridge-MA, MIT Press, pp. 129-144.

Shepherd GM. 1985. "The olfactory system: The use of neural space for a non-spatial modality", in *Contemporary Sensory Neurobiology*. New York, Alan R Liss, pp. 99-114.

Shepherd GM. 2006. Behaviour: smells, brains and hormones. *Nature* 439, 149-151.

Shi P, Zhang J. 2009. Extraordinary diversity of chemosensory receptor gene repertoires among vertebrates. *Results Probl Cell Differ* doi: 10.1007/400_2008_4.

Shyu WC, Liu DD, Lin SZ, et al., 2008. Implantation of olfactory ensheathing cells promotes neuroplasticity in murine models of stroke. *J Clin Invest* 118, 2482-2495.

Slabý O. 1990. Contribution to the knowledge of the morphogenesis of the nasal apparatus of the domestic sheep (*Ovis aries L.*). *Folia Morphol* 38, 202-220.

Soucy ER, Albeanu DF, Fantana AL, Murthy VN, Meister M. 2009. Precision and diversity in an odor map on the olfactory bulb. *Nature Neurosci* 12, 103-104.

Spehr M, Spehr J, Ukhanov K, Kelliher KR, Leinders-Zufall T, Zufall F. 2006. Parallel processing of social signals by the mammalian main and accessory olfactory systems. *Cell Mol Life Sci* 63, 1476-1484.

St John A, Claxton C, Robinson MW, Yamamoto F, Domino SE, Key B. 2006. Genetic manipulation of blood group carbohydrates alters development and pathfinding of primary sensory axons of the olfactory systems. *Dev Biol* 298, 470-484.

Stensaas LJ, Lavker RM, Monti-Bloch L, Grosser BI, Berliner DL. 1991. Ultrastructure of the human vomeronasal organ. *J Steroid Biochem Mol Bio* 39, 553-560.

Stettler DD, Axel R. 2009. Representations of odor in the piriform cortex. *Neuron* 63, 854-864.

Storan MJ, Key B. 2006. Septal organ of Gröneberg is part of the olfactory system. *J Comp Neurol* 494, 834-844.

Strotman J, Breer H. 2006. Formation of glomerular maps in the olfactory system. *Semin Cell Dev Biol* 17, 402-410.

Su CY, Menuz K, Carlson JR. 2009. Olfactory perception: receptors, cells, and circuits. *Cell* 139, 45-59.

Sutter N, Ostrander E. 2004. Dog star rising: The canine genetic system. *Nature Rev Genet* 5, 900-910.

- Suzuki Y, Takeda M, Obara N, Suzuki N, Takeichi N. 2000. Olfactory epithelium consisting of supporting cells and horizontal basal cells in the posterior nasal cavity of mice. *Cell Tissue Res* 299, 313-325.
- Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, et al. 2013. Transplantation of autologous olfactory ensheathing cells in complete human spinal cord injury. *Cell Transplant* 22, 1591-1612.
- Tacher S, Quignon P, Rimbault M, Dreano S, Andre C, Galibert F. 2005. Olfactory receptor sequence polymorphism within and between breeds of dogs. *J Hered* 96, 812-816.
- Takigami S, Mori Y, Ichikawa M. 2000. Projection pattern of vomeronasal neurons to the accessory olfactory bulb in goats. *Chem Senses* 25, 387-393.
- Taniguchi K, Arai T, Ogawa K. 1993. Fine structure of the septal olfactory organ of Masera and its associated gland in the golden hamster. *J Vet Med Sci* 55, 107-116.
- Taylor JS, Raes J. 2004. Duplication and divergence: the evolution of new genes and old ideas. *Annu Rev Genet* 38, 615-643.
- Tian H, Ma M. 2004. Molecular organization of the olfactory septal organ. *J Neurosci* 24, 8383-8390.
- Tian H, Ma M. 2008. Differential development of odorant receptor expression patterns in the olfactory epithelium: a quantitative analysis in the mouse septal organ. *Dev Neurobiol* 68, 476-486.
- Treloar HB, Miller AM, Ray A, Greer CA. 2010. Development of the olfactory system, in Menini A, editor. *The Neurobiology of Olfaction*. Boca Raton-Florida, CRC Press, chapter 5.
- Trotier D. 2011. Vomeronasal organ and human pheromones. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 128, 184-190.
- Trotier D, Eloit C, Wassef M, Talmain G, Bensimon JL, Doving KB, Ferrand J. 2000. The vomeronasal cavity in adult humans. *Chem Senses* 25, 369-380.
- Tsai KL, Clark LA, Murphy KE. 2007. Understanding hereditary diseases using the dog and human as companion model systems. *Mamm Genome* 18, 444-451.
- Turek MM, Lana SE. 2012. "Canine nasosinal tumours", in *Small Animal Clinical Oncology*, ed SJ Withrow, DM Vail. St. Louis, Saunders, pp. 525-540.
- Uchida N, Takahashi YK, Tanifuji M, Mori K. 2000. Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. *Nat Neurosci* 3, 1035-1043.
- Vail DM, MacEwen EG. 2000. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest* 18, 781-792.

- Vandenbergh J. 1969. Male odor accelerates female sexual maturation in mice. *Endocrinology* 84, 658-660.
- Vassar R, Ngai J, Axel R. 1993. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell* 74, 309-318.
- Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nuñez JM, Vosshall LB, Axel R. 1994. Topographical organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell* 79, 981-991.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. 2001. The sequence of the human genome. *Science* 291, 1304-1351. [Erratum, *Science* 2001; 292:1838.]
- Vidić B, Greditzer HG, Litchy WJ. 1972. The structure and prenatal morphogenesis of the nasal septum in the rat. *J Morphol* 137, 131-147.
- Vilà C, Savolainen P, Maldonado JE, et al. 1997. Multiple and ancient origins of the domestic dog. *Science* 276, 1687-1689.
- Wagner S, Gresser AL, Torello AT, Dulac C. 2006. A multireceptor genetic approach uncovers an ordered integration of VNO sensory inputs in the accessory olfactory bulb. *Neuron* 50, 697-709.
- Walz A, Feinstein P, Khan M, Mombaerts P. 2007. Axonal wiring of guanylate cyclase-D-expressing olfactory neurons is dependent on neuropilin 2 and semaphorin 3F. *Development* 134, 4063-4072.
- Wang Z, Nudelman A, Storm DR. 2007. Are pheromones detected through the main olfactory epithelium? *Mol Neurobiol* 35, 317-323.
- Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, et al. Mouse genome sequencing consortium. 2002. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 420, 520-562.
- Wayne RK, von Holdt BM. 2012. Evolutionary genomics of dog domestication. *Mamm Genome* 23, 3-18.
- Weiler E, Farbman AI. 2003. The septal organ of the rat during postnatal development. *Chem Senses* 28, 581-593.
- Wekesa KS, Anholt RR. 1999. Differential expression of G proteins in the mouse olfactory system. *Brain Res* 837, 117-126.
- Wessels Q, Hoogland PV, Vorster W. 2014. Anatomical evidence for an endocrine activity of the vomeronasal organ in humans. *Clin Anat* 27, 856-860.
- Whitten W. 1956. Modification of the oestrus cycle of the mouse by external stimuli associated with the male. *J Endocrinol* 13, 399-404.

Wilson KCP, Raisman G. 1980. Age-related changes in the neurosensory epithelium of the mouse vomeronasal organ: Extended period of postnatal growth in size and evidence for rapid cell turnover in the adult. *Brain Res* 185, 103-113.

Wilson RI, Mainen ZF. 2006. Early events in olfactory processing. *Annu Rev Neurosci* 29, 163-201.

Wilson DW, Dungworth DL. 2002. "Tumors of the respiratory tract" in *Tumors in domestic animals*. Fourth edition. ed, DJ Meuten. Ames, Iowa State Press, pp. 365-400.

Wilson DE, Reeder DM. 2005. *Mammal Species of the World. A Taxonomic and Geographic Reference* (3rd ed). Johns Hopkins University Press.

Winans SS, Scalia F. 1970. Amygdaloid nucleus: new afferent input from the vomeronasal organ. *Science* 170, 330-332.

Witt M, Hummel. 2006. Vomeronasal versus olfactory epithelium: Is there a cellular basis for human vomeronasal perception? *Int Rev Cytol* 248, 209-259.

Wysocki CJ. 1979. Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction. *Neurosci Biobehav Rev* 3, 301-341.

Wysocki CJ, Petri G. 2004. Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *Anat Rec* 281A, 1201-1211.

Wysocki CJ, Meredith M. 1987. "The vomeronasal system", in *Neurobiology of taste and smell*. ed TE Finger, WL Silver. New York, John Wiley & Sons, pp. 125-150.

Xu F, Greer CA, Shepherd GM. 2000. Odor maps in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 422, 489-495.

Yan Z, Tan J, Qin C, Lu Y, Ding C, Luo M. 2008. Precise circuitry links bilaterally symmetric olfactory maps. *Neuron* 58, 613-624.

Yilmaz NA, Cicekcibasi AE, Emlik D, Yilmaz MT, Keles B, Salbacak A. 2010. Morphometric analyses of the development of nasal cavity in human fetuses: an anatomical and radiological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74, 796-802.

Yonemichi H, Ohgi T, Fujimoto Y, Okada K, Onuma M, Mikami T. 1978. Intranasal tumor of the ethmoid olfactory mucosa in sheep. *Am J Vet Res* 39, 1599-1606.

Yoon H, Enquist LW, Dulac C. 2005. Olfactory inputs to the hypothalamic neurons controlling reproduction and fertility. *Cell* 123, 669-682.

Young JM, Trask BJ. 2002. The sense of smell: genomics of vertebrate odorant receptors. *Hum Mol Genet* 11, 1153-1160.

Young JM, Trask BJ. 2007. V2R gene families degenerated in primates, dog and cow, but expanded in opossum. *Trends Genet* 23, 212-215.

Young JM, Massa HF, Hsu L, Trask BJ. 2010. Extreme variability among mammalian V1R gene families. *Genome Res* 20, 10-18.

Young S, Lovelace SA, Hawkins WW Jr., Catlin JE. 1961. Neoplasms of the olfactory mucous membrane of sheep. *Cornell Vet* 51, 96-112.

Zancanaro C. 2014. "Vomer nasal Organ: A short history of discovery and an account of development and morphology in the mouse", in *Neurobiology of Chemical Communication*, ed. C. Mucignat-Caretta. Boca Raton-Florida, CRC Press, chapter 9.

Zhang JJ, Huang GZ, Halpern M. 2007. Firing properties of accessory olfactory bulb mitral/tufted cells in response to urine delivered to the vomeronasal organ of gray short-tailed opossums. *Chem Senses* 32, 355-360.

Zhang X, Zhang X, Firestein S. 2007. Comparative genomics of odorant and pheromone receptor genes in rodents. *Genomics* 89, 441-450.

Zhao H, Xu D, Zhang S, Zhang J. 2011. Widespread losses of vomeronasal signal transduction in bats. *Mol Biol Evol* 28, 7-12.

