



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**EL ESTRADIOL Y EL RECEPTOR ALFA ESTROGÉNICO EN LA
REGULACIÓN DE LA CONDUCTA MATERNA DEL GERBO DE
MONGOLIA (*Meriones unguiculatus*)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE BIÓLOGO

PRESENTA:

BRANDON LEVICARIM SÁNCHEZ PASTRANA

DIRECTOR DE TESIS
DR. LUIS OSCAR ROMERO MORALES.

LOS REYES IZTACALA, EDO. MEX.

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Agradezco a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala por formarme profesionalmente y académicamente.

Agradezco a todos mis profesores, por su paciencia, interés, por sus consejos y su entrega hacia mí formación profesional y académica.

Esta investigación fue financiada por el Programa de Apoyo a Proyectos de Innovación Tecnológica (PAPIIT) IA 205721.

A mí director de tesis:

Dr. Luis Oscar Romero Morales

A mis sinodales:

Dra. Juana Alba Luis Díaz

M. en C. Brenda Magaly García Saucedo

M. en C. Romeo Eduardo Loya Zurita

M. en C. Mario Cárdenas León

Dedicatoria

Esta tesis es dedicada a mí familia: a mí mamá Briseida y mí papá Omar; por su apoyo incondicional, por su esfuerzo, su amor, su tiempo, por la confianza, por su motivación y sobre todo por creer en mi, porque siempre han querido lo mejor para mí porvenir. A mis hermanos, José y Aljandro, por su paciencia, su comprensión y por su apoyo totalmente incondicional. A mis abuelitos, por haberme enseñado y enseñarme que la vida sin esfuerzo no vale la pena, pero que sin amor a la vida, vale aún menos. A mí demás familia por haberme brindado aquello que estaba en sus manos. Nunca habrá palabras suficientes para agradecerles.

A mí tutor, Dr. Luis Oscar Romero Morales, por sus consejos, su paciencia y estar a disposición de mis dudas, por haber permitido a pesar de la pandemia de Covid-19 la realización de este proyecto de tesis, porque siempre fue comprensivo, ante la lamentable situación familiar que algunos tuvimos que padecer, por su motivación, ante todo por su dedicación. ¡Muchas Gracias Profesor Luis!

A mis sinodales, Dra. Juana Alba Luis Díaz, M. en C. Brenda Magaly García Saucedo, M. en C. Romeo Eduardo Loya Zurita, M. en C. Mario Cárdenas León, por darme la oportunidad de presentarles y evaluar mí proyecto de tesis.

A todos aquellos que contribuyeron en este proyecto de tesis.

A mis amigos y compañeros de clases durante mí formación academica, por lo vivido y su ayuda y consejos.

A la gran Universidad Nacional Autonoma de México, y a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, la cual ha sido durante todos estos años, mí segundo hogar, donde he aprendido tanto, y porque me permitieron ser parte de la enorme comunidad, porque el sueño no sólo es ser parte de la más grande Universidad de México, si no también del mundo **¡Por mí raza hablara el espíritu!**

INDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---|----|
| 1. Resumen..... | 1 |
| 2. Introducción..... | 3 |
| 2.1 Bases hormonales de la conducta materna..... | 4 |
| 2.1.1 Vasopresina..... | 4 |
| 2.1.2 Oxitocina..... | 5 |
| 2.1.3 Prolactina..... | 6 |
| 2.1.4 Progesterona..... | 6 |
| 2.1.5 Estradiol..... | 7 |
| 2.2 Bases Neurales de la conducta materna..... | 9 |
| 2.2.1. Área Preoptica Media (mPOA)..... | 10 |
| 2.2.2. Lecho del Núcleo de la Stria Terminalis (BNST)..... | 11 |
| 2.2.3. Amígdala Media (MeA)..... | 12 |
| 2.2.4. Bulbo Olfatorio (BO)..... | 12 |
| 2.3 Receptor Alfa Estrogenico..... | 14 |
| 2.4 Gerbo de Mongolia (<i>Meriones unguiculatus</i>)..... | 16 |
| 3. Antecedentes..... | 18 |
| 4. Hipótesis..... | 20 |
| 5. Objetivos..... | 21 |
| 6. Materiales y Metodos..... | 22 |
| 7. Resultados..... | 24 |
| 8. Discusión..... | 27 |
| 9. Conclusiones..... | 29 |
| 10. Referencias..... | 30 |

RESUMEN

La conducta materna se observa principalmente en las hembras lactantes de los roedores. Sin embargo, esto no es exclusivo, debido a que puede ser observada en hembras vírgenes, esto es permitido debido a factores sociales, hormonales, y sus respectivos receptores, así como la influencia de diferentes áreas neurales que regulan esta conducta. En el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) además de ser social, tiene cuidados biparentales, además en las hembras gestantes los cuidados maternos están asociados a los cambios en los niveles de estradiol en plasma, sin embargo, en las hembras vírgenes el proceso de la sensibilización permite que los cuidados maternos se desplieguen a pesar de no estar sometidas a los cambios progresivos durante la gestación, se sabe que las hembras vírgenes no maternas pueden diferenciarse de las hembras vírgenes maternas debido a los niveles de estradiol en plasma. De tal manera que esto permite suponer que las hembras vírgenes maternas y las hembras vírgenes no maternas pueden diferenciarse en otros aspectos ya mencionados. El objetivo del estudio fue determinar si el estradiol y el ER α participan en la regulación neuroendocrina de la conducta materna en el gerbo de Mongolia. Mediante pruebas de conducta materna, fueron seleccionadas 10 hembras vírgenes maternas (grupo MAT) y 10 hembras vírgenes agresivas hacia las crías (grupo AGG). Las hembras de ambos grupos fueron sometidas a pruebas de conducta materna, al término de estas se extrajeron muestras sanguíneas para la cuantificación de estradiol y fueron perfundidas para la disección de cerebros para realizar inmunohistoquímicas para el receptor alfa estrogénico (ER α) en el área preóptica media (mPOA), el núcleo basal de la estria terminalis (BNST), el núcleo hipotalámico anterior (AHN), el hipotálamo ventromedial (VMH) y el gris periacueductal (PAG). Las hembras MAT tuvieron más altas concentraciones de estradiol en plasma que las hembras AGG. El número de células inmunorreactivas al ER α fue significativamente mayor en las hembras MAT que en las hembras AGG en el mPOA y en el BNST. El número de células inmunorreactivas al ER α en AHN, VMH y PAG fue significativamente más alto en las hembras AGG que en las hembras MAT.

Los resultados sugieren que las concentraciones de estradiol son más altas en las hembras que proporcionan cuidados maternos, las hembras maternas tienen una mayor presencia del ER α en mPOA y BNST, confirmando su participación en la regulación de la conducta materna del gerbo de Mongolia. Sorprendentemente, las hembras agresivas hacia las crías tienen una mayor presencia del ER α en AHN, VMH y PAG, siendo el primer estudio en reportarlo.

1. INTRODUCCIÓN

En los mamíferos la conducta materna está integrada por un conjunto de actividades que realiza la madre para asegurar la supervivencia y el desarrollo exitoso de los hijos (Lonstein *et al.*, 2015). La atracción hacia las crías aproximación y el contacto deliberado hacia la progenie son eventos indispensables en el inicio de los cuidados maternos. El contacto puede incluir la recuperación de las crías y su transporte al nido, aunque en las hembras vírgenes de la rata de laboratorio, el contacto puede ser una acción posterior a la construcción del nido. En hembras gestantes, la conducta materna inicia con la construcción del nido y en el periodo postparto con el acicalamiento de las crías (Numan & Stolzenberg, 2009; Numan, 1994; Sheehan *et al.*, 2000). En los mamíferos, los cuidados maternos varían dependiendo del grado de desarrollo con el que nacen las crías (Lonstein *et al.*, 2015).

En la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*) la conducta materna está constituida por dos componentes; el apetitivo que está integrado por las conductas que ponen al organismo en contacto con un objeto o meta (estímulo atractivo o deseado), y el componente consumatorio, el cual está compuesto por aquellas conductas que se realizan una vez alcanzado el objetivo (Numan e Insel, 2003). Se consideran conductas apetitivas a el abrigo, acicalamiento y también la construcción del nido y como consumatorias, el amamantamiento y acarreo de las crías (Numan e Insel, 2003; Fleming & Kraemer, 2019)

La conducta materna es regulada por factores hormonales, neurales y sensoriales, que permiten a las hembras gestantes y vírgenes el despliegue de los cuidados maternos, estas ultimas atraviesan un proceso llamado sensibilización, mediante el contacto y la presencia de crías ajenas o adoptivas, que ayudan a la tolerancia y al cambio en la percepción de las crías, provocando que las hembras vírgenes transiten de una conducta aversiva a una conducta maternal.

La conducta materna es esencial para la preservación de la progenie, por ello es necesario conocer los factores que subyacen a este comportamiento, tal es el caso de las bases

hormonales, neurales y sensoriales de la conducta materna. En el estudio de las bases biológicas de la conducta materna, la rata de laboratorio ha sido el modelo, por excelencia, aunque también se han utilizado el ratón de laboratorio y la oveja (Nephew *et al.*, 2009; Lonstein *et al.*, 2015).

Bases hormonales de la conducta materna

El inicio de la conducta materna es estimulado por los cambios hormonales que ocurren en el último tercio de la preñez; una disminución en la concentración de progesterona y un aumento en la de estradiol. Sin embargo, en hembras vírgenes de la rata de laboratorio es posible inducir la exhibición de conducta materna a través de la sensibilización, exposición a crías ajenas de la especie. Entre las hormonas que regulan la conducta materna se encuentran la vasopresina, la oxitocina, la prolactina, la progesterona y el estradiol (Lonstein *et al.*, 2015).

Vasopresina

La vasopresina es un neurohormona que es sintetizada principalmente en las neuronas núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y liberada en la neurohipofisis. La síntesis y liberación se debe principalmente a procesos de osmolaridad plasmática (Pickering *et al.*, 1983). Esta hormona controla el balance osmótico del cuerpo, la homeostasis del sodio, la presión sanguínea, la reabsorción de agua a nivel de riñón, agregación plaquetaria y glicogenólisis hepática. También ha sido implicada en la termoregulación, aprendizaje y memoria (Alberts *et al.*, 1996; Nathaniel, 2015). Varios estudios indican que la vasopresina participa en la regulación de varias conductas sociales, entre estas, la conducta materna y la agresión. Se ha observado que tiene un papel en el comportamiento materno, hay evidencia que muestra actividad del sistema arginina-vasopresina durante el parto y en la lactancia. En la rata de laboratorio, se ha demostrado que cuando se bloquean los receptores de la vasopresina en el área preóptica media (mPOA) disminuye el comportamiento materno, siendo la recuperación de las crías y la lactancia temprana

las conductas afectadas (Bosch & Neumann, 2008).

Oxitocina

La oxitocina es un neuropéptido sintetizado en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, que se libera a través de la neurohipófisis al torrente sanguíneo y a través de axones neuronales, así mismo, al igual que la vasopresina, la oxitocina participa en la osmorregulación (de la Cal Sabater, 2015). Como la oxitocina participa en diferentes tipos de interacción social, tales como la formación de pareja, comportamiento sexual, agresión, emparejamiento, reconocimiento social y comportamiento parental (Florez & Cardenas, 2016). Hay evidencia que indica que la oxitocina facilita el comportamiento materno al actuar como un neuromodulador dentro del cerebro, y se libera de una red bien descrita de neuronas a veces en asociación con otros eventos, como la cifosis, la lactancia y el acicalamiento de las crías, incluido el parto (Lonstein *et al.*, 2015; Williams de Castro, 2003).

Los ratones con un “Knockout” del gen que codifica a la oxitocina, dan a luz normalmente, pero tienen marcados déficits en la secreción de leche, así como en la recuperación y el acicalamiento (Nishimori *et al.*, 1996; Pedersen *et al.*, 2006). Estudios en el ratón de laboratorio, han mostrado poblaciones de células positivas a oxitocina en la región comprendida entre el lecho del núcleo de la stria terminalis (BST) y el área preóptica media (mPOA), ambas áreas neurales están relacionadas con el inicio del comportamiento materno, así como de ciertos cuidados maternos particulares, como construcción del nido, recuperación de las crías, lactancia, acicalamiento y abrigo (Salais *et al.*, 2016; Fahrbach & Pfaff, 1986; Numan & Stolzenberg, 2009; Lonstein *et al.*, 2015). En estudios histoautorradiográficos se ha señalado que los receptores de la oxitocina se distribuyen principalmente en BST lateral y supracapsular y la parte media y central de la amígdala, esta última asociada con la agresión materna (Lee *et al.* 2009; Veinante & Freund-Mercier, 1997). También se ha observado una disminución en la agresión materna, recuperación

de las crías, acicalamiento y lactancia, mediante inoculación de antagonistas o la inhibición por “Knockout” del gen que codifica para el receptor de la oxitocina, (Leng *et al.*, 2008; Loenstein *et al.*, 2015). La inyección intracerebroventricular de oxitocina en ratas ovariectomizadas tratadas con estradiol, induce el despliegue del comportamiento materno, mientras que antagonistas y antisuero de oxitocina retardan su inicio, así como las lesiones en el núcleo paraventricular del hipotálamo (Ferreira *et al.*, 2001; Pedersen *et al.*, 1985; Van Leengoed *et al.*, 1986).

Prolactina

La prolactina es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente en las células lactotropas de la hipófisis anterior o adenohipófisis, esta síntesis es regulada por el hipotálamo. Esta hormona también es sintetizada en la placenta y en distintas áreas neurales, (Nasello *et al.*, 1998). La prolactina participa en múltiples funciones, como el crecimiento, desarrollo, la secreción de leche, reproducción, inmunorregulación, regulación de la conducta materna, entre otras (Pérez, 2005; Loenstein *et al.*, 2015; Riddle *et al.*, 1935). La actividad de la prolactina sobre la lactancia es muy importante, debido a que estimula la ramificación de los ductos y en el crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria durante la gestación (Pérez, 2005).

La prolactina facilita el inicio de la conducta materna que es iniciado por las hormonas ováricas. Una inyección sistémica de prolactina, seguida de estradiol y progesterona, reduce notablemente las latencias de sensibilización materna (Moltz *et al.*, 1970; Bridges, 1984; Bridges *et al.*, 1985). En las hembras del ratón de laboratorio, la construcción de nidos es facilitado por la prolactina (Voci & Carlson, 1973). En esta misma especie, se ha observado que el knock out del receptor de laprolactina disminuye el comportamiento materno en esta especie (Lucas *et al.*, 1998). Estos estudios nos demuestran el fuerte papel que ejerce la prolactina sobre la conducta materna.

Progesterona

La progesterona es un esteroide que se sintetiza a partir de colesterol, teniendo como paso intermedio a la pregnenolona, una de sus funciones más reconocida es la reproductiva se produce en el cuerpo lúteo, placenta, en las neuronas del hipotálamo, el cuerpo estriado, la amígdala, el septum, el cerebelo y la corteza (Gutiérrez *et al.*, 2000).

En la rata de laboratorio, se ha demostrado que la progesterona por si sola, no es capaz de inducir el inicio de la conducta materna: Sin embargo, la progesterona a niveles elevados en modelos de preñez interrumpida y a término, previene un despliegue inadecuado de la conducta materna, mientras que la suspensión de la progesterona antes del parto facilita el inicio de la conducta materna (Bridges *et al.*, 1978). De la misma manera cuando se administra progesterona en ratas con preñez interrumpida, se inhibe el efecto del estradiol en el comportamiento materno, que como se ha establecido estimula el inicio de la conducta materna (Siegel & Rosenblatt, 1978). Sin embargo, en la rata de laboratorio se ha mostrado que durante el periodo de gestación la progesterona es necesaria para la exhibición de la conducta de la construcción del nido (Gámez *et al.*, 2009). La progesterona tiene una función importante, debido a que participa en los cambios hormonales y neurales que conllevan al despliegue de la conducta materna. En la rata de laboratorio la disminución en la concentración de progesterona en plasma a partir del día 16 de gestación y un aumento en la de estradiol, constituyen cambios esenciales en el inicio de la conducta materna (Bridges *et al.*, 1977).

Estradiol

El 17β -estradiol o estradiol es un metabolito de la testosterona, en esta transformación participa la enzima aromatasa citocromo P450, también llamada estradiol sintasa. Esta enzima es producto del gen CYP19A1 (Ghosh *et al.*, 2009). El estradiol tiene múltiples funciones; participa en la diferenciación sexual fenotípica y cerebral, en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y en diversos eventos reproductivos, como la ovulación. En roedores de laboratorio, como la rata y el ratón, el estradiol participa en la regulación de la conducta sexual y materna

(Fahrbach & Pfaff, 1986; Frick *et al.*, 2018; McCarthy, 2008). Además, el estradiol promueve que la progesterona, prolactina y oxitocina ejerzan sus acciones en la regulación de la conducta materna, al aumentar el número de receptores a estas hormonas en las áreas cerebrales que regulan la conducta materna (Bridges, 1984; Lonstein *et al.*, 2015; Fahrbach & Pfaff, 1986).

Un buen número de estudios en la rata de laboratorio han mostrado que el estradiol tiene una función esencial en la regulación de la conducta materna (Loenstein. *et al.*, 2015). Como ya mencionó, en la rata de laboratorio el inicio de la conducta materna depende de los cambios hormonales que ocurren en el último tercio de la preñez; una disminución en la concentración de progesterona y un incremento en la de estradiol (Bridges *et al.*, 1978; Fleming, 1989; Lonstein *et al.*, 2015). Ratas vírgenes aversivas con las crías de la especie, transitan a maternas, cuando son tratadas con estradiol (Bridges, 1984; Fleming, 1989; Bridges. *et al.*, 1999). Una de las regiones en la que el estradiol ejerce sus efectos para estimular el inicio de la conducta materna, es el área preóptica (mPOA); cuando ratas son histerectomizadas y ovariectomizadas en el día 16 de gestación y se les colocan implantes con benzoato de estradiol en el mPOA, disminuye la latencia de inicio de la conducta materna, a diferencia de si el implante es colocado en el núcleo hipotalámico ventromedial (VMH) y cuerpos mamilares (Numan *et al.*, 1977). Asimismo, cuando a ratas vírgenes se les colocan implantes silásticos intracreadanal con dosis altas de estradiol y progesterona se induce el inicio de la conducta materna. También se mostró que si se mantiene constante la administración de estradiol y se disminuye la de progesterona o se retira, la latencia de inicio de la conducta materna disminuye (Bridges, 1984). En otro estudio, a ratas vírgenes ovariectomizadas o histerectomizadas u ovariectomizadas-histerectomizadas se les colocaron implantes de estradiol en el mPOA, resultando en una menor latencia de inicio del despliegue de los cuidados maternos en comparación con las hembras de los grupos control (Fahrbach & Pfaff, 1986). También se ha comprobado que la histerectomía propicia una disminución en la latencia de la conducta materna, debido a que disminuye la concentración de progesterona mientras el estradiol se mantiene niveles basales (Rosenblatt & Siegel, 1981). Por otra parte, el

estradiol no sólo está involucrado en la regulación de la conducta materna, también participa promoviendo la agresión materna, que es el nivel más alto de agresividad que muestran las hembras lactantes, en una variedad de especies. Esta agresividad tiene como función proteger a las crías de otros miembros, principalmente de los machos infanticidas, y en menor medida de hembras infanticidas (Rosenblatt *et al.*, 1994; Numan e Insel 2003).

El estradiol participa en la regulación de la conducta materna y otros comportamientos, ejerciendo sus efectos en el sistema nervioso central, debido a que como se mencionó anteriormente, el estradiol también se sintetiza en el sistema nervioso (neuroestrógeno o neuroestradiol). (Loenstein *et al.*, 2015; Terasawa & Kenealy, 2012). El estradiol actúa a nivel del sistema nervioso central, en el mPOA, el BNST, el núcleo hipotalámico anterior (AHN), el núcleo hipotalámico ventromedial (VMH), el gris periacueductal (PAG), la amígdala media (MeA) y el bulbo olfatorio (OB), núcleos que integran parte del circuito neural de la conducta materna (Numan e Insel, 2003, Dulac *et al.*, 2014; Lonstein *et al.*, 2015; Kohl *et al.*, 2017; Fang *et al.*, 2018; Numan, 2020).

Bases neurales de la conducta materna

Las bases neurales de la conducta materna han sido ampliamente estudiadas utilizando, como modelo a la rata de laboratorio. El funcionamiento de este circuito es explicado de acuerdo con el modelo de aproximación-evitación, de acuerdo con este modelo hembras vírgenes de la rata de laboratorio, ante la presencia de crías de su especie, pueden tener respuestas maternas o aversivas. Esta dualidad conductual hacia las crías, implican a mPOA y BNST, como los principales núcleos excitatorios que transmiten información facilitadora al sistema mesolímbico para el despliegue de la conducta materna, mientras que PAG, VMH, AHN, son los núcleos inhibidores de esta conducta (Loenstein. *et al.*, 2015; Numan, 2020; Numan. *et al.*, 2006). Tanto los núcleos excitatorios como inhibitorios tienen múltiples conexiones con regiones anatómicas como, MeA

que recibe proyecciones del BO (Fleming. *et al.*, 1979; Sheehan. *et al.*, 2001).

Área Preoptica Media (mPOA)

Como parte del circuito positivo de la conducta materna el mPOA ha sido relacionada principalmente como un área neural que facilita la respuesta materna por parte de hembras en el periodo postparto temprano, así también en hembras vírgenes, ovariectomizadas, histerectomizadas o ambas. Sin embargo, de manera sustancial se ha visto que las conductas como el acicalamiento, la recuperación, construcción del nido, pueden verse afectados cuando se lesiona excitotóxicamente, electrolítica, o físicamente el mPOA (Numan *et al.*, 1988; Kalinichev *et al.*, 2000; Loenstein *et al.*, 2015). También se ha estudiado la actividad neural mediante la presencia de c-Fos en el mPOA de hembras post-parto expuestas a sus crías los resultados indican que el número de células inmunoreactivas a c-Fos es mayor en el grupo que tuvieron un comportamiento materno completo en comparación a los grupos que solo se les permitió hacerlo parcialmente (Numan & Numan, 1997). Se estudió el impacto de las lesiones bilaterales en el mPOA en la conducta materna en ratas hembras vírgenes ovariectomizadas, las observaciones evaluaron la latencia de inicio de la conducta materna, así como el despliegue de los cuidados maternos (construcción del nido, recuperación, acicalamiento, abrigo y lactancia), los resultados indican una depresión de la conducta materna en las hembras que recibieron la lesión por radiofrecuencia en el mPOA, en comparación al grupo control, al igual que en la latencia de inicio de la conducta materna, de igual manera se han observado resultados similares cuando se realizan lesiones electrolíticas bilaterales, en hembras lactantes (Numan, 1974; Jacobson *et al.*, 1980; Fahrbach & Pfaff, 1986).

Lecho del Núcleo de la Stria Terminalis (BNST)

El BNST es una estructura formada por cuatro partes principales: la subregión media (BSTM), lateral (BSTL), ventral (BSTV) y la intermedia (BSTI), se relaciona con el sistema vomeronasal, debido a que recibe proyecciones vomeronasales desde el bulbo olfatorio accesorio y del núcleo amigdaloides medial y posteromedial. El BNST juega un rol importante en el control de las conductas y aspectos reproductivos (Gámez *et al.*, 2009; Numan, 2020). Ratas de laboratorio que son expuestas a sus crías en el postparto presentan significativamente mayor actividad neural en el BNST, de cuando realizan un comportamiento materno completo, en comparación con estímulos parciales o placebos. (Numan & Numan, 1997). Existe una gran variedad de información que sugiere la participación de la BSTN en el control de la conducta materna como función conjunta con el mPOA, debido a que se ha observado mediante el uso de inmunocitoquímica, la presencia de actividad neural en un gran número de neuronas en el mPOA y BNST que coexpresan Fos y GAD67 después de la manifestación del comportamiento materno, además de estar relacionada con la recuperación de las crías en hembras lactantes de la rata de laboratorio (Loenstein & De Vries, 2000; Numan & Numan, 2003). Un estudio realizado en ratas hembra vírgenes identificó al BNST como una de las áreas neurales que se activan en presencia de crías en los grupos maternos, esto se visualizó mediante la técnica inmunocitoquímica, para detectar células inmunoreactivas a Fos, además otra área en conjunto fue mPOA (Sheehan *et al.*, 2000). Un estudio realizado en ratas lactantes, donde se observó el impacto negativo de la lesión excitotóxica con NMDA (N-metil-D-ácido aspártico), mediante inyecciones bilaterales en el vBST (Lecho ventral de la Stria Terminalis), los resultados indicaron que las hembras del grupo con lesiones en vBST, mostraron graves déficits de recuperación, incluso dichos déficits se prolongaron hasta 12 días posteriores a las inyecciones, al igual se observó que la lactancia estaba gravemente deprimida en el grupo de lesiones en vBST (Numan & Numan, 1996).

Amígdala Media (MeA)

Hay una gran cantidad de estudios que relacionan a la MeA como parte del area inhibitoria de la conducta materna, debido a que envía proyecciones al VMH y AHN (Canteras, 2002). Y a su vez envía proyecciones a través de la BNST y mPOA, además de recibir proyecciones tanto del bulbo olfatorio (BO) tanto principal como accesorio (Del Cerro, 1998; Dulac *et al.*, 2014; Fleming *et al.*, 1980). De tal manera es su participación en el control de la conducta marterna que se ha observado que lesiones en la MeA inhiben la agresión hormonodependiente, que a su vez puede tener un papel inhibitorio de la conducta materna (Albert *et al.*, 1992; Loenstein *et al.*, 2015). Estudios realizados en roedores han identificado su papel en la conducta materna, uno de ellos realizó en ratas hembra vírgenes con lesiones electrolíticas bilaterales en la MeA, demostró que las hembras con estas lesiones tuvieron una facilitación de inicio de la conducta materna (Fleming *et al.*, 1980). También se ha estudiado la actividad neural en la MeA de ratas hermbra vírgenes no maternas expuestas a crías adoptivas o canicas, en dicho estudio se ha observado la actividad neural mediante celulas inmunorreactivas a Fos en la MeA de las hembras no maternas, destacandose por la alta número de celulas inmunorreactivas a Fos (Sheehan *et al.*, 2000). En otro estudio similar en ratas histerectomizadas lesionadas bilatelmente con NMDA, que además, también se les realizó la prueba inmunohistoquimica para detectar celulas inmunorreactivas a Fos, se logro observar que las hembras sometidas a la presencia de crías tuvieron un disminución de la latencia media para el grupo NMDA, significativamente más corta que la latencia del grupo tratado con NMLA (Sheehan *et al.*, 2001).

Bulbo Olfatorio (BO)

El sistema olfativo y el organo vomeronasal inhibe el comportamiento parental, impulsa la agresión mediada por las crías en animales vírgenes, mientras que las señales olfativas a menudo se ven

que facilitan el cuidado de la descendencia, las ratas vírgenes inicialmente encuentran aversión a las crías ajenas pero de su especie, pero exhiben cuidado maternal después de una exposición continua a las crías, es por esto que las señales olfativas se han estudiado ampliamente por su papel en este comportamiento. (Dulac *et al.*, 2014; Alberts & Galef, 1973; Delville *et al.*, 2000; Khol *et al.*, 2017; Leng *et al.*, 2008; Loenstein & Gammie, 2002; Numan, 1994 ; Numan *et al.*, 2006; Stolzenberg & Numan, 2011; Numan e Insel, 2003). La madre, a su vez, aprende a reconocer los olores de sus crías. Las señales quimiosensoriales son variadas; las de bajo peso molecular y volátiles son procesadas por el bulbo olfatorio principal (BO), mientras que las de alto peso molecular y no volátiles e incluso de baja volatilidad (denominadas feromonas), son procesadas por el órgano vomeronasal (VMS), que también se conoce como el Bulbo olfatorio accesorio' (BOA) (Del Cerro, 1998). Diversos estudios han realizado pruebas para identificar el papel del BO en la conducta materna en los roedores, de hecho las ratas post-parto con lesiones unilaterales (extirpaciones quirúrgicas) de los receptores olfativos han demostrado tener dificultades en la ubicación de alimento, además las hembras recuperan a las crías con mayor dificultad, su peso corporal es menor, al igual la camada generalmente tienen un menor peso (Ferreira *et al.*, 1987; 2002). Además en ratas hembra de laboratorio con lesiones mediante cortes en el órgano vomeronasal y cortes bilaterales en el bulbo olfatorio muestran una disminución en el inicio de la respuesta materna en comparación con ratas hembras vírgenes intactas, sin embargo, si ambos son lesionados en un mismo organismo, la latencia puede disminuir aún más, además también se ha observado que cuando son lesionadas las proyecciones aferentes del BO a la amígdala se ve disminuido el comportamiento agresivo (Fleming *et al.*, 1979; Fleming *et al.*, 1980;). Al igual se ha evaluado el BO de hembras vírgenes ovariectomizadas e hysterectomizadas en condiciones de exposición a material usado por ratas lactantes, lo que permite demostrar que el BO es una de las vías importantes de entrada de información sensorial que permite el inicio del comportamiento materno, y podría ser un facilitador o inhibidor de este mismo, además se ha observado en el mismo estudio que cuando son tratadas hormonalmente con estrógenos las hembras tienen mayor

atracción al material usado, lo que podría mostrar que la atracción puede ser dependiente de la experiencia maternal de los roedores (Fleming *et al.*, 1989).

Receptor Alfa Estrogenico (ER α)

Los estrógenos, como el estradiol, ejercen su efecto uniéndose a sus receptores que se localizan tanto en el núcleo, como en la membrana celular. Hay dos tipos de receptores para los estrógenos; el receptor alpha (ER α) y el tipo beta (ER β). Sin embargo, el ER α ha sido más estudiado, en cuanto a sus implicaciones con la conducta materna, algunos autores han hecho mención de su participación en distintas áreas neurales, que están implicadas en la conducta materna (Pfaff *et al.*, 2011; Kohl *et al.*, 2017; Leng *et al.*, 2008; Numan *et al.*, 2006).

Al unirse esta hormona a su receptor y dimerizarse modifica la actividad de las cascadas de señalización intracelular que afectan el comportamiento, ya sea directamente o mediante efectos genómicos indirectos (Cornil *et al.*, 2015). Sin embargo, por lo tanto se han buscado alternativas para poder realizar un mapeo de la distribución del ER α en el sistema nervioso central; en un estudio se usaron ratas hembra de laboratorio ovariectomizadas, en donde se utilizó un método de hibridación *in situ* de ARNm del ER α , para la identificación de la distribución del mismo, los resultados indican que las áreas neurales que presentan altas señales de hibridación en las células son MeA, BNST, mPOA y BO (Fleming *et al.*, 1980; Shughrue *et al.*, 1997). De tal manera, que se han realizado estudios ya relacionando la presencia del ER α en algunas de las áreas neurales ya mencionadas con el comportamiento materno, por ello también se ha observado el cambio de los niveles del ER α durante diferentes periodos de tiempo durante la gestación y post-parto. Un estudio realizado en ratas hembra de laboratorio que se encontraban en diferentes periodos de tiempo durante la gestación, se les aplicó la técnica inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo ER-21,

para poder observar al ER α en mPOA, BNST, VMH y MeA, los resultados indican un aumento significativo en el número de células que expresan niveles altos de inmunoreactividad (ir) al ER en el VMH y en BNST el día 16 y el día 22 de la preñez en comparación con los primeros días de gestación, mientras que en la MeA y mPOA no hubo cambios significativos en la distribución de células ER α -ir en ningún día, esto indica en otras palabras el papel del ER α en la regulación de la conducta materna (Wagner & Morrell, 1996). Del mismo modo se ha observado en ratas hembra vírgenes ovariectomizadas e histerectomizadas, que fueron tratadas con benzonato de estradiol a diferentes concentraciones, donde a medida que aumenta el tratamiento de estradiol y el mismo en plasma, aumenta el número de células que expresan ER α -ir en mPOA y VMH (Rosenblatt *et al.*, 1998). Al igual se ha estudiado la misma presencia de ER α en ratas hembra de laboratorio lactantes, cuando son estimuladas con la presencia de crías adoptivas y cuando no son estimuladas, en un estudio donde las principales áreas neurales que se investigaron fueron el mPOA, BNST y MeA, los resultados indican un mayor número de células ER α -ir en hembras que son estimuladas a la presencia de crías adoptivas que aquellas que no lo son, cabe destacar que antes de ello se observó que las hembras mostraran un comportamiento materno completo (Lonstein *et al.*, 2000). Otros estudios en ratas hembra de laboratorio han observado la presencia del ER α en mPOA de ratas hembra histerectomizadas y ovariectomizadas, tanto vírgenes como con interrupción de la preñez, la presencia del receptor se observó mediante detección fluorométrica, los resultados indicaron que en el mPOA es alto el nivel de presencia de ER α en hembras con interrupción de la preñez, debido a que en el periodo en el cuál se interrumpe la preñez comienza el aumento de estradiol en plasma y disminución de la progesterona, estos cambios hormonales permiten el despliegue de cuidados maternos (Giordano *et al.*, 1989; Giordano *et al.*, 1990). Un estudio que busco evaluar los cambios de la presencia del ER α en mPOA y BNST, tanto en hembras lactantes ovariectomizadas con un alto índice de acicalamiento a las crías, así como en aquellas con bajo índice de acicalamiento y en hembras vírgenes ovariectomizadas, los resultados muestran una mayor presencia del ER α en mPOA en las hembras con alto índice de acicalamiento en comparación con las hembras con un

bajo índice de acicalamiento, mientras que para BNST, no hubieron diferencias significativas entre los grupos (Champagne *et al.*, 2003; Champagne *et al.*, 2006). Por otro lado, se ha evaluado las implicaciones de la inactivación del ER α en el mPOA sobre el comportamiento materno de ratones hembras vírgenes y lactantes, utilizando un vector viral para inactivar el ER α , los resultados sobre el comportamiento materno muestran que en ratones hembras vírgenes y lactantes maternas hay un aumento en la latencia de inicio de la conducta materna en comparación con los grupos control (Fang *et al.*, 2018). Se ha observado que en ratones hembra de laboratorio genéticamente modificados con inactivación o Knock out del ER α son más agresivas, tienden a ser menos maternas, incluso siendo en algunos casos infanticidas (Ogawa *et al.*, 1998). Un estudio similar reporta que en ratones hembras lactantes y ratones hembras vírgenes las neuronas positivas a ER α dentro de VMH puede ser una población relevante para la agresión femenina, además también se observó mediante un fluoróforo un aumento de actividad neural en neuronas positivas a ER α en conductas agresivas, sin embargo la inactivación del ER α mediante un vector viral disminuye la agresión, por lo tanto se argumenta que el ER α es necesario para la agresión femenina independientemente de la etapa reproductiva y los antecedentes genéticos (Hashikawa *et al.*, 2017). Estos estudios demuestran la presencia del ER α en las diversas áreas neurales juegan un papel importante en la regulación de la conducta materna de la rata y el ratón de laboratorio.

Gerbo de Mongolia (Meriones unguiculatus)

El gerbo de Mongolia fue descubierto por Milne Edwards en 1867, quien lo nombró como *Gerbillus unguiculatus*, sin embargo fue Thomas en 1908, quien lo determinó con el nombre de *Meriones unguiculatus*. El gerbo de Mongolia habita principalmente en las estepas de Mongolia Interior y sureste de Bakal en Rusia y Mongolia, pertenece al Orden Rodentia, de la Familia Cricetidae, es considerada la especie más común (Gulotta, 1971; Wang *et al.*, 2013). Viven en grupos familiares de entre 2-17 individuos, en esta familia hay un macho y una hembra reproductores, hermanos y demás descendencia. Son granívoros o herbívoros, en estado salvaje se alimentan de semillas en

la estación seca, y en la época de lluvia suman a su dieta distintos tipos de vegetales (Cerdeira, 2011; Wang *et al.*, 2013). Es predominantemente de color marrón, pero también pueden ser de color grisáceo o negro. Los machos tienden a ser un poco más grandes que las hembras, el macho alcanza la madurez sexual entre los 70 a 85 días y la hembra entre 65 a 85 días la hembra del gerbo de Mongolia es poliéstrrética, presentan estro posparto, por lo cual pueden quedar preñadas una hora después del parto, el periodo de gestación varía entre 24 a 26 días. El periodo de gestación se alarga cuando la preñez es producto de un apareamiento en el postparto, debido a que la hembra, además de estar gestando, lacta a la camada anterior. También se han reportado periodos de gestación entre 19 y 21 días, pueden tener de 1 a 12 crías por camada, aunque generalmente son de 4 a 6 crías, pueden nacer durante el día o la noche, la madre generalmente consume los restos de la placenta y los fetos nacidos muertos. El gerbo de Mongolia se adapta a un amplio rango de temperaturas y humedad, la temperatura ambiente más baja a la que el animal permanece en una condición basal es de aproximadamente 30°C, en temperaturas ambientales que van desde inviernos bajo cero hasta días de verano de más de 38°C. está activo en la noche, no hiberna, ni estiva (Gulotta, 1971). Vive en en elaboradas madrigueras subterráneas, en arena seca o suelo arcilloso en estepas y llanuras, el nido es redondo, hecho de hojas o pastos y juncos, el gerbo de Mongolia está activo tanto de día como de noche durante todo el año (Gulotta, 1971).

El gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) es un roedor monógamo y biparental. Este roedor ha sido utilizado en investigaciones relacionadas con toxicología, estrés, farmacología, y conductas sociales, entre estas, la conducta paterna (Gulotta, 1971; Acevedo *et al.*, 2010; Razzoli *et al.*, 2003; Martínez *et al.*, 2015; Romero-Morales *et al.*,). Por ello son buenos modelos en el estudio de las interacciones entre machos, hembras y crías (Elwood, 1975). De hecho se han reportado comportamientos parentales, en el caso de las hembras del gerbo de Mongolia, comportamientos habitualmente observados en la ratas hembra de laboratorio, como la construcción del nido, acicalamiento, recuperación, lactancia y abrigo (Elwood, 1975). Sin embargo, se sabe que las

hembras vírgenes del gerbo de Mongolia pueden ser infanticidas o maternas, pero la hembra deja de serlo antes del parto y durante el periodo del post-parto (Numan & Insel 2003).



Fig. 1: Pareja del Gerbo de Mongolia. Tomada de EcuRed. https://www.ecured.cu/Jerbo_de_Mongolia

ANTECEDENTES

Como ya ha sido mencionado, múltiples estudios han demostrado que el estradiol facilita el inicio de la conducta materna en la rata de laboratorio (Numan & Insel, 2003; Numan *et al.*, 2006). Uno de los principales núcleos cerebrales en los que el estradiol ejerce sus efectos es mPOA, aunque también se incluye BNST; implantes de estradiol cristalino en mPOA, en ratas al final de la preñez induce la exhibición de conducta materna ante crías no familiares de la especie (Fahrbach & Pfaff, 1986; Numan *et al.*, 1977; Numan, 2020). En este roedor, hembras vírgenes ovariectomizadas que reciben implantes de estradiol de 10 mm, despliegan conducta materna con una latencia significativamente más corta que las hembras del grupo control (Bridges, 1984). Similarmente, a una dosis de 100 µg/kg de benzoato de estradiol facilita el inicio de la conducta materna en ratas vírgenes (Siegel & Rosenblatt, 1975). El estradiol ejerce sus efectos a través de la unión con sus receptores, particularmente el receptor alfa estrogénico. Este receptor se expresa notoriamente en el mPOA, núcleo que tiene una significativa función en la regulación de la conducta materna (Shughrue *et al.*, 1997). En la rata de laboratorio, durante el posparto, es decir, en la fase del mantenimiento de la conducta materna, cerca del 40% de las neuronas del mPOA tienen presencia del ERα; sugiriendo que los cuidados maternos en esta especie podrían ser facilitados por la

presencia de este receptor en mPOA y otras regiones neurales implicadas en la regulación de la conducta materna (Lonstein *et al.*, 2000). Además, una alta actividad del receptor de estradiol alfa en mPOA está asociada con altos niveles de recuperación y acicalamiento (Champagne *et al.*, 2003). A diferencia de la rata, la función que tiene el estradiol en la regulación de la conducta materna en el ratón de laboratorio aún no es clara; en este roedor el noqueo del gen del receptor de estradiol alfa daña severamente la conducta materna. Asimismo, la administración directa en mPOA de un RNA horquilla pequeño, que siliencia la expresión del gene de este receptor, tiene efectos adversos sobre la conducta materna (Ribeiro, *et al.*, 2012). Cuando hembras del ratón ovariectomizadas son tratadas con estradiol se acortan las latencias de recuperación de las crías y el reconocimiento de vocalizaciones (Smotherman *et al.*, 1974). Estos estudios muestran que tanto el estradiol, como su receptor alfa tienen un papel muy importante en la regulación de la conducta materna del ratón de laboratorio. Sin embargo, no hay estudios de la importancia del estradiol y el receptor alfa en especies monógamas, como el gerbo de Mongolia. Bajo esta perspectiva, en el presente estudio se analiza por primera vez si hay una asociación entre el despliegue de la conducta materna en el gerbo de Mongolia y la presencia del receptor alfa estrógeno en áreas neurales que regulan la conducta materna, así como con la concentración de estradiol en plasma.

HIPÓTESIS

En la rata de laboratorio el estradiol y su ER α tienen una función esencial en la regulación de la conducta materna, teniendo en cuenta que los mecanismos de regulación de esta conducta están altamente conservados, se espera que en hembras vírgenes del gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) el despliegue de la conducta materna se asocie con una alta concentración de estradiol en plasma y presencia de ER α en mPOA, BNST, MeA y BO.

OBJETIVOS

General

Determinar si el estradiol y su ER α participan en la regulación de la conducta materna en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) a través de la asociación entre el despliegue de esta conducta y altas concentraciones de estradiol, así como la presencia de ER α en mPOA, BNST, MeA y OB.

Particulares

Determinar si hay una asociación entre el despliegue de la conducta materna y las concentraciones de estradiol en plasma en el gerbo de Mongolia.

Determinar si hay una asociación entre el despliegue de la conducta materna y la presencia del ER α en mPOA, BNST, MeA y BO en el gerbo de Mongolia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

En este estudio se utilizaron hembras vírgenes adultas del gerbo de Mongolia, con una edad de 180 a 210 días. Los animales fueron obtenidos de una colonia establecida en el Laboratorio de Biología de la Reproducción de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. La colonia fue mantenida bajo condiciones estándar de laboratorio, con un fotoperiodo invertido de 12:12 h luz-oscuridad, a una temperatura entre 17°C y 21°C. Los gerbos fueron alimentados con pellets para roedores pequeños (Lab Chow 5001 pellets, Nutrimentos Purina, México) y agua potable *ad libitum*. Cuando las gerbas alcanzaron el rango de edad antes mencionado, fueron sometidas a pruebas de conducta materna para determinar su conducta hacia las crías, maternas (reconocen a las crías a través del olfato, las tocan con la nariz y acicalan) o agresivas (las hembras agresivas olfatean a las crías y las pueden atacar, mordeíndolas, si éstas no son retiradas rápidamente).

Para realizar las pruebas de conducta materna, cada hembra fue colocada en una jaula de policarbonato (37 × 27 × 15 cm) con cama de aserrín limpio, después de diez minutos de adecuación, fueron introducidas dos crías de la especie, con una edad de 2 a 5 días. Si la hembra fue maternal, se observó durante 15 minutos, en el caso contrario, la prueba fue terminada de inmediato. Por este método fueron seleccionadas 10 hembras maternas y 10 agresivas. Las hembras maternas fueron asignadas al grupo MAT y las hembras agresivas al grupo AGG. En el grupo AGG la prueba fue terminada cuando la hembra intentó atacar a las crías. 20 días después de la prueba de conducta materna para la selección de las hembras, y para evitar variaciones en las conductas exhibidas en la primera prueba, fueron expuestas a una nueva prueba de conducta materna. Una vez finalizadas las interacciones, se tomaron muestras sanguíneas para cuantificar los niveles de estradiol en plasma mediante la técnica de ELISA y se eligieron 5 hembras de cada grupo y se procedió a anestésiarlas con una dosis de 10 mg/kg de xilacina y 90 mg/kg de ketamina, y después se les perfundió intracardialmente. Se hicieron disecciones de los cerebros, los cuales fueron procesados mediante la técnica histológica convencional, se realizaron cortes de 5 µm. Se obtuvieron 4 cortes por cada área de interés: mPOA, BNST, MeA, BO, VMH, AHN y PAG, estas áreas fueron identificadas utilizando el estereotáxico del gerbo de Mongolia (Loskota *et al.*, 1974).

Inmunohistoquímica para ER α

Una vez obtenidos los cortes de las diferentes áreas neurales, se colocaron en portaobjetos gelatinizados (Gelatin Nutrient, 70151-500G-F, Sigma-Aldrich), los cortes se desparafinaron e hidrataron (gradiente de 90°, 80°, 70° de Alcohol y H₂O destilada). Cada uno de los siguientes pasos fue seguido por enjuagues en PBS durante 5 min: (1) una incubación de 10 min en H₂O₂ al 3% en PBS; (2) una incubación de 20 min en suero de cabra normal al 5% (Vector Laboratories, kit Vectastain ABC, PK-4000) en PBS; y (3) una incubación de 16 h a 25 ° C en una dilución 1:50 de anticuerpo anti-ER α de conejo (Invitrogen) en PBS. Después de dos enjuagues de 5 min en PBS, las secciones se incubaron en un anticuerpo anti-conejo de cabra biotinilado en PBS durante 90 minutos y se lavaron de nuevo dos veces en PBS (Vector Laboratories, kit Vectastain ABC, PK-4000) durante 30 min, seguido por dos enjuagues más de PBS. Finalmente, la unión se visualizó usando diaminobenzidina como cromógeno (Vector Laboratories, DAB Peroxidase Substrato, SK-4100).

Análisis de las imágenes

El número de células inmunorreactivas al ER α , se cuantificarán en microfotografías con un área de 180 μm^2 . Las microfotografías se tomarán con una cámara Nikon conectada a un microscopio Leica. Los promedios individuales para cada animal se obtendrán contando bilateralmente neuronas positivas de cada núcleo en 5 secciones del cerebro y promediando los resultados a través de cada sección.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizará, contrastando el número de células inmunorreactivas de cada área (mPOA, BNST, MeA, BO,), entre las hembras MAT y las hembras AGG, aplicando la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney. Por esta misma prueba estadística serán analizados los datos de las concentraciones de estradiol en plasma entre las hembras MAT y las hembras AGG.

Todos los experimentos se realizarán siguiendo las normas éticas de la Guía del Instituto Nacional de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Publicación NIH No. 8023) y las directrices éticas y especificaciones técnicas de la Norma Oficial Mexicana para la Producción, Cuidado y uso de animales de Laboratorio.

RESULTADOS

Concentraciones de Estradiol en plasma

La concentración de estradiol en plasma, fue significativamente más alta en las hembras MAT, que en las hembras AGG ($W = 187.0$, $P < 0.05$, Fig. 2).

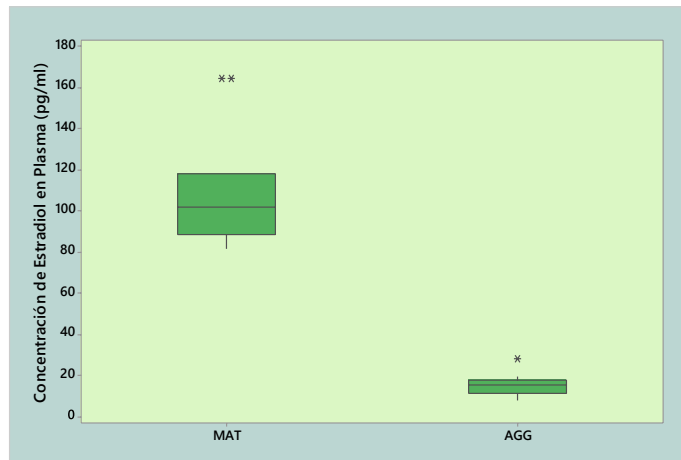


Figura 2. La concentración de estradiol en plasma de las hembras MAT fue significativamente más alta que en las hembras AGG. Los asteriscos indican valores atípicos.

Inmunoreactividad del ER α en las áreas neurales facilitadoras de la conducta materna.

El número de células ER α -ir fue significativamente más alto en las hembras MAT que en las hembras AGG en el mPOA ($W = 40.0$, $P < 0.05$, Figs. 3 y 10) y en el BNST ($W = 39.0$, $P < 0.05$, Figs. 4 y 10).

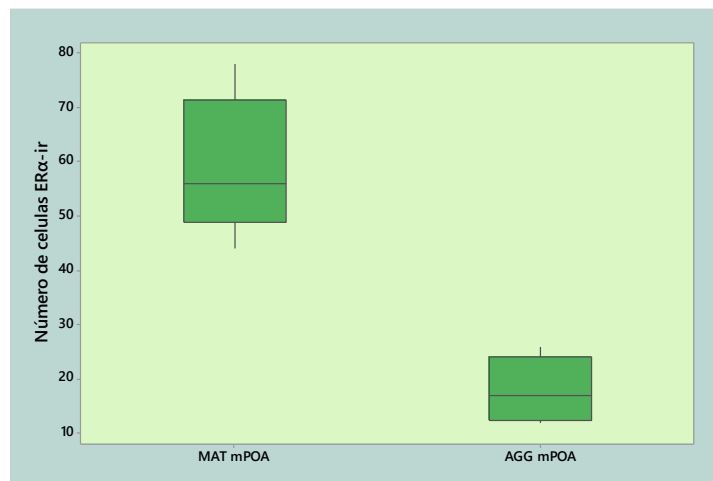


Fig 3. El número de células ER α -ir en mPOA fue significativamente más alto en las hembras MAT que en las hembras AGG.

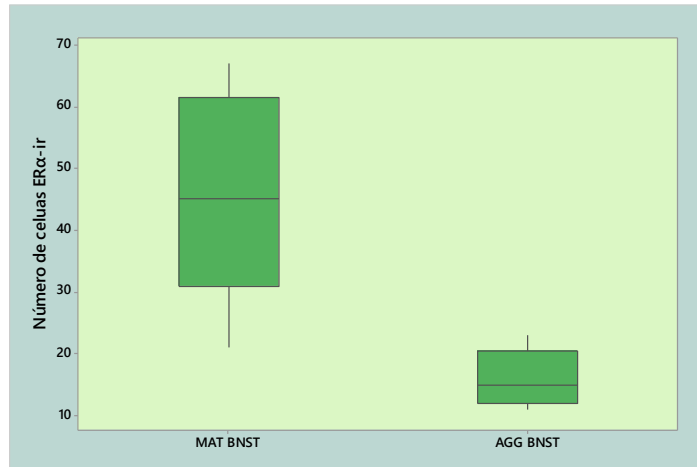


Fig 4. El número de células ERα-ir en BNST, fue significativamente más alto en las hembras MAT que en las hembras AGG.

Inmunoreactividad del ERα en Bulbo olfatorio y Amígdala media

El número de células ERα-ir en BO ($W = 26.5$, $P > 0.05$, Figs. 8 y 10) y MeA ($W = 26.0$, $P > 0.05$, Figs. 9 y 10), no fueron significativamente diferentes entre las hembras MAT y las hembras AGG.

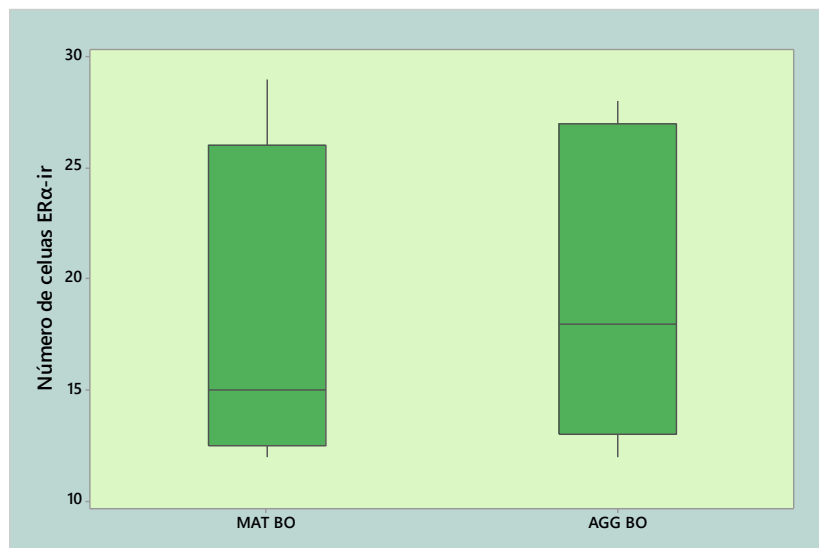


Fig 5. El número de células ERα-ir en BO, no fueron significativamente diferentes entre las hembras AGG y las MAT.

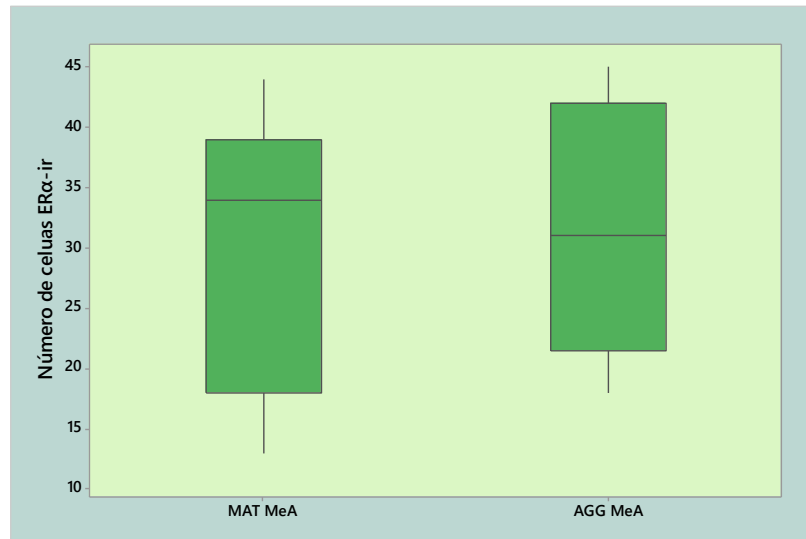


Fig 6. El número de células ERα-ir en MeA, fue significativamente más alto en las hembras AGG que en las hembras MAT.

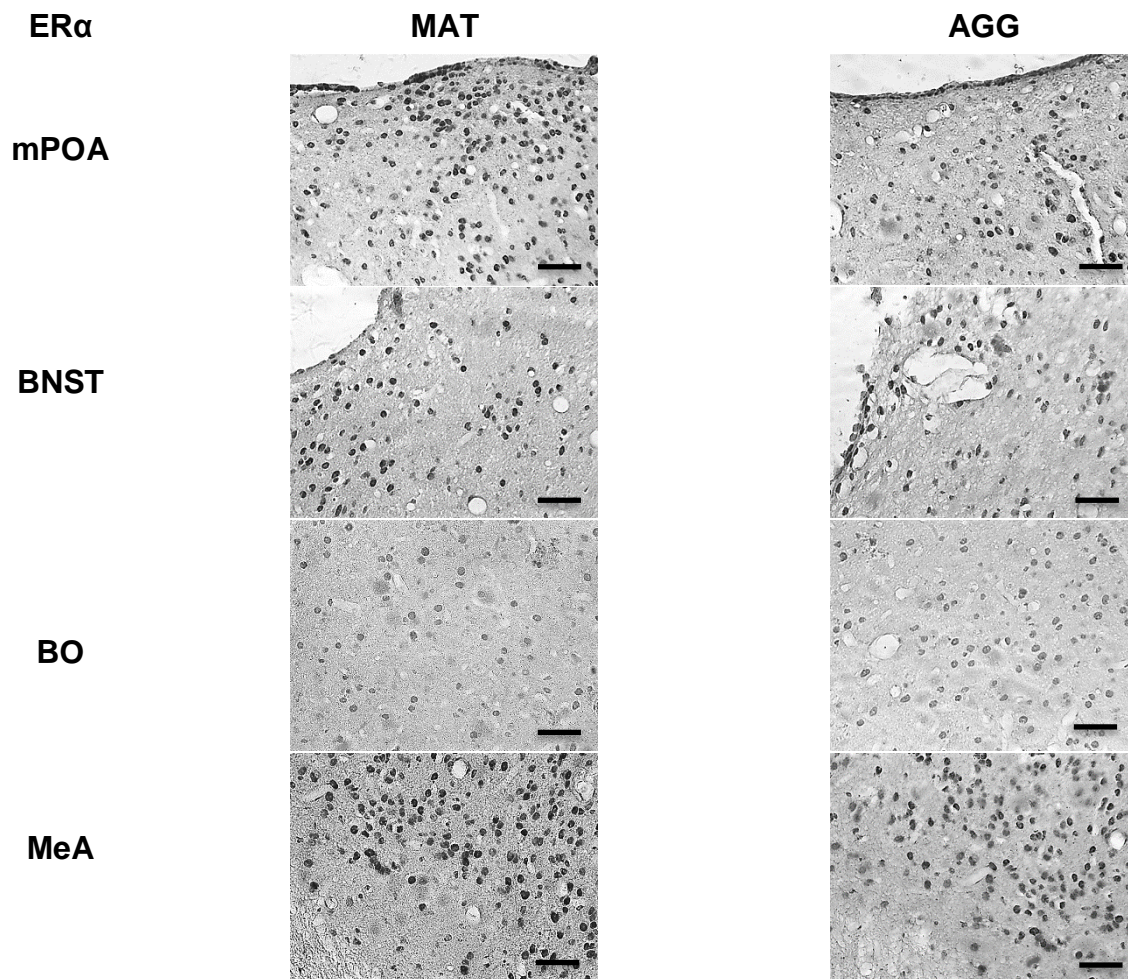


Fig 10. Microfotografías representativas que muestran células inmunorreactivas al ERα en el mPOA, BNST, AHN, VMH, PAG, BO y MeA de hembras maternas (MAT) y hembras que fueron agresivas con las crías (AGG). Cortes coronales, barra de escala = 100 μm.

Discusión

Las hembras vírgenes maternas (MAT) del gerbo de Mongolia tuvieron concentraciones de estradiol en plasma significativamente más altas que las hembras vírgenes agresivas (AGG). Esto muestra que altas concentraciones de estradiol en plasma son necesarias para que las hembras del gerbo de Mongolia exhiban cuidados maternos espontáneos. Esto sugiere, que como en la rata y ratón de laboratorio, el estradiol puede tener una función preponderante en la regulación de la conducta materna. Sin embargo, para demostrar este supuesto se requiere realizar experimentos de causa-efecto, como los realizados en la rata de laboratorio, en la cual al administrar altas dosis de estradiol a hembras vírgenes ovariectomizadas aversivas con las crías de su especie se promueve el despliegue de la conducta materna (Bridges, 1984; Rosenblatt *et al.*, 1995; Dulac *et al.*, 2014). Contrariamente, se encontró una asociación significativa entre la conducta agresiva hacia las crías y bajas concentraciones de estradiol. Este resultado es novedoso, porque hasta donde se revisó, no encontré un dato similar en la rata o ratón de laboratorio. Sin embargo, en el macho del gerbo de Mongolia se ha observado una asociación similar; los machos sin experiencia sexual, espontáneamente paternales tienen significativamente concentraciones de testosterona más altas que los machos agresivos con las crías (Romero-Morales *et al.*, 2018). En este roedor, se ha mostrado que la testosterona tiene una función esencial en el inicio de la conducta paterna (Martínez *et al.*, 2015), como se ha mostrado con el estradiol en la conducta materna (Lonstein *et al.*, 2015).

Las hembras vírgenes maternas del gerbo de Mongolia tuvieron en mPOA y BNST un número de células inmunoreactivas al ER α significativamente más alto que las hembras agresivas con las crías. La alta presencia de ER α en áreas facilitadoras de la conducta materna, sugiere que este receptor es parte del mecanismo neuroendocrino que regula esta conducta. En la rata y ratón de laboratorio, también se ha observado una alta presencia del ER α en mPOA y BNST, y su presencia se corresponden con el despliegue de cuidados maternos (Commins & Yahr, 1985; Giordano *et al.*, 1989; Giordano *et al.*, 1990; Champagne *et al.*, 2003; Champagne *et al.*, 2006). En las ratas de laboratorio se observó, que en el post-parto, las hembras lactantes muestran una mayor presencia del ER α en el mPOA (Champagne *et al.*, 2003). En esta misma especie se ha mostrado que en mPOA y BNST al mismo tiempo que hay una alta actividad neural, cuantificada a través de la presencia de la proteína c-Fos, también hay una alta presencia del ER α cuando las hembras son expuestas a las crías (Lonstein *et al.*, 2000). Además, se ha observado que la presencia del ER α puede variar durante el periodo de gestación en mPOA y BNST, aumentando notoriamente al final de la preñez (Wagner & Morrell, 1996).

El número de células inmunoreactivas a ER α en BO y MeA no difirió significativamente entre las hembras maternas y agresivas hacia las crías, pero su presencia en estas áreas sugiere que ER α podría ser parte común del mecanismo facilitador e inhibidor de la conducta materna. En machos vírgenes paternos y agresivos con las crías del gerbo de Mongolia, BO y MeA se activan de manera similar (Romero-Morales *et al.*, 2018). En varios estudios sobre la regulación de la conducta materna en la rata de laboratorio, se ha determinado que estos núcleos se activan en interacciones maternas o agresivas con las crías, o hacia sus congéneres, y que estas regiones neurales funcionan como puente de entrada de los estímulos olfatorios provenientes de las crías (Numan & Insel, 2003; Lonstein *et al.*, 2015; Hashikawa *et al.*, 2017; Numan, 2020; Pan *et al.*, 2020).

Finalmente, los resultados de esta investigación sugieren que el estradiol y el ER α participan en la regulación neuroendocrina de la conducta materna del gerbo de Mongolia. Para corroborar los resultados aquí obtenidos es necesario realizar estudios de "Knockout" del ER α , así como estudios de causa-efecto sobre la participación del estradiol en la regulación de esta conducta.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que el estradiol y el ERa tienen un papel fundamental en la regulación de la conducta materna del gerbo de Mongolia.

REFERENCIAS

Acevedo, F. S., Sarmiento, N., & Martínez, G. S. (2011). Patrones de alimentación, sueño y actividad reproductiva en Jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), 17(2), 201-208.

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Robert, K., and Watson, J. (1996) *Biología molecular de la célula*. 3ª Edición. Omega.

Alberts, J. R., & Galef, B. G. (1973). Olfactory cues and movement: Stimuli mediating intraspecific aggression in the wild Norway rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 85(2), 233.

Albert, DJ, Jonik, RH y Walsh, ML (1992). Interacción de estradiol, testosterona y progesterona en la modulación de la agresión dependiente de hormonas en la rata hembra. *Fisiología y comportamiento*, 52 (4), 773–779.

Altemus M, Fong J, Yang R, Damast S, Luine V, Ferguson D. (2004). Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during pregnancy. *Biol Psychiatry* ;56: 386–392.

Altmann J. (1980). *Baboon mothers and infants*. Cambridge (MA): Harvard University Press.

Bridges, R. S. (1984). A quantitative analysis of the roles of dosage, sequence, and duration of estradiol and progesterone exposure in the regulation of maternal behavior in the rat. *Endocrinology*, 114(3), 930-940.

Bridges, R. S., DiBiase, R., Loundes, D. D., & Doherty, P. C. (1985). Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science*, 227(4688), 782-784.

Bridges, R. S., Rosenblatt, J. S., & Feder, H. H. (1978). Serum Progesterone Concentrations and Maternal Behavior in Rats after Pregnancy Termination: Behavioral Stimulation after Progesterone Withdrawal and Inhibition by Progesterone Maintenance*. *Endocrinology*, 102(1), 258–267.

Bridges, R. S., Feder, H. H., & Rosenblatt, J. S. (1977). Induction of maternal behaviors in primigravid rats by ovariectomy, hysterectomy, or ovariectomy plus hysterectomy: Effect of length of gestation. *Hormones and behavior*, 9(2), 156-169.

Bridges, P. J., Lewis, P. E., Wagner, W. R., & Inskeep, E. K. (1999). Licular growth, estrus and pregnancy after fixed-time insemination in beef cows treated with intravaginal progesterone inserts and estradiol benzoate. *Theriogenology*, 52(4), 573-583.

Bridges, R. S., Mann, P. E., & Coppeta, J. S. (1999). Hypothalamic involvement in the regulation of maternal behaviour in the rat: inhibitory roles for the ventromedial hypothalamus and the dorsal/anterior hypothalamic areas. *Journal of neuroendocrinology*.

Bosch, O. J., & Neumann, I. D. (2008). Brain vasopressin is an important regulator of maternal behavior independent of dams' trait anxiety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17139-17144.

Canteras, N. S. (2002). The medial hypothalamic defensive system: hodological organization and functional implications. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(3), 481-491.

Cerdeira, M. M. (2011). El jerbo como modelo de anemia por oxidación. Tesis doctoral. Facultad de Veterinaria Departamento de Medicina, Cirugía y Anatomía. Universidad de León. Obtenido de la siguiente pagina: <https://buleria.unileon.es/handle/10612/1746>.

Champagne, F. A., Weaver, I. C. G., Diorio, J., Sharma, S., & Meaney, M. J. (2003). Natural Variations in Maternal Care Are Associated with Estrogen Receptor α Expression and Estrogen Sensitivity in the Medial Preoptic Area. *Endocrinology*, 144(11), 4720–4724.

Champagne, F. A., Weaver, I. C. G., Diorio, J., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2006). Maternal Care Associated with Methylation of the Estrogen Receptor- $\alpha 1b$ Promoter and Estrogen Receptor- α Expression in the Medial Preoptic Area of Female Offspring. *Endocrinology*, 147(6), 2909–2915.

Commins, D., & Yahr, P. (1985). Autoradiographic localization of estrogen and androgen receptors in the sexually dimorphic area and other regions of the gerbil brain. *Journal of Comparative Neurology*, 231(4), 473-489.

Cornil, C. A., Ball, G. F., & Balthazart, J. (2015). The dual action of estrogen hypothesis. *Trends in neurosciences*, 38(7), 408-416.

de la Cal Sabater, P. (2015). Efectos de la oxitocina exógena en el inicio y establecimiento de la lactancia materna. *Revista Enfermería CyL*, 7(2), 11-20.

Del Cerro, M. C. R. (1998). Role of the vomeronasal input in maternal behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8), 905-926.

Delville, Y., De Vries, G. J., & Ferris, C. F. (2000). Neural connections of the anterior hypothalamus and agonistic behavior in golden hamsters. *Brain, behavior and evolution*, 55(2), 53-76.

de Moura, A. C., Lazzari, V. M., Becker, R. O., Gil, M. S., Ruths chilling, C. A., Agnes, G., ... & Giovenardi, M. (2015). Gene expression in the CNS of lactating rats with different patterns of maternal behavior. *Neuroscience research*, 99, 8-15.

Dulac, C., O'Connell, L. A., & Wu, Z. (2014). Neural control of maternal and paternal behaviors. *Science*, 345(6198), 765-770.

Elwood, R. W. (1975). Paternal and maternal behaviour in the Mongolian gerbil. *Animal Behaviour*, 23, 766-772.

Elwood, R. W. (1979). Maternal and paternal behavior of the Mongolian gerbil: A correlational study. *Behavioral and Neural Biology*, 25(4), 555-562.

Elwood, R. W., & Broom, D. M. (1978). The influence of litter size and parental behaviour on the development of Mongolian gerbil pups. *Animal Behaviour*, 26, 438-454.

Fang, Y.-Y., Yamaguchi, T., Song, S. C., Tritsch, N. X., & Lin, D. (2018). A Hypothalamic Midbrain Pathway Essential for Driving Maternal Behaviors. *Neuron*, 98(1), 192-207.

Fahrbach, S. E., & Pfaff, D. W. (1986). Effect of preoptic region implants of dilute estradiol on the maternal behavior of ovariectomized, nulliparous rats. *Hormones and behavior*, 20(3), 354-363.

Ferreira, A., Agrati, D., Uriarte, N., & Pereira, M. (2001). El Comportamiento Maternal en *Rattus norvegicus* y su Inducción en Hembras Vírgenes: Una Revisión. *Revista de Etología*, 3(2), 105-117.

Ferreira, A., Dahlöf, L. G., & Hansen, S. (1987). Olfactory mechanisms in the control of maternal aggression, appetite, and fearfulness: Effects of lesions to olfactory receptors, mediodorsal thalamic nucleus, and insular prefrontal cortex. *Behavioral neuroscience*, 101(5), 709.

Ferreira, A., Pereira, M., Agrati, D., Uriarte, N., & Fernández-Guasti, A. (2002). Role of maternal behavior on aggression, fear and anxiety. *Physiology & behavior*, 77(2-3), 197-204.

Ferreño, M., Pose, S., Agrati, D., Zuluaga, M. J., Ferreira, A., & Uriarte, N. (2018). Incentive value of newborn pups relative to juveniles for mother rats raising overlapping litters. *Behavioural processes*, 157, 333.

Fleming, A. S., Cheung, U., Myhal, N., & Kessler, Z. (1989). Effects of maternal hormones on 'timidity' and attraction to pup-related odors in female rats. *Physiology & behavior*, 46(3), 449-453.

Fleming, A. S., & Kraemer, G. W. (2019). Molecular and genetic bases of mammalian maternal behavior. *Gender and the Genome*, 3.

Fleming, A., Vaccarino, F., Tambosso, L., & Chee, P. (1979). Vomeronasal and olfactory system modulation of maternal behavior in the rat. *Science*, 203(4378), 372-374.

Fleming, A. S., Vaccarino, F., & Luebke, C. (1980). Amygdaloid inhibition of maternal behavior in the nulliparous female rat. *Physiology & behavior*, 25(5), 731-743.

Florez Acevedo, S., & Cardenas Parra, L. F. (2016). Oxytocin's Modulator Role in Social Interaction and Social Stress. *Universitas Psychologica*, 15(SPE5), 1-15.

Frick, K. M., Kim, J., & Koss, W. A. (2018). Estradiol and hippocampal memory in female and male rodents. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 23, 65–74.

Gámez, L. P., Hidalgo, A. A. G., Vázquez, S. O., Sámano, D. P., Reyes, J. N., Acevedo, N. E. B., & Bucio, R. I. R. (2009). Las diferencias anatómicas cerebrales que implican diferencias funcionales (2a de dos partes). *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 52(5), 212-218.

Giordano, A. L., Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1989). Nuclear Estrogen Receptor Binding in

the Preoptic Area and Hypothalamus of Pregnancy-Terminated Rats: Correlation with the Onset of Maternal Behavior. *Neuroendocrinology*, 50(3), 248–258.

Giordano, A. L., Ahdieh, H. B., Mayer, A. D., Siegel, H. I., and Rosenblatt, J. S. (1990). Cytosol and nuclear estrogen receptor binding in the preoptic area and hypothalamus of female rats during pregnancy and ovariectomized nulliparous rats after steroid priming: Correlation with maternal behavior. *Horm. Behav.* 24, 232–255.

Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., & Pangborn, W. (2009). Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*, 457(7226), 219–223.

Gromov, V. S. (2009). Interactions of partners in family pairs, care of the offspring, and the role of tactile stimulation in formation of parental behavior of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) under laboratory conditions. *Biology bulletin*, 36(5), 479-488.

Gutiérrez-García AG, Contreras CM, Díaz-Meza JL. (2000). Cómo actúa la progesterona sobre el sistema nervioso central. *Salud Mental*, 23 (2):42-48

Gulotta, E. F. (1971). *Meriones unguiculatus*. *Mammalian species*, (3), 1-5.

Hashikawa, K., Hashikawa, Y., Tremblay, R., Zhang, J., Feng, J. E., Sabol, A., ... & Lin, D. (2017). *Esr1+* cells in the ventromedial hypothalamus control female aggression. *Nature neuroscience*, 20(11), 1580-1590.

Hayes UL, Balaban S, Smith JZ, Perry-Jenkins M, Powers SI. Role of pelvic sensory signaling during delivery in postpartum mental health. *J Reprod Inf Psychol* 2010;28:307–323.

Hyder, SM & Stancel, G. M (1994). Interacción in vitro del receptor de estrógeno uterino con el elemento de respuesta de estrógeno presente en la región flanqueante 3' del protooncogén c-fos murino. *La Revista de bioquímica de esteroides y biología molecular*, 48 (1), 69-79.

Hyder, S. M., Stancel, G. M., Nawaz, Z. A. F. A. R., McDonnell, D. P., & Loose-Mitchell, D. S. (1992). Identification of an estrogen response element in the 3'-flanking region of the murine c-fos protooncogene. *Journal of Biological Chemistry*, 267(25), 18047-18054.

Jacobson, C. D., Terkel, J., Gorski, R. A., & Sawyer, C. H. (1980). Effects of small medial preoptic area lesions on maternal behavior: Retrieving and nest building in the rat. *Brain Research*, 194(2),

471–478.

Jardim, M.M.A., T.C. Trigo, J. Reck Jr., U.A. Souza, T. Michel, E. Pasa et al. 2016. Maníferos; Pp. 52-55. In Moura, L.A., L. Chomenko, M.A. Azevedo. *Natureza em Revista*, 14, RS Biodiversidade, Porto Alegre: Fundação Zoobotânica do Rio Grande do Sul.

Kalinichev, M., Rosenblatt, J. S., & Morrell, J. I. (2000). The medial preoptic area, necessary for adult maternal behavior in rats, is only partially established as a component of the neural circuit that supports maternal behavior in juvenile rats. *Behavioral Neuroscience*, 114(1), 196–210.

Kohl, J., Autry, AE & Dulac, C. (2017). La neurobiología de la crianza de los hijos: una perspectiva del circuito neuronal. *Bioensayos*, 39 (1), 1-11.

Lee, H. J., Kim, D. W., Remedios, R., Anthony, T. E., Chang, A., Madisen, L., & Anderson, D. J. (2014). Scalable control of mounting and attack by *Esr1*+ neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature*, 509(7502), 627-632.

Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Scott, Y. I. (2009). Oxytocin: The great facilitator of life. *Progress in Neurobiology*, 88 (2), 127-151.

Leng, G., Meddle, S. L., & Douglas, A. J. (2008). Oxytocin and the maternal brain. *Current Opinion in Pharmacology*, 8 (6), 731-734.

Lin, D., Boyle, M. P., Dollar, P., Lee, H., Lein, E. S., Perona, P., & Anderson, D. J. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*, 470(7333), 221–226.

Lonstein, J. S., Gréco, B., De Vries, G. J., Stern, J. M., & Blaustein, J. D. (2000). Maternal behavior stimulates *c-fos* activity within estrogen receptor alpha-containing neurons in lactating rats. *Neuroendocrinology*, 72(2), 91-101.

Lonstein, J. S., & De Vries, G. (2000). Maternal behaviour in lactating rats stimulates *c-fos* in glutamate decarboxylase-synthesizing neurons of the medial preoptic area, ventral bed nucleus of the stria terminalis, and ventrocaudal periaqueductal gray. *Neuroscience*, 100(3), 557–568.

Lonstein, J. S., & Gammie, S. C. (2002). Sensory, hormonal, and neural control of maternal aggression in laboratory rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(8), 869-888.

Lonstein, J. S., Simmons, D. A., & Stern, J. M. (1998). Functions of the caudal periaqueductal gray in lactating rats: Kyphosis, lordosis, maternal aggression, and fearfulness. *Behavioral Neuroscience*, 112(6), 1502–1518.

Lonstein, J. S., & Stern, J. M. (1997). Role of the midbrain periaqueductal gray in maternal nurturance and aggression: c-fos and electrolytic lesion studies in lactating rats. *Journal of Neuroscience*, 17(9), 3364-3378.

Lonstein, J., Pereira, M., Morrell, JI & Marler, C.A. (2015). Comportamiento parental. *Fisiología de la reproducción: Nueva York* , 2371-2437.

Loskota, W. J., Lomax, P., & Verity, M. A. (1974). stereotaxic atlas of the Mongolian gerbil brain (*Meriones unguiculatus*). Mich., Ann Arbor Science.

Lucas BK, Ormandy CJ, Binart N, Bridges RS, Kelly PA. (1998) Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior. *Endocrinology*. 139: 4102–7.

Martín Sánchez, A. (2016). Caracterización de comportamientos maternos en ratones. Control de feromonas y sustrato no peptidérgico.

McCarthy, M. M. (2008). Estradiol and the Developing Brain. *Physiological Reviews*, 88(1), 91–134.

McDermott, J. L., Fischer, J., & Carter, C. S. (1980). Long-term estrogen and progesterone and mating stimuli as regulators of female sexual receptivity in the Mongolian gerbil. *Behavioral and neural biology*, 29(1), 63-72.

McGinnis, M. Y., Lumia, A. R., & McEwen, B. S. (1985). Increased estrogen receptor binding in amygdala correlates with facilitation of feminine sexual behavior induced by olfactory bulbectomy. *Brain research*, 334(1), 19-25.

Melo, A. I., & Fleming, A. S. (2006). La conducta maternal como modelo para estudiar el desarrollo del sistema nervioso. *Revista Cinvestav*, 1(3), 10-15.

Moltz, H., Lubin, M., Leon, M. y Numan, M. (1970). Hormonal induction of maternal behavior in the ovariectomized nulliparous rat. *Physiology & Behavior*, 5(12), 1373–1377.

Nasello, A. G., Machado, C., Bastos, J. F., & Felicio, L. F. (1998). Sudden darkness induces a high activity-low anxiety state in male and female rats. *Physiology & behavior*, 63(3), 451-454.

Nephew, B. C., Bridges, R. S., Lovelock, D. F., & Byrnes, E. M. (2009). Enhanced maternal aggression and associated changes in neuropeptide gene expression in multiparous rats. *Behavioral neuroscience*, 123(5), 949.

Nishimori, K., Young, L. J., Guo, Q., Wang, Z., Insel, T. R., & Matzuk, M. M. (1996). Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(21), 11699-11704.

Numan, M. (1974). Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87(4), 746–759.

Numan, M. (1994). A neural circuitry analysis of maternal behavior in the rat. *Acta Paediatrica*, 83, 19-28.

Numan, M. (2020). *The Parental Brain: Mechanisms, Development, and Evolution*. Oxford University Press. 499.

Numan, M., & Insel, T. R. (2003). Motivational models of the onset and maintenance of maternal behavior and maternal aggression. *The neurobiology of parental behavior*, 69-106.

Numan, M., & Numan, M. (1996). A lesion and neuroanatomical tract-tracing analysis of the role of the bed nucleus of the stria terminalis in retrieval behavior and other aspects of maternal responsiveness in rats. *Developmental psychobiology*, 29(1), 23-51.

Numan, M., & Numan, M. J. (1997). Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female

rats. *Journal of neuroendocrinology*, 9(5), 369-384.

Numan, M., Rosenblatt, J. S., & Komisaruk, B. R. (1977). Medial preoptic area and onset of maternal behavior in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 91(1), 146–164.

Numan, M., & Stolzenberg, D. S. (2009). Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. *Frontiers in neuroendocrinology*, 30(1), 46-64.

Numan, M., Fleming, A., & Levy, F. (2006). Maternal Behavior. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 1921–1993.

Ogawa, S., Eng, V., Taylor, J., Lubahn, D. B., Korach, K. S., & Pfaff, D. W. (1998). Roles of estrogen receptor- α gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology*, 139(12), 5070-5081.

Owen, K., Wallace, P., & Thiessen, D. (1974). Effects of intracerebral implants of steroid hormones on scent marking in the ovariectomized female gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Physiology & behavior*, 12(5), 755-760.

Owen, K., & Thiessen, D. D. (1974). Estrogen and progesterone interaction in the regulation of scent marking in the female Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Physiology & behavior*, 12(3), 351-355.

Oztas B, Kaya M, Camurcu S. Influence of pregnancy on bloodbrain barrier integrity during seizures in rats. *Pharmacol Res* 1993;28:317–323.

Pan, Y., Zhu, Q., Wang, X., Chen, J., Wen, B., Zhang, Z., & Wang, Z. (2020). Agonistic behaviors and neuronal activation in sexually naïve female Mongolian gerbils. *Behavioural Brain Research*, 395, 112860.

Pedersen, C. A., Caldwell, J. D., Johnson, M. F., Fort, S. A., & Prange, A. J. (1985). Oxytocin antiserum delays onset of ovarian steroid-induced maternal behavior. *Neuropeptides*, 6(2), 175–182.

Pedersen, C. A., Vadlamudi, S. V., Boccia, M. L., & Amico, J. A. (2006). Maternal behavior deficits in nulliparous oxytocin knockout mice. *Genes, Brain and Behavior*, 5(3), 274-281.

Pérez, J. M. (2005). Fisiología de la prolactina. In *Fisiología humana* (pp. 871-879). McGraw-Hill Interamericana de España.

Pfaff, D., Waters, E., Khan, Q., Zhang, X., & Numan, M. (2011). Minireview: estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. *Endocrinology*, 152(4), 1209-1217.

Pickering, B. T., Swann, R. W., & Gonzalez, C. B. (1983). Biosynthesis and processing of neurohypophysial hormones. *Pharmacology & therapeutics*, 22(1), 143-161.

Razzoli, M., Cushing, B. S., Carter, C. S., & Valsecchi, P. (2003). Hormonal regulation of agonistic and affiliative behavior in female Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Hormones and Behavior*, 43(5), 549-553.

Razzoli, M., Valsecchi, P., & Palanza, P. (2005). Chronic exposure to low doses bisphenol A interferes with pair-bonding and exploration in female Mongolian gerbils. *Brain Research Bulletin*, 65(3), 249-254.

Reisbick S, Rosenblatt JS, Mayer AD. Decline of maternal behavior in the virgin and lactating rat. *J Comp Physiol Psychol* 1975;89:722–732. 100.

Riddle, O., Lahr, E. L., & Bates, R. W. (1935). Maternal behavior induced in virgin rats by prolactin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 32(5), 730-734.

Romero-Morales, L., Cárdenas, M., Martínez-Torres, M., García-Saucedo, B., Carmona, A., & Luis, J. (2018). Neuronal activation associated with paternal and aversive interactions toward pups in the Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Hormones and Behavior*, 105, 47-57.

Romero-Morales, L., García-Saucedo, B., Martínez-Torres, M., Cárdenas-Vázquez, R., Álvarez-Rodríguez, C., Carmona, A., & Luis, J. (2021). Paternal and infanticidal behavior in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): An approach to neuroendocrine regulation. *Behavioural Brain Research*, 415, 113520.

Rosenblatt, J. S. (1967). Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat. *Science*, 156:1512–1514.

Rosenblatt, J. S., Factor, E. M., & Mayer, A. D. (1994). Relationship between maternal aggression and maternal care in the rat. *Aggressive Behavior*, 20(3), 243–255.

Rosenblatt, J. S., Olufowobi, A., & Siegel, H. I. (1998). Effects of pregnancy hormones on maternal responsiveness, responsiveness to estrogen stimulation of maternal behavior, and the lordosis response to estrogen stimulation. *Hormones and behavior*, 33(2), 104-114.

Rosenblatt, J. S., & Siegel, H. I. (1981). Factors Governing the Onset and Maintenance of Maternal Behavior among Nonprimate Mammals. *Parental Care in Mammals*, 13–76.

Salais López, H., Martín Sánchez, A., Otero García, M., & Martínez García, F. (2016). Madres, Madrinas y Vecinas. *Neuroendocrinología del comportamiento maternal en el ratón*.

Sheehan, T. P., Cirrito, J., Numan, M. J., & Numan, M. (2000). Using c-Fos immunocytochemistry to identify forebrain regions that may inhibit maternal behavior in rats. *Behavioral neuroscience*, 114(2), 337.

Shughrue, P. J., Lane, M. V., & Merchenthaler, I. (1997). Comparative distribution of estrogen receptor- α and- β mRNA in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*, 388(4), 507-525.

Spiteri, T., Musatov, S., Ogawa, S., Ribeiro, A., Pfaff, D. W., & Ågmo, A. (2010). The role of the estrogen receptor α in the medial amygdala and ventromedial nucleus of the hypothalamus in social recognition, anxiety and aggression. *Behavioural brain research*, 210(2), 211-220.

Stolzenberg, D. S., & Numan, M. (2011). Hypothalamic interaction with the mesolimbic DA system in the control of the maternal and sexual behaviors in rats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 826-847.

Sukikara, M. H., Mota-Ortiz, S. R., Baldo, M. V., Felicio, L. F., & Canteras, N. S. (2010). The periaqueductal gray and its potential role in maternal behavior inhibition in response to predatory

threats. *Behavioural brain research*, 209(2), 226-233.

Numan, M., Corodimas, K. P., Numan, M. J., Factor, E. M., & Piers, W. D. (1988). Axon-sparing lesions of the preoptic region and substantia innominata disrupt maternal behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 102(3), 381–396.

Pereira, M., AGRATI, D., Uriarte, N., & Ferreira, N. (2000). La Exposición Prolongada a Crías Neonatas Induce Agresión en Ratas Vírgenes. *Revista de Etología*, 2(2), 95-102.

Ribeiro, AC, Musatov, S., Shteyler, A., Simanduyev, S., Arrieta-Cruz, I., Ogawa, S. y Pfaff, DW (2012). El silenciamiento de siRNA de la expresión del receptor de estrógeno- α específicamente en las neuronas del área preóptica medial elimina el cuidado materno en ratones hembra. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias* , 109 (40), 16324-16329.

Sheehan, T., Paul, M., Amaral, E., Numan, M. J., & Numan, M. (2001). Evidence that the medial amygdala projects to the anterior/ventromedial hypothalamic nuclei to inhibit maternal behavior in rats. *Neuroscience*, 106(2), 341-356.

Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1978). Duration of estrogen stimulation and progesterone inhibition of maternal behavior in pregnancy-terminated rats. *Hormones and Behavior*, 11(1), 12–19.

Smotherman, W. P., Bell, R. W., Starzec, J., Elias, J., & Zachman, T. A. (1974). Maternal responses to infant vocalizations and olfactory cues in rats and mice. *Behavioral Biology*, 12(1), 55–66.

Terasawa, E., & Kenealy, B. P. (2012). Neuroestrogen, rapid action of estradiol, and GnRH neurons. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 33(4), 364–375.

Van Leengoed, E., Kerker, E., & Swanson, H. H. (1987). Inhibition of post-partum maternal behaviour in the rat by injecting an oxytocin antagonist into the cerebral ventricles. *Journal of endocrinology*, 112(2), 275-282.

Veinante, P., & Freund-Mercier, M. J. (1997). Distribution of oxytocin-and vasopressin-binding sites in the rat extended amygdala: a histoautoradiographic study. *Journal of Comparative*

Neurology, 383(3), 305-325.

Voci VE, Carlson NR. (1973). Enhancement of maternal behavior and nest building following systemic and diencephalic administration of prolactin and progesterone in the mouse. *J Comp Physiol Psychol*; 83:388–93.

Wagner, C. K., & Morrell, J. I. (1996). Levels of estrogen receptor immunoreactivity are altered in behaviorally-relevant brain regions in female rats during pregnancy. *Molecular Brain Research*, 42(2), 328–336.

Wallace, P., Owen, K., & Thiessen, D. D. (1973). The control and function of maternal scent marking in the Mongolian gerbil. *Physiology & behavior*, 10(3), 463-466.

Wang, Y., Xu, L., Pan, Y., Wang, Z., & Zhang, Z. (2013). Species differences in the immunoreactive expression of oxytocin, vasopressin, tyrosine hydroxylase and estrogen receptor alpha in the brain of Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) and Chinese striped hamsters (*Cricetulus barabensis*). *PLoS One*, 8(6), e65807.

Waring, A., & Perper, T. (1979). Parental behaviour in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). I. Retrieval. *Animal Behaviour*, 27, 1091-1097.

Weisz, A., & Rosales, R. (1990). Identification of an estrogen response element upstream of the human c-fos gene that binds the estrogen receptor and the AP-1 transcription factor. *Nucleic acids research*, 18(17), 5097-5106.

Williams de Castro, M. (2003). Observaciones preliminares sobre comportamiento prenatal y postnatal de *Rattus rattus* var. *norvegicus* (Linneo 1758) en el laboratorio. *Ecología Aplicada*, 2(1), 143-148.