



Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Ciencias

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE OXITOCINA SOBRE LA
CONDUCTA SOCIAL DE RATAS MACHO JUVENILES CRIADAS CON
SEPARACIÓN MATERNA**

TESIS

que para obtener el título de Biólogo presenta:

Aaron Olalde Reyes

Directores:

Dr. Arturo Venebra Muñoz

Dr. Luis Angel López Muciño

Toluca, Estado de México, febrero 2024

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. ANTECEDENTES	8
4.1 Cerebro social	8
4.1.1. Preferencia social y recompensa	9
4.1.2 Núcleo paraventricular	10
4.1.2. La oxitocina y el comportamiento social	12
4.2 Sistema límbico.....	16
4.3 Oxitocina.....	17
4.3.1 ¿La oxitocina sistémica llega al SNC?.....	21
4.3.2 Importancia del cuidado materno en el sistema oxitocinérgico.....	24
4.4 Novedad social.....	26
4.5 Separación materna.....	28
4.5.1 Separación materna y conducta social	29
4.5.2 Separación materna y novedad social	30
5. JUSTIFICACIÓN	33
6. HIPÓTESIS	34
7. OBJETIVOS	34
7.1 General.....	34
7.2 Específicos	34
8. MATERIALES Y MÉTODOS	35
8.1. Animales	35
8.1.1. Alojamiento	35
8.1.2. Manipulación.....	35
8.2. Grupos experimentales.....	36
8.3. Estímulos y pruebas	36
8.3.1. Separación del cuidado materno	37
8.3.2. Área de prueba	37
8.3.3. Habitación al área de prueba	37
8.4. Registro de peso.....	38
8.5. Procedimiento de grupos experimentales	38
8.5.1. Vh-NSM.....	38
8.5.2. Vh-SM.....	38

8.5.3. OXT-NSM.....	39
8.5.4. OXT-SM.....	40
8.6 Conducta analizada	40
8.7 Análisis Estadístico.....	42
9. RESULTADOS.....	43
9.1 Peso.....	43
9.2. Conducta	44
9.2.1. Numero de acercamientos	44
9.2.2. Latencia del primer acercamiento	45
9.2.3. Investigación social	46
9.2.4. Exploración ambiental.....	47
9.2.5. Acicalamiento.....	48
9.2.6. Intento de traspaso.....	49
10. DISCUSIÓN	51
10.1 Peso.....	51
10.2. Conducta	51
10.2.1. Numero de acercamientos	51
10.2.2. Latencia del primer acercamiento	52
10.2.3. Investigación social	52
10.2.4. Exploración ambiental.....	52
10.2.5. Acicalamiento.....	53
10.2.6. Intento de traspaso.....	53
10.3. El cerebro social y conductas.....	55
10.3.1 Núcleo paraventricular	55
10.3.2 Amígdala	56
10.3.4 Núcleo accumbens y corteza prefrontal	56
11. CONCLUSIONES	59
12. REFERENCIAS	60
13. ANEXO: ÍNDICE DE FIGURAS.....	77

1. RESUMEN

Se ha demostrado que la separación materna reduce la interacción social, la capacidad plástica cerebral y la actividad de regiones hipotalámicas que producen oxitocina (p. e., núcleo paraventricular [PVN]); y esta neurohormona, a su vez, participa en el control de conductas sociales. Así mismo, se ha observado que las conexiones entre PVN y núcleo accumbens (Naac), hipocampo (HIP), amígdala (AMG), son cruciales en el despliegue de las conductas sociales, particularmente ante la novedad social. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la administración de oxitocina intraperitoneal sobre la conducta social de ratas juveniles criadas con separación materna. Por tal motivo, ratas macho de la cepa Wistar fueron sometidas a 4 h de separación materna desde el día postnatal (DPN) 1 hasta el 21. Posteriormente, en el DPN 53 se les administró oxitocina vía intraperitoneal (10 UI/Kg) y fueron expuestas a una prueba de novedad social. Los resultados mostraron que las ratas separadas de la madre dedicaron menos tiempo a investigar al compañero nuevo, tardaron más tiempo en realizar el primer acercamiento, tuvieron un menor número de acercamientos y pasaron más tiempo realizando exploración ambiental; no obstante, con la administración oxitocina se revirtieron los efectos y las ratas invirtieron más tiempo investigando al compañero nuevo, menos tiempo en realizar el primer acercamiento, menos tiempo realizando exploración ambiental y hubo un mayor número de acercamientos. Los resultados sugieren que la administración de oxitocina puede compensar los déficits conductuales provocados por la separación materna, aumentando la motivación de acercamiento social.

2. ABSTRACT

Maternal separation has been shown to reduce social interaction, brain plasticity, and the activity of hypothalamic regions that produce oxytocin (e.g., paraventricular nucleus [PVN]). This neurohormone, in turn, participates in the control of social behaviors. Likewise, it has been observed that the connections between PVN and nucleus accumbens (Nac), hippocampus (HIP), amygdala (AMG), are crucial in the deployment of social behaviors, particularly in the face of social novelty. Therefore, the objective of this work was to evaluate the effect of intraperitoneal oxytocin administration on the social behavior of juvenile rats raised with maternal separation. Thus, male Wistar strain rats were subjected to 4 hours of maternal separation from postnatal day (PND) 1 to 21. Subsequently, on PND 53, they were administered oxytocin intraperitoneally (10 IU/Kg) and were exposed to a social novelty test. The results showed that rats separated from the mother spent less time investigating the new partner, took longer to make the first approach, had a smaller number of approaches and spent more time performing environmental exploration. However, the effects were reversed when oxytocin was administered, and rats spent more time investigating the new partner, less time making the first approach, less time performing environmental exploration, and there was a greater number of approaches. The results suggest that the administration of oxytocin can compensate for the behavioral deficits caused by maternal separation, increasing the motivation for social approach.

3. INTRODUCCIÓN

Las experiencias tempranas tienen gran peso para el desarrollo cerebral y el comportamiento. La interacción madre-cría involucra comportamientos de cuidado típicos de la especie y contribuyen a la formación de un vínculo afectivo. Además, reorganiza el sistema neuroendocrino y genera modificaciones fisiológicas de por vida en la descendencia, cambios que son importantes en el desarrollo de habilidades para afrontar las demandas ambientales en edades posteriores (Rodríguez y Gómez, 2012). La variabilidad en la latencia e intensidad del cuidado materno contribuyen al moldeamiento de los sistemas endocrinos, neuronales y comportamentales (Rodríguez y Gómez, 2012). En diferentes estudios se ha encontrado que las relaciones maternas pobres o negligentes en edades tempranas se asocian con el desarrollo de ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de comportamiento en edades posteriores (Rodríguez y Gómez, 2012).

La importancia del cuidado materno sobre el desarrollo ha sido estudiada mediante el uso de protocolos animales de manipulación postnatal. Uno de los métodos más utilizados es la separación materna (SM), el cual consiste en separar repetidamente a las crías de la madre. La SM tiene diferentes variaciones dependiendo del periodo de tiempo de separación al día y de los días realizados. En este sentido, el más utilizado es el de 4 horas por día durante 21 días continuos (Rodríguez y Gómez, 2012, Banqueri *et al.*, 2017).

Por otra parte, la oxitocina (OXT), una neurohormona producida en el núcleo hipotalámico paraventricular (PVN), ha sido implicada en algunos comportamientos sociales como el reconocimiento y la confianza. De hecho, trabajos previos han demostrado que el PVN presenta actividad oxitocinérgica durante encuentros sociales novedosos (Kosfeld *et al.*, 2005; Hodges *et al.*, 2017). Al mismo tiempo, se ha observado que la SM reduce el nivel de OXT y la cantidad de neuronas positivas a OXT en el sistema nervioso central (SNC) (Oreland *et al.*, 2010). Hay que mencionar, además, que el sistema oxitocinérgico tiene varias interacciones biológicas que regulan una variedad de comportamientos, como la conducta adictiva, la recompensa y el apego (Veenema, 2012; Amini-Khoei *et al.*, 2017).

Debido a que la OXT aumenta la interacción social ante estímulos de novedad social y la falta de cuidado materno la disminuye, la administración externa de OXT podría revertir

los déficits sociales causado por la SM. Por esta razón, el estudio se centró en evaluar el efecto de la administración de OXT sobre la conducta durante un encuentro social novedoso en ratas juveniles separadas del cuidado materno.

Los resultados de esta investigación pueden contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos cerebrales involucrados en los efectos de la SM sobre la salud conductual y social; particularmente, se examinará el impacto de la OXT en la mitigación de los déficits sociales provocados por la SM.

4. ANTECEDENTES

4.1 Cerebro social

Durante mucho tiempo se ha observado que la información sobre el género, el parentesco, y el estatus social ocupan un papel muy relevante en la reproducción y supervivencia de organismos sociales como el humano. En este sentido, parece probable que hayan evolucionado mecanismos neuronales especializados en el procesamiento de dicha información social, concepto que se conoce como hipótesis del cerebro social (Insel y Fernald, 2004).

Esta hipótesis se propuso inicialmente para explicar el hecho de que los primates tienen cerebros inusualmente grandes para su tamaño corporal, en comparación con los demás vertebrados. La principal explicación es que ayuda a lidiar con la complejidad de sus vidas sociales. No obstante, el cerebro social no está limitado a los mamíferos; de hecho, la mayoría de los animales, o incluso especies tan simples como microorganismos, exhiben comportamientos sociales como resultado de la interacción con otros individuos, tanto de su misma especie como de otras especies (Dunbar, 2009).

Los comportamientos sociales, ya sean cooperativos o competitivos, exhibidos en momentos o con una intensidad inadecuada, pueden tener efectos perjudiciales tanto para los individuos como para aspectos cruciales como la reproducción sexual o la crianza de los hijos. Estos aspectos son de suma importancia para garantizar que la descendencia pueda sobrevivir hasta la madurez reproductiva (Silk, 2007; Chen y Hong, 2018). Por otro lado, las interacciones sociales involucran la detección de señales de múltiples modalidades sensoriales, que se moldean instantáneamente mediante retroalimentación dinámica y mutua entre los participantes. El cerebro procesa la información social y dirige la toma de decisiones para expresar el comportamiento social a través de regiones cerebrales, las cuales en su conjunto se denominan “circuito del comportamiento social”, circuito dedicado a la transformación sensoriomotora de información socialmente codificada (Newman, 1999; Chen y Hong, 2018).

Se consideran cuatro niveles de análisis en el dominio social: comportamiento social, cognición social, cerebro social, y funcionamiento social. El comportamiento social es el primero de todos los demás niveles de análisis, en este nivel se examinan

sistemáticamente las conductas sociales, espontáneas o controladas a través de situaciones experimentales. Abarca todas las acciones observables entre un individuo y otros individuos. El segundo nivel que es cognición social se refiere a los procesos mentales que subyacen al comportamiento social. Por ejemplo, la interpretación de claves sociales, la inferencia de las intenciones de otro, la selección y regulación de respuestas sociales. Este nivel está centrado en la observación de conductas, el nivel de cognición social es teórico, consiste en hipótesis, modelos y teorías psicológicas que intentan explicar el comportamiento social (Luszczyńska y Schwarzer, 2015; Aschiero, 2017).

El tercer nivel denominado cerebro social se basa a través del análisis neural dentro del dominio social. Se refiere a las estructuras cerebrales que subyacen a los procesos cognitivos sociales. El cuarto nivel denominado funcionamiento social introduce el estudio del contexto social (el ambiente social) que es un factor clave en la explicación del comportamiento social. Este nivel es de enorme importancia teórica y clínica porque las características del entorno cultural y social en que se desarrollan los individuos es un factor decisivo para la adquisición de sus capacidades sociales y para su comportamiento social (Kennedy y Adolphs 2012; Aschiero, 2017).

4.1.1. Preferencia social y recompensa

De acuerdo con los estudios realizados en mamíferos, dos circuitos neuronales son de crucial importancia para regular el comportamiento social: la red de comportamiento social y el sistema mesolímbico de recompensa (*Figura 1*). La conexión de la conducta social con diversos núcleos del sistema de recompensa hace que la información puede ser transferida a otras redes encargadas de la toma de decisiones y motivación social.

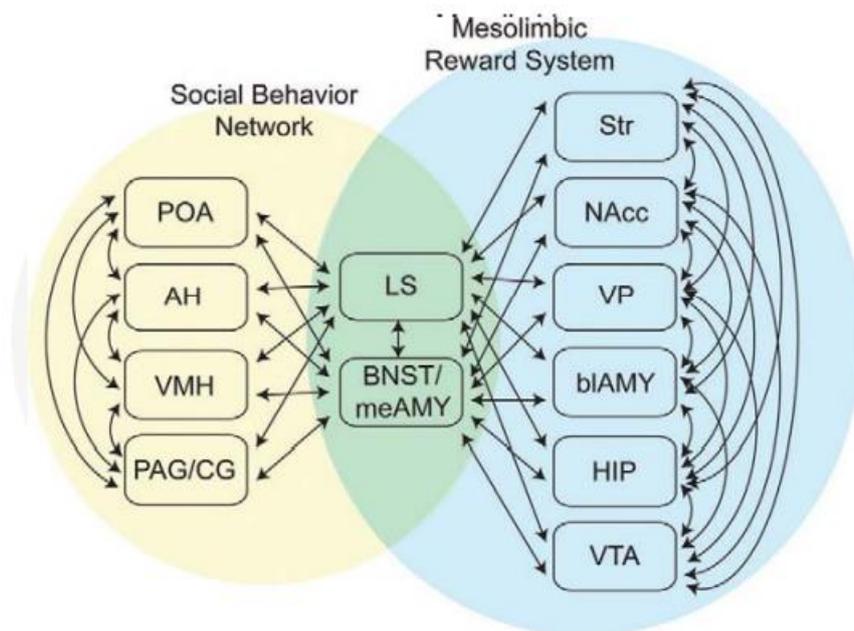


Figura 1. Regiones que componen el “circuito del comportamiento social”. A la izquierda se muestran las áreas cerebrales que forman parte de la red de conducta social, y a la derecha las áreas cerebrales que forman parte del sistema mesolímbico de recompensa. Al centro se muestran algunos de los núcleos que conectan el circuito de conducta social y el sistema mesolímbico de recompensa. Las flechas indican conexiones anatómicas entre estas regiones del cerebro dentro de cada sistema en mamíferos. POA: área preóptica, AH: hipotálamo anterior, VMH: hipotálamo ventromedial, PAG giro periacuaductal, CG giro central, LS septum lateral, BNST núcleo cama de la estría terminal, meAMY amígdala media, Str estriado, NAcc núcleo accumbens, VP pálido ventral, biAMY amígdala basolateral, HIP hipocampo, VTA área tegmental ventral. Tomada de O’Connell y Hofmann (2011).

En general, los mamíferos prefieren interactuar con un conespecífico que con un objeto inerte (Moy *et al.*, 2004; Gómez-Gómez *et al.*, 2019). Esto sugiere que la interacción con un conespecífico puede ser más gratificante (recompensa social) y ocupar un sitio de suma importancia en las interacciones sociales (Insel y Fernald, 2004; Chen y Hong, 2018). En este sentido, el PVN, junto a sus conexiones con el sistema de recompensa a través de neurohormonas como la OXT y la vasopresina, juega un papel muy relevante (Kirouac, 2015; Choi y McNally 2017).

4.1.2 Núcleo paraventricular

El hipotálamo, se encuentra en el prosencéfalo ventral, este desempeña funciones importantes en la regulación de la homeostasis energética, el equilibrio de líquidos, el estrés, el crecimiento, el comportamiento reproductivo, las emociones y los ritmos

circadianos (Saper y Lowell, 2014). El hipotálamo está compuesto por varios núcleos esenciales pequeños, incluido el núcleo arqueado, el núcleo paraventricular (PVN), el núcleo supraóptico, el núcleo supraquiasmático, el núcleo dorsomedial del hipotálamo, el núcleo ventromedial del hipotálamo y el área del hipotálamo lateral. El PVN, se encuentra en el diencefalo ventral adyacente al tercer ventrículo, es una región del cerebro altamente conservada desde el pez cebra hasta los humanos (Machluf *et al.*, 2011) (Figura 2). Está compuesto por neuronas parvocelulares heterogéneas (que son la principal fuente de OXT y vasopresina), neuronas magnocelulares (producen OXT y vasopresina y somatostatina) y neuronas de proyección larga (Qin y Tang, 2018). El PVN se extiende a través de un eje rostrocaudal relativamente largo (más de 3,2 mm en la rata adulta y 2,1 mm en el ratón adulto (Paxinos y Watson, 2005).

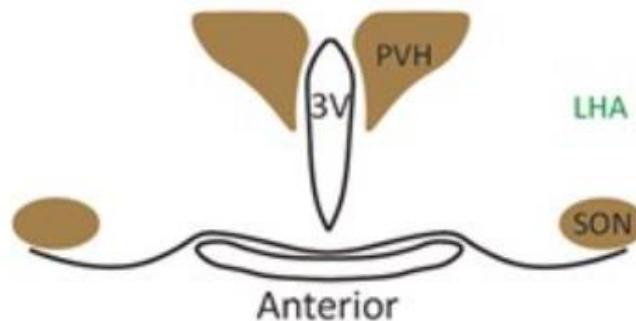


Figura 2. Vista coronaria del PVN y algunos otros núcleos hipotalámicos en una sección del cerebro de ratón adulto. (3V) tercer ventrículo; (SON) el núcleo supraóptico; (PVN) núcleo paraventricular del hipotálamo. Tomada de Qin y Tang (2018).

Se ha reconocido que el PVN es un nodo importante en el sistema límbico, el PVN es una parte integral de la red de procesamiento emocional. A través de sus distintas subregiones, poblaciones celulares y conexiones con otros núcleos límbicos. El PVN, puede a través de su actividad neuronal promover la excitación en respuesta a nuevos estímulos (Aston-Jones *et al.*, 2001). También participa en la recompensa, ya que responde a estímulos gratificantes y afecta el comportamiento que refleja la recompensa. Los estímulos sociales inducen la activación de las neuronas de OXT dentro del núcleo paraventricular del hipotálamo para promover el comportamiento social en ratones (Barson *et al.*, 2020).

4.1.2. La oxitocina y el comportamiento social

La información social se adquiere a través de las vías sensoriales, en mamíferos esto se hace de manera principal a través del sistema olfativo. Los individuos son capaces de reconocer a otros por el olor que desprenden, lo cual es fundamental para el reconocimiento y para diferenciar a los posibles conespecíficos novedosos (Oettl y Kelsch, 2018). La OXT actúa de modulador en el procesamiento de la información social adquirida, a través de la vía olfativa. El sistema olfativo principal se encarga de la percepción de los olores, el sistema olfativo accesorio está relacionado con las respuestas fisiológicas y conductas que tienen lugar a causa de la interacción con otros conespecíficos (Bakker *et al.*, 2022). Las moléculas odoríferas llegan a los receptores de las neuronas olfativas del epitelio olfativo (Vassar *et al.*, 1994).

Tras la unión a estos receptores, se desencadena la señal eléctrica hacia el glomérulo olfativo, presente en el bulbo olfativo principal (MOB), donde se conectan con las células mitrales y las células en penacho que son las encargadas de transmitir la información sensorial hacia el córtex olfativo (núcleo olfativo anterior y amígdala) (Baum y Kelliher, 2009), donde se genera la percepción consciente del olor. Las neuronas sensoriales de este sistema se localizan en el órgano vomeronasal y transmiten la información hacia el bulbo olfativo accesorio (AOB); desde ahí, la vía parte hacia el hipotálamo, la amígdala y regiones límbicas relacionadas con la regulación de las conductas (Mohrhardt *et al.*, 2018). La OXT se transporta desde el PVN hipotalámico hacia las regiones cerebrales olfativas, sobre todo en el núcleo olfatorio anterior, la amígdala central y medial, siendo en esta última donde convergen las señales de los sistemas olfatorios principal y accesorio (Choi *et al.*, 2005).

Se ha reportado que la activación quimiogénica de las neuronas OXT dentro del PVN de ratones macho mejora la investigación social durante una prueba de elección social (*Figura 3I*), mientras que la inhibición quimiogénica de estas neuronas anula las preferencias sociales típicas (*Figura 3L*). La activación del sistema OXT es necesaria para dirigir la conducta preferentemente hacia estímulos sociales (Resendez *et al.*, 2020). Se ha reportado que las neuronas oxitocinérgicas del PVN regulan la actividad del núcleo accumbens (Nacc) a través de proyecciones que activan los receptores a OXT (OXTR) durante los encuentros sociales (Dölen *et al.*, 2013). Así mismo, se ha observado que la activación de OXTR en Naac de ratones de campo y ratones de pradera facilita los

comportamientos sociales motivados, particularmente en animales jóvenes, por el contrario, el bloqueo de OXTR en el Nacc de ratones macho de 4 a 6 semanas de edad reduce la preferencia de lugar condicionada por un conespecífico (Dölen *et al.*, 2013).

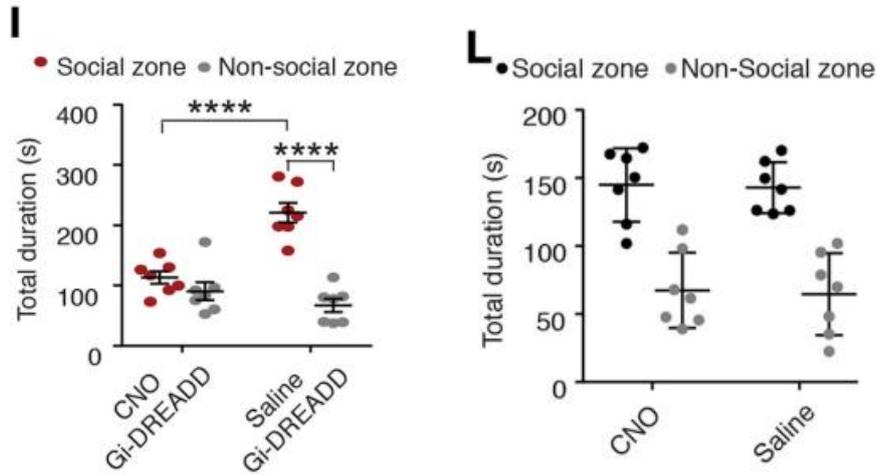


Figura 3. La activación de las neuronas PVN-OXT facilita el comportamiento social y promueve la orientación social. (I) Los ratones a los que se les administró N-óxido de clozapina (CNO) Gq-DREADD o solución salina mostraron una preferencia por la investigación de estímulos sociales. Sin embargo, La activación quimiogénica de las neuronas PVN-OXT aumentó el tiempo dedicado a investigar el estímulo social. (L) La inhibición mediada por CNO Gi-DREADD de las neuronas PVN-OXT alteran las preferencias por la investigación de estímulos sociales y atenúan la duración total del tiempo dedicado a la investigación estímulo asocial. Tomada de Resendez *et al.* (2020).

También, se ha demostrado que la activación de la ruta oxitocinérgica PVN-Nacc facilita comportamientos sociales motivados en animales adultos. Por ejemplo, la sobreexpresión de OXT inducida por un vector viral en el Nacc facilitó la formación de vínculos con sus pares en topillos de la pradera (Liu y Wang, 2003), mientras que la disminución de la expresión de OXT inducida por un vector viral o la administración de antagonistas de OXT en el Nacc disminuyó la formación de vínculos con otros topillos de pradera (Liu y Wang, 2003; Keebaugh *et al.*, 2015). En conjunto, estos hallazgos indican que el Nacc es un lugar de acción para el sistema OXT en la regulación de comportamientos sociales motivados en todas las edades y especies, lo que es importante para la investigación debido a que la administración de OXT puede modificar los comportamientos sociales por su influencia sobre el sistema de recompensa.

Por otro lado, se ha observado que, cuando se administra OXT a ratas Lister-hooded de manera periférica, la interacción social con individuos de diferente camada aumenta

(Figura 4b), al mismo tiempo que aumenta la liberación de dopamina (DA) del Nacc y corteza prefrontal (PFC) (Figura 4a) (Kohli, *et al.*, 2019), aumento inducido por la actividad de las neuronas oxitocinérgicas en PVN durante la interacción social. En consecuencia, la liberación de OXT modula las neuronas en VTA y Nacc para generar recompensa social. Esto está respaldado por otro estudio donde se relacionó la liberación de OXT en el VTA como un nodo clave del circuito de recompensa del cerebro, siendo la OXT necesaria para provocar la recompensa social. Durante las interacciones sociales, aumentó la actividad en las neuronas OXT del PVN (Figura 5F – G). La inhibición de las terminales axónicas de PVN OXT en el VTA disminuyó las interacciones sociales (Figura 5O – P). OXT aumentó el impulso excitador sobre las neuronas de DA del VTA específicas de recompensa (Naac) (Figura 6). Sus resultados demostraron que OXT promueve el comportamiento social a través de efectos directos sobre las neuronas VTA DA (Hung *et al.*, 2017). Además, las neuronas parvocelulares oxitocinérgicas del NPV tienen proyecciones hacia el hipocampo (HIP) y la amígdala (AMG) que son regiones importantes para el despliegue de conductas sociales que están mediadas por la actividad de OXT (Dölen *et al.*, 2013; Hung *et al.*, 2017).

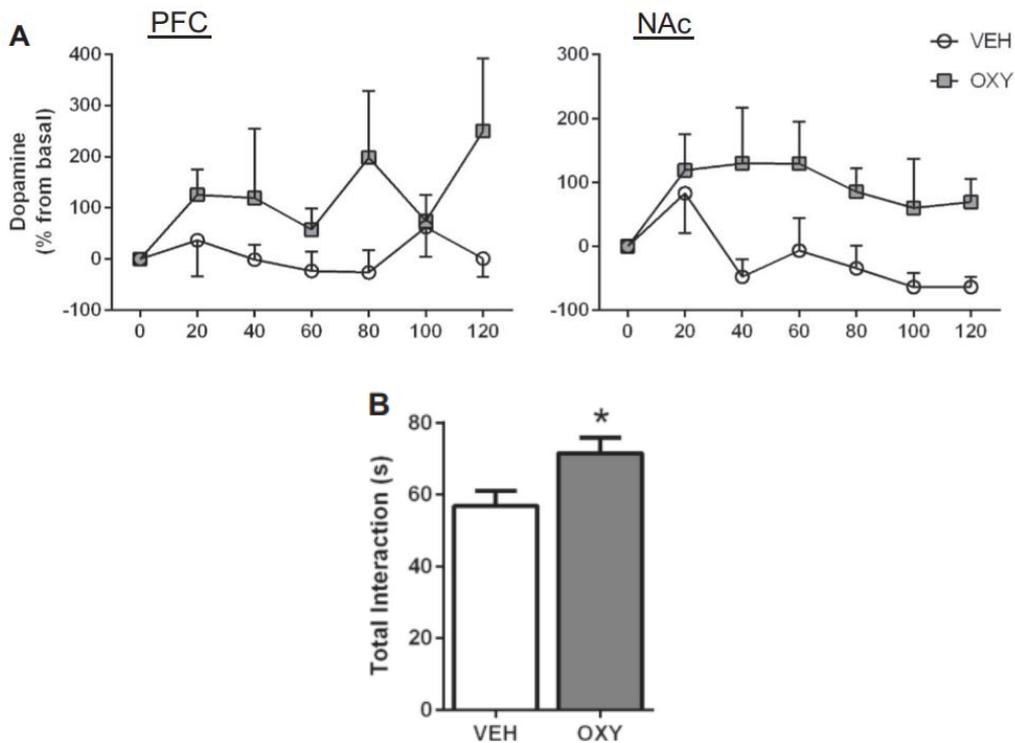


Figura 4. Efecto de la administración de OXT a) sobre la dopamina (DA) en la corteza prefrontal (PFC) y el núcleo accumbens (Naac) y en la interacción social b). Tomada de Kohli *et al.* (2019).

Como se puede observar, la OXT actúa como neurotransmisor modulador de conductas sociales complejas. Conforme a lo anterior, Baskerville y Douglas (2010), señalan que las conductas sociales mediadas por la OXT dependen de la distribución de sus receptores y el número de proyecciones axonales hacia diferentes regiones cerebrales, pudiendo incluso interactuar con sistemas monoaminérgicos como la DA. A nivel central, la OXT se sintetiza en las neuronas parvocelulares del hipotálamo, proyectándose hacia áreas del propio hipotálamo y del sistema límbico entre las que se encuentran el HIP, la AMG y el Nacc (Striepens *et al.*, 2011).

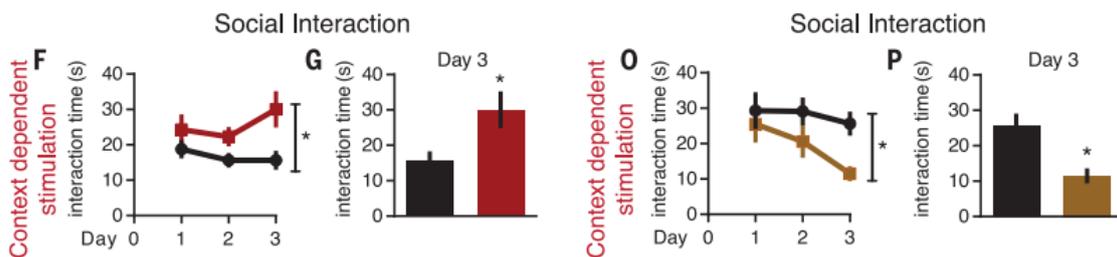


Figura 5. Efecto de (F – G) la activación optogenética de las neuronas PVN OXT en el VTA (en rojo) y (O – P) la inhibición de las proyecciones de neuronas PVN OXT en el VTA (en café) en una prueba de interacción juvenil libre durante 3 días (en negro se muestran los controles). Tomada de Hung *et al.* (2017).

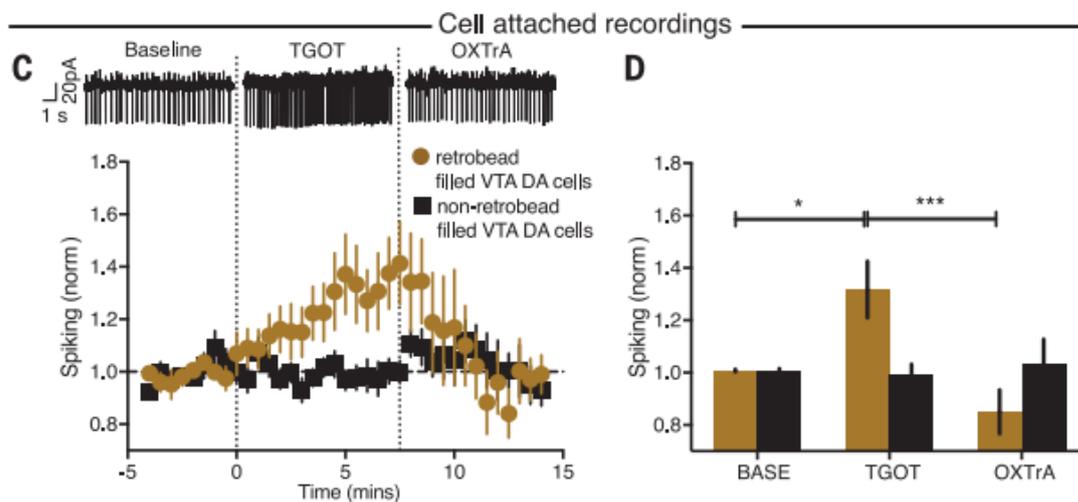


Figura 6. Picos de actividad en las neuronas DA tras inyección de retroperlas fluorescentes en el Nacc la aplicación del agonista del OXTR (TGOT) aumentó los picos espontáneos en las neuronas DA, un efecto revertido por la aplicación del antagonista del OXTR (OXTrA). Las células DA que no contenían retroperlas que no se proyectan a Naac no mostraron un cambio en los picos en respuesta a TGOT. Tomada de Hung *et al.* (2017).

4.2 Sistema límbico

El miedo y la ansiedad son muy prevalentes y están asociados a diversos trastornos, como el trastorno de ansiedad generalizada o el trastorno de estrés postraumático, que se caracterizan por una mayor respuesta al miedo y disfunción social (Mahan y Ressler, 2012). El aprendizaje y la respuesta al miedo son el núcleo de estos trastornos, pero estos procesos pueden ser muy variables y se ven afectados por distintos factores, incluida la calidad del entorno social y la experiencia estresante previa.

La interacción (es decir, el impulso social) y el aumento en la aparición de trastornos relacionados con el miedo y la ansiedad coinciden con un período de maduración de la AMG, región cerebral de suma importancia en los cambios de comportamiento desde la adolescencia hasta la edad adulta (Scherf *et al.*, 2013). La AMG es parte de un circuito que influye fuertemente en las conductas sociales y de miedo, e incluye varias regiones corticales frontales y límbicas subcorticales. La PFC ha sido implicada en la regulación del miedo (Gilmartin *et al.*, 2013) y comportamientos sociales (Van Kerkhof *et al.*, 2013). Sus proyecciones a la AMG sufren un fortalecimiento sináptico durante el desarrollo (Arruda-Carvalho *et al.*, 2017) y se han implicado en el control de la excitación y la inhibición de la AMG (Ferrara *et al.*, 2021).

Otra región dentro del sistema límbico de suma importancia para la conducta social es el HIP. Para los animales que viven en sociedad es esencial recordar y reconocer a otros individuos de la misma especie y así exhibir la capacidad social adecuada. Por esta razón, utilizan la “memoria social”, que ayuda a exhibir comportamientos sociales apropiados, entre los que se encuentran agresión, evitación, comportamiento cooperativo e incluso comportamiento de apareamiento. A su vez, los mecanismos neuronales de la memoria social se codifican y almacenan a través de las neuronas del HIP (Okuyama, 2018).

Las ratas tienden naturalmente a pasar más tiempo interactuando con un individuo nuevo que con uno familiar a lo que se le conoce como discriminación social (Gómez-Gómez *et al.*, 2019), el grado de memoria social se puede cuantificar calculando la duración total de la interacción con ratones nuevos y familiares (Camats y Engelmann, 2017). Algunos estudios en ratas con tempranas lesiones citotóxicas concluyeron que el HIP es prescindible para reconocer a un conoespecífico familiar (Squires *et al.*, 2006). Por otro lado, las lesiones del tabique medial, que poseen fuertes proyecciones recíprocas hacia la

formación del HIP (Terranova *et al.*, 1994) y las fimbrias, que transportan varias proyecciones de fibras tanto hacia, como desde el HIP (Maaswinkel *et al.*, 1996), resultó en un deterioro de la memoria social. En ratones se ha demostrado que la lesión completa del HIP conducía a un deterioro de la memoria social (Kogan *et al.*, 2000; Okuyama, 2018).

El reconocimiento social en los mamíferos es un proceso complejo que requiere de la comunicación entre los circuitos neuronales que sirven a la discriminación de estímulos socialmente relevantes y los que median la expresión de afiliación o evitación (Mohapatra *et al.*, 2023). Las alteraciones en los circuitos que subyacen a la discriminación social o la interacción social, las vías que vinculan estos circuitos pueden ser la base de los déficits de reconocimiento social observados en los trastornos del espectro autista y otros trastornos psiquiátricos (Kennedy y Adolphs, 2012; Pasciuto *et al.*, 2015). Un mecanismo general mediante el cual se orquestan distintos comportamientos como la búsqueda de recompensas, la exploración social y la discriminación de estímulos sociales es a través de las acciones de neuromoduladores como la OXT (Donaldson y Young, 2008; Lee *et al.*, 2009; Stoop, 2012). Aunque diversos estudios han comenzado a arrojar luz sobre la señalización del OXTR en el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y del hipocampo en la interacción social en el procesamiento de la memoria social (Lukas *et al.*, 2013; Guzmán *et al.*, 2014; Choe *et al.*, 2015; Raam *et al.*, 2017; Xiao *et al.*, 2017). Las áreas Cornu Ammonis 2 y Cornu Ammonis 3 (CA2 y CA3) del HIP están enriquecidas con OXTR, en estudios donde se administran infusiones de un antagonista de OXTR en la región CA2 y CA3 de ratones antes de la prueba de discriminación perjudican el reconocimiento y existen reducciones en la señalización OXT-OXTR en el reconocimiento social, lo que indica que la inactivación de OXTR en CA2/CA3 afecta estrictamente el reconocimiento social (Cilz *et al.*, 2019). También se ha descubierto que la OXT despolariza las interneuronas y mejora la transmisión sináptica en el área Cornu Ammonis 1 (CA1) del hipocampo de los mamíferos mejorando la transferencia de información cortical (Owen *et al.*, 2013).

4.3 Oxitocina

La OXT es una neurohormona formada por nueve aminoácidos: cisteína-tirosina-isoleucina-glutamina-asparagina-cisteína-prolina-leucina-glicina con un puente de azufre entre las dos cisteínas (Lee *et al.*, 2009). Esta neurohormona ejerce funciones a nivel

periférico y, principalmente, se encarga de regular las contracciones uterinas del músculo liso durante el parto (Walter *et al.*, 2021). De igual manera, participa en la posterior secreción de leche durante la lactancia, induciendo la contracción de las células mioepiteliales (Uvnäs-*et al.*, 2005). El gen de la OXT está localizado en el cromosoma 2 en ratones y en el cromosoma 20 en humanos (Florez y Cardenas, 2016), este gen se compone de tres exones y dos intrones (Figura 7) (Jurek y Neumann, 2018).

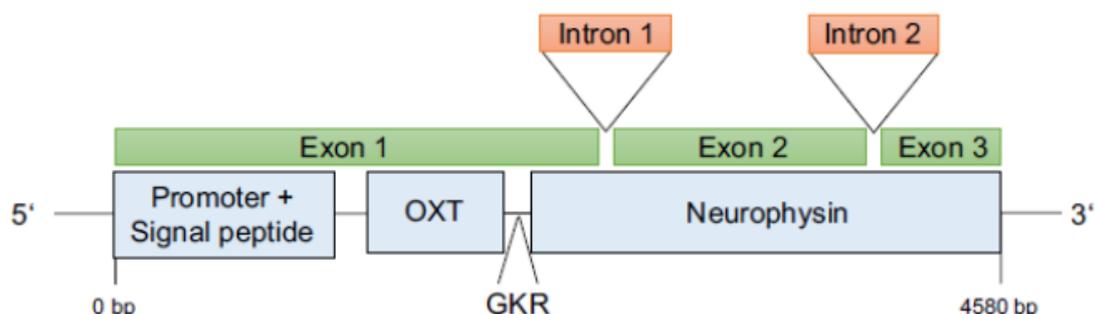


Figura 7. Esquema del gen OXT, consta de tres exones y dos intrones. Tomada de Jurek y Neumann (2018).

La OXT es una neurohormona que se produce en los núcleos supraóptico y PVN y se libera, sobre todo, de la neurohipófisis y de terminaciones nerviosas. Posteriormente, viaja del cerebro al corazón y de ahí a todo el cuerpo, en donde activa o modula una amplia gama de funciones y emociones (Viero *et al.*, 2010). La OXT es conocida por su función en el sistema nervioso periférico, especialmente con el sistema reproductivo; pero, últimamente, se ha reconocido su función moduladora en el comportamiento social. Así mismo, estudios han mencionado que la OXT es un potencial ansiolítico cuando un individuo ha sido sometido a estrés social (Neumann y Slattery, 2016).

La OXT se sintetiza en el cuerpo celular, traducida del ARNm transcrito del gen OXT, los péptidos precursores se procesan hasta obtener OXT-neurofisisina (consiste en un péptido señal, el nonapéptido y la neurofisisina) y se empaquetan en gránulos secretores en el aparato de Golgi para su transcripción, los gránulos secretores se mueven mediante transporte axonal (el precursor se sigue procesando durante el transporte) hasta las terminales de los axones. Los axones de neuronas magnocelulares y parvocelulares de OXT se proyectan centralmente.

Tras haber llegado a las terminales, la OXT se libera por exocitosis, tras la llegada de un potencial de acción. Esta onda eléctrica despolariza la terminación axónica, abriendo los

canales de Ca^{2+} regulados por voltaje y permitiendo la entrada de Ca^{2+} . Estos iones favorecen a su vez la fusión de las vesículas a la membrana celular, liberando la neurohormona (Figura 8) (Dulubova *et al.*, 2007; Velázquez-Marrero y Lemos, 2023).

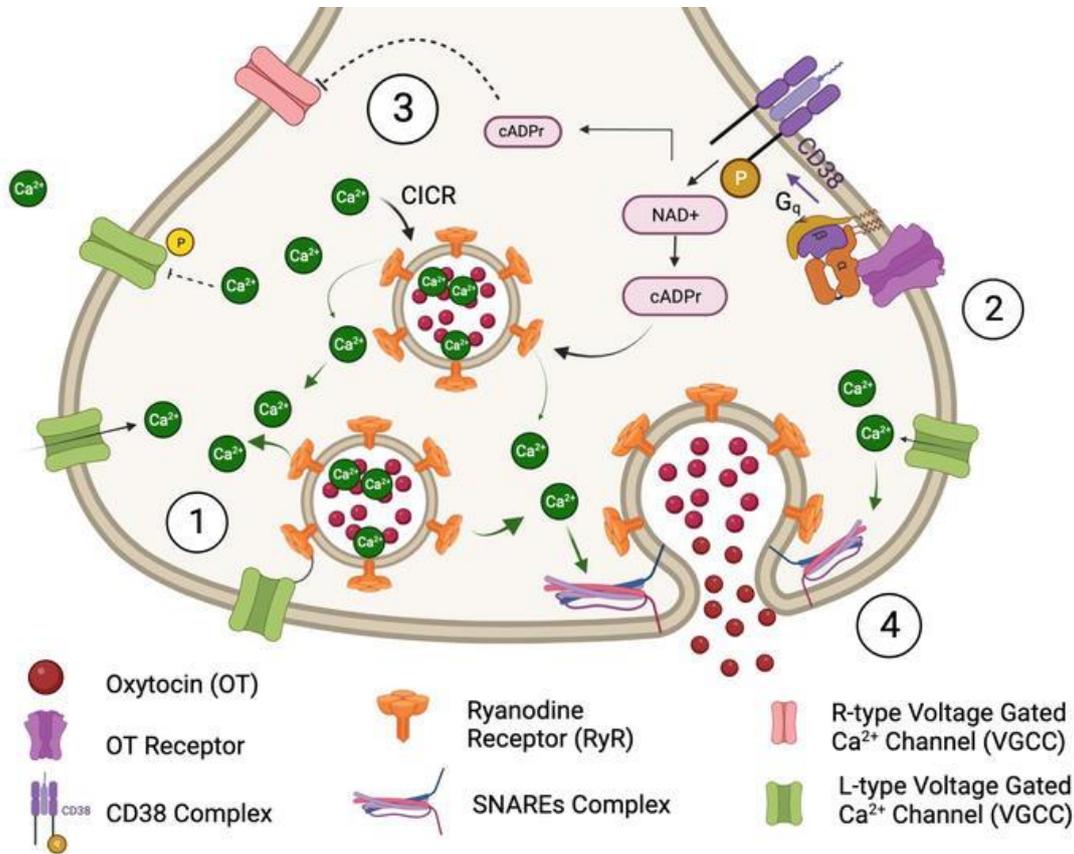


Figura 8. Mecanismos de $[\text{Ca}^{2+}]$ que afectan la liberación de oxitocina OXT. 1) la despolarización del canal de calcio dependiente de voltaje abre mecánicamente el receptor de rianodina, lo que conduce a la liberación de calcio. 2) la activación del receptor OXT (OXTR) inicia la señalización de adenosina difosfato ribosa cíclica (cADPr), a través de la activación Gq del complejo ADP-ribosil ciclasa/CD38 que cataliza la conversión de NAD^+ en cADPr. Posteriormente, el ADPr cíclico (cADPr) conduce a la activación de los receptores de rianodina en los gránulos neurosecretorios en las terminales. 3) inhibición de VGCC tipo R. 4) liberación de OXT mediante la activación del complejo SNARE. Tomado de Velázquez-Marrero y Lemos (2023).

Hasta la fecha se ha identificado sólo un OXTR (Bales y Perkeybile, 2012). Éste pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G y se caracteriza por tener siete dominios transmembrana (Manning *et al.*, 2012) distribuidos en 3 intrones y 4 exones y se localiza en el cromosoma 3 (3p25) (Vrachnis *et al.*, 2011). La distribución de los OXTR se puede dividir en dos grupos: OXTR en el sistema nervioso periférico y OXTR en el sistema nervioso central. Los OXTR del sistema nervioso central se

encuentran en las regiones en las que las proyecciones axonales de pequeñas neuronas parvocelulares del PVN inervan a la AMG, el HIP dorsal y ventral, el Nacc, el VTA, el septo lateral, el subículo, la corteza entorrinal, medial y núcleos septales laterales, amígdala, bulbos olfatorios, núcleo gris central mesencefálico, sustancia negra, locus coeruleus, núcleo del rafe, núcleo del tracto solitario y núcleo motor dorsal del nervio vago. Las fibras OXT también corren hacia la glándula pineal y el cerebelo, y la mayoría de ellas continúan hacia la médula espinal. (Gimpl y Fahrenholz, 2001; Ross y Young, 2009).

La regulación del potencial de membrana postsináptica representa una parte importante de la contribución de la OXT a la modulación de la función sináptica, la cual puede actuar directamente a través de los OXTR en las neuronas postsinápticas para alterar la actividad de los circuitos neuronales que regulan los comportamientos sociales (Nakajima *et al.*, 2014; Bakos *et al.*, 2018). En las neuronas, OXTR puede acoplarse a las subunidades proteicas Gq y Go/Gi, lo que lleva a la fosforilación variable de PLC β y PKC, la activación de la cascada EGFR (receptores epidérmicos del factor de crecimiento) y MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno), o la activación de los canales de potasio rectificadores internos. El acoplamiento de diferentes proteínas G y, en última instancia, la cascada intracelular de eventos causada por la activación de OXTR, depende de los niveles de expresión de OXTR, la concentración de OXT presente y la expresión de subunidades específicas de la proteína G, las cascadas de señalización de OXT conducen a LTP y cambios de comportamiento (Busnelli y Chini, 2018; Pekarek *et al.*, 2020).

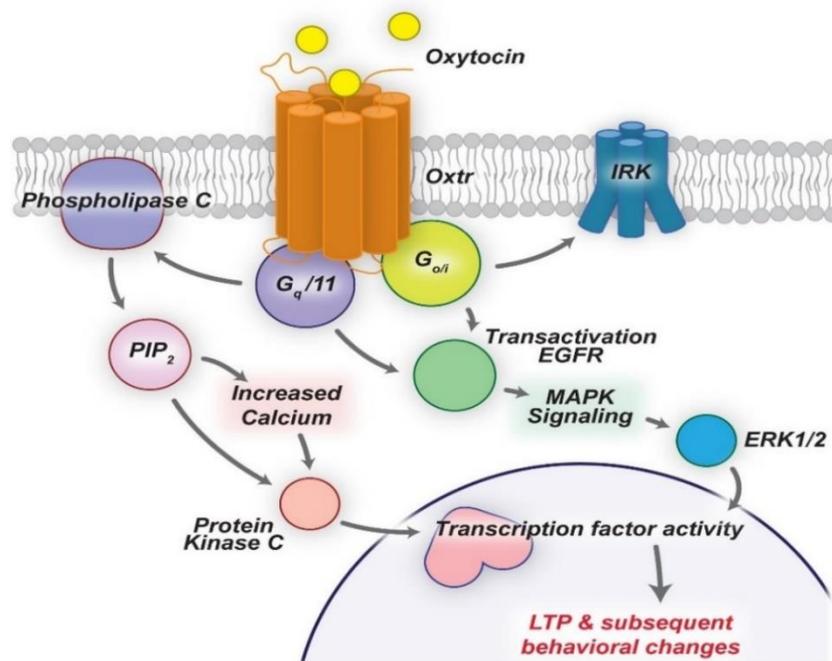


Figura 9. Mecanismo de los OXTR que activan vías posteriores tras la unión del ligando que impulsan la LTP en el cerebro de los mamíferos y cambios de comportamiento. Tomada de Pekarek *et al.* (2020).

4.3.1 ¿La oxitocina sistémica llega al SNC?

La respuesta a esta pregunta es si, la OXT administrada vía intraperitoneal se transfiere desde la sangre al cerebro, el mecanismo molecular del transporte de péptidos a través de la barrera hematoencefálica requiere interacciones específicas o inespecíficas con proteínas o receptores que se expresan en las superficies luminal y/o abluminal de las células capilares cerebrales (Banks, 2019). El responsable de este transporte es el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE) que se une a la OXT y la transporta al cerebro desde la circulación a través de las células endoteliales neurovasculares (Yamamoto y Higashida, 2020; Leerach *et al.*, 2021; Higashida *et al.*, 2022 Haruhiro *et al.*, 2022; Funaro *et al.*, 2023) (Figura 10).

La OXT en la sangre es transportada por RAGE en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica (Yonekura *et al.*, 2023; Yu y Yasuhiko, 2023). La OXT en las neuronas oxitocinérgicas se secreta al espacio extracelular a través de CD38 o CD157 desde las dendritas y las colaterales de los axones. En las terminales de los axones, la OXT se libera hacia la vena porta en la hipófisis posterior. La rotación de OXT puede ser una base del comportamiento social (Higashida *et al.*, 2019; Higashida *et al.*, 2022) (Figura 11).

La OXT exógena induce efectos conductuales, particularmente en trastornos relacionados con el déficit social. Varios ensayos clínicos han reportado efectos neurofarmacológicos de la OXT administrada periféricamente en una variedad de condiciones (Lopatina *et al.*, 2014). La posibilidad de que al administrarla periféricamente actúe de forma centralizada está respaldada por medidas de OXT en el cerebro de ratones silvestres y ratones carentes de RAGE (RAGE KO) o de OXT (OXT KO), en la medida de OXT a ambos lados de la barrera hematoencefálica cultivada (Figura 11). Se reveló que RAGE es necesario para el transporte de OXT en el cerebro y el intestino, lo que confirma que la administración periférica puede ser útil en el cambio de comportamiento social (Yamamoto *et al.*, 2019).

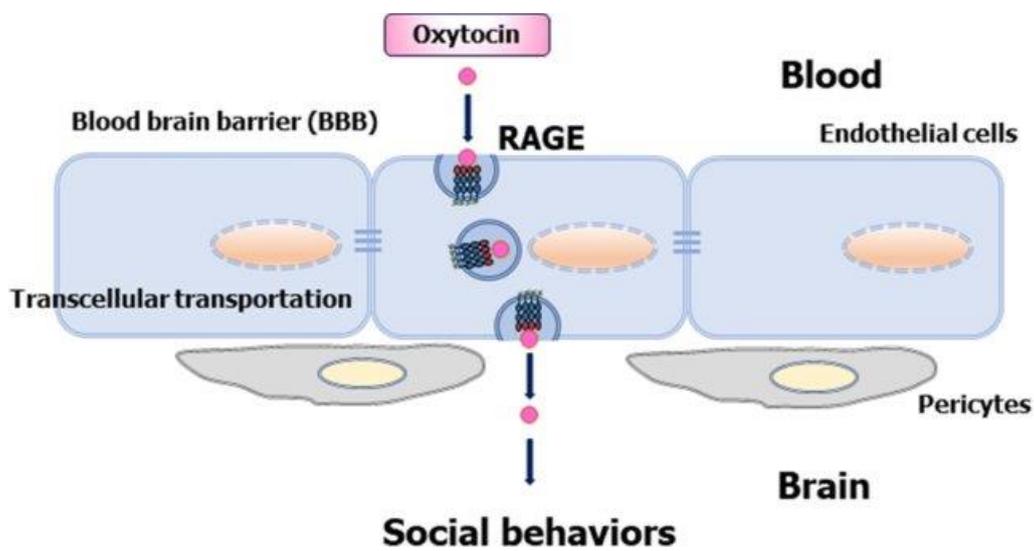


Figura 10. El transportador de OXT es el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE). El RAGE es necesario para la captación de OXT desde la periferia hasta el cerebro. La OXT se une al RAGE, sin señalización celular, y lo transporta al cerebro a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Tomada de Leerach *et al.* (2021).

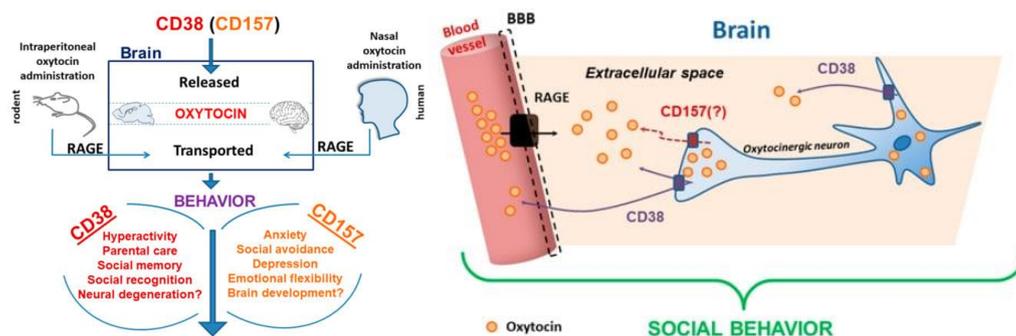


Figura 11. Esquema de vías mediadas por CD38 y CD157 relacionadas con el comportamiento social. El esquema muestra los posibles mecanismos moleculares para los aumentos de OXT cerebral. Uno es el lanzamiento de OXT debido a CD38 y CD157. La rotación de OXT puede ser una base del comportamiento social. Tomada de Higashida *et al.* (2019).

La OXT atraviesa la barrera hematoencefálica cuando es liberada en el sistema periférico, aunque no puede cruzar la barrera hematoencefálica en altas concentraciones, por eso la posibilidad de cambios comportamentales relevantes es baja (Neumann, 2008), por esta razón se utiliza una dosis relativamente más alta en roedores (12 µg a 20 µg) en comparación con los humanos (normalmente 48 µg) (Neumann *et al.*, 2013).

Se ha observado que, en ratones carentes de OXT (OXT KO) y en ratones silvestres, la OXT administrada de manera intraperitoneal aumenta los niveles de OXT en HIP y AMG, alcanzando su pico más alto 30 min después de la administración (Smith *et al.*, 2019) (Figura 12). Estas dos regiones a las que llega la OXT (HIP y AMG) son regiones que tienen proyecciones oxitocinergicas del NPV, y son importantes en el comportamiento social cuando la OXT tiene acción sobre estas regiones. Por parte de AMG, la OXT disminuye la activación de la AMG a los estímulos amenazantes y aumenta la confianza, y por parte del HIP la OXT está relacionado con la memoria social (Guastella *et al.*, 2008). Estos estudios demuestran que al administrar OXT intraperitoneal existe la posibilidad de generar cambios conducta social por la cantidad de OXT que llega al SNC.

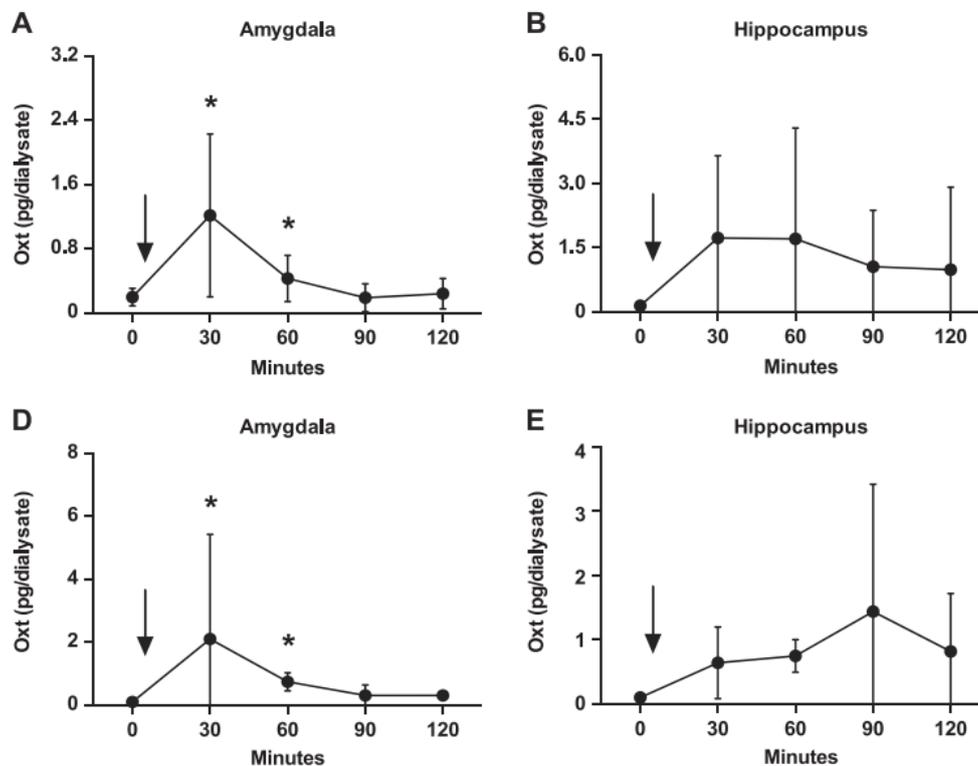


Figura 12. Las inyecciones intraperitoneales de Oxt elevan las concentraciones en la sangre y el cerebro de ratones normales (A-B) y knockout para OXT (D-E). Tomada de Smith *et al.* (2019).

La administración intraperitoneal de OXT aumenta significativamente las concentraciones en el cerebro y en plasma durante una hora, con una concentración máxima entre 30 y 60 minutos. La concentración máxima (C_{max}) de OXT en el líquido extracelular cerebral con una inyección intraperitoneal es de (C_{max} = 4,17 ± 1,23 pg/ml por 12 µg de OXT administrada) en ratones silvestres (Smith *et al.*, 2019). Los perfiles farmacocinéticos en los ratones OXT KO de la administración intraperitoneal de OXT libera OXT al sistema circulatorio y al SNC, las concentraciones de OXT persisten por más tiempo en el cerebro después de la administración intraperitoneal. Específicamente, las concentraciones de OXT en el cerebro regresan al valor inicial entre 60 y 90 minutos. Por el contrario, las concentraciones plasmáticas de OXT vuelven a los valores iniciales a más de 120 minutos. Los niveles cerebrales cuando penetran a través de la sangre aumentarán después de la entrada en las altas concentraciones alcanzadas inicialmente, pero permanecerán elevados debido a una eliminación lenta (Neumann *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2019).

4.3.2 Importancia del cuidado materno en el sistema oxitocinérgico.

Durante el parto existe un aumento de OXT en el sistema nervioso de la madre, el cual desencadena conductas típicas de cuidado materno. No obstante, los comportamientos que se desencadenan son dependientes de la especie (Russell *et al.*, 2003; Pedersen, 2013). Estas conductas de la madre hacia la cría los introducen en la vida social y lo hacen al reorganizar su sistema de OXT de por vida (Feldman, 2016; Shimon-Raz *et al.*, 2021).

La OXT influye en la formación del apego, modulando tanto los patrones comportamentales de la madre como de la cría (Galbally *et al.*, 2011). En el caso de la madre, diversos estudios han investigado las bases neurales de la vinculación materno-filial, señalando la posibilidad de la existencia de determinadas áreas cerebrales implicadas en el establecimiento del apego (Walter *et al.*, 2021). Los niveles oxitocinérgicos en madres están relacionados con la cantidad de conductas afectivas como lo es el diálogo maternal, la expresión del afecto positivo y el contacto físico afectivo (Feldman *et al.*, 2013).

Las primeras conductas de interacción social que se tiene es con la madre que es de suma importancia para el desarrollo del cerebro. Las experiencias sociales y los vínculos en el período temprano de la vida forman la base para un desarrollo social y emocional

saludable. Las asociaciones protectoras bien documentadas entre los apegos seguros y el funcionamiento y comportamiento social posterior subrayan la necesidad de comprender los orígenes de los apegos e identificar las diferencias individuales específicas que influyen en el apego y el desarrollo (Wong *et al.*, 2009). Hay evidencia de que el entorno social temprano, como lo es el cuidado materno, puede dar forma al sistema de OXT en desarrollo (Cushing y Kramer, 2005; Bales *et al.*, 2011; Veenema, 2012). La OXT, en los mamíferos, participa en la formación de vínculos sociales; aunque, el entorno social temprano también puede moldear el desarrollo del sistema de OXT (Tops *et al.*, 2014). Curiosamente, los estudios han demostrado correlaciones entre las concentraciones de OXT de los padres y los bebés (Feldman *et al.*, 2011; Alves *et al.*, 2015). En el periodo postnatal se ve modificada la expresión del OXTR dependiendo de la interacción con la madre, lo cual genera aumentos de regiones sensibles a la OXT (Murata *et al.*, 2011).

El sistema de OXT sigue en desarrollo después del nacimiento, el cual es fundamental para proporcionar las habilidades para un funcionamiento social (Taylor *et al.*, 2014). En este sentido, se ha observado que las diferencias en las condiciones de crianza, y el comportamiento de vinculación, pueden influir en el comportamiento social y parental de los ratones de la pradera adultos (Ahern y Young, 2009). Además, la calidad del comportamiento materno se ha relacionado con las diferencias en las concentraciones de OXT. Por ejemplo, se ha mostrado que los altos niveles de lamido materno resultan en un aumento de las concentraciones plasmáticas de OXT en ratas neonatales (Henriques *et al.*, 2014). Además, se ha reportado que el contacto materno, piel con piel estimula las concentraciones centrales de OXT de las crías de rata (*Figura 13*) (Kojima *et al.*, 2012).

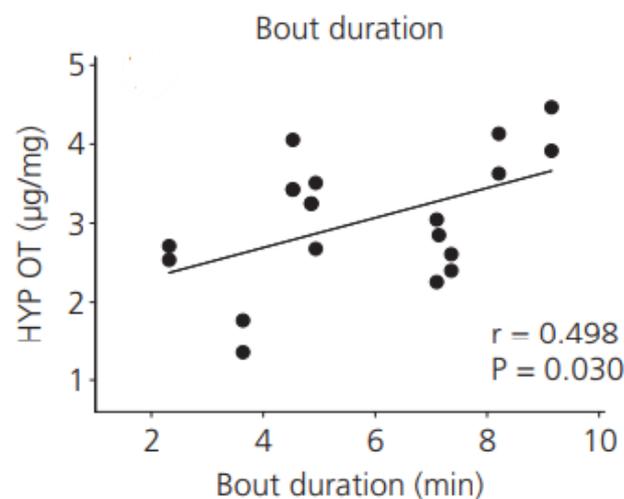


Figura 13. Correlación de las concentraciones de OXT en el hipotálamo con el contacto piel con piel entre madre y cachorro. Tomada de Kojima *et al.* (2012).

4.4 Novedad social

La preferencia por la novedad, o la búsqueda de sensaciones, se asocia con trastornos de adicción y predice el uso compulsivo de drogas en roedores, así como también el consumo excesivo de alcohol en adolescentes en humanos (Wittmann *et al.*, 2008). De manera similar, se ha demostrado que la novedad influye en procesamiento de recompensas. La novedad social parece tener un efecto de mejora contextual al aumentar las elecciones riesgosas, posiblemente mediadas por la actividad dopaminérgica. La preferencia por la novedad y la búsqueda de sensaciones son rasgos importantes que predicen el inicio y el mantenimiento de conductas de riesgo, incluidas las adicciones a sustancias y conductas, por su acción en el sistema de recompensa (Mitchell *et al.*, 2016).

La OXT provoca un incremento de confianza y disminuye la ansiedad. En un estudio con humanos se observó que, durante un encuentro novedoso, la confianza hacia la otra persona incrementaba mientras aumentaban los niveles de OXT en sangre y en saliva: pero, cuando se sometían a un segundo encuentro, aunque la confianza fuera mayor o menor, los niveles de OXT se veían disminuidos. Esto hace constatar que, en situaciones sociales que pueden provocar estrés y ansiedad, la OXT liberada reduce el miedo e induce estados de calma y confianza. Además, la liberación de esta hormona se produce siempre y cuando no exista habituación o familiaridad entre dos individuos (Figura 14) (Tops *et al.*, 2013; Gómez-Gómez *et al.*, 2019).

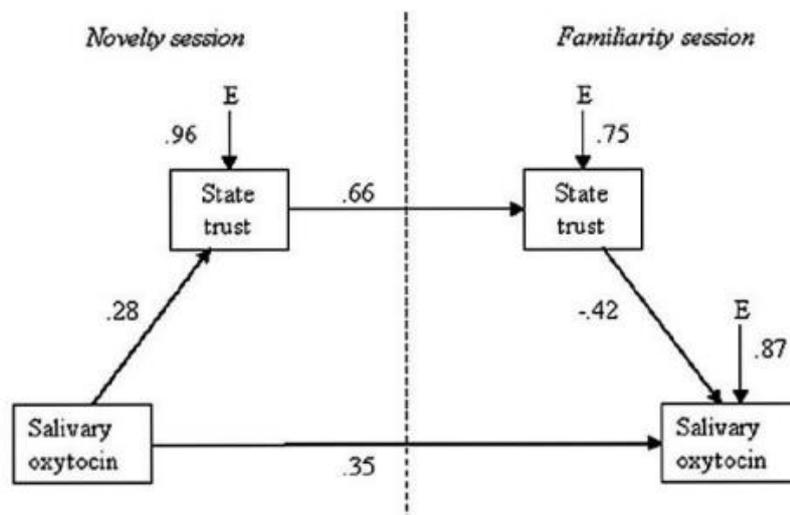


Figura 14. Esquema de los cambios en el estado de confianza (State trust), ubicados entre 0 y 1, y la liberación de OXT en saliva (Salivary oxytocin), ubicada también entre 0 y 1, durante un encuentro novedoso (Novelty session) y un encuentro familiar (Familiarity session). Tomado de Tops *et al.*, 2013.

Un estudio previo del Laboratorio de Neurobiología de la Adicción y Plasticidad Cerebral de la UAEMéx reportó que ratas de la sepa Wistar, de entre 26 y 30 días de edad, sometidas a una prueba de novedad social aumentaron la producción de c-Fos en el sistema de recompensa y PVN en comparación con sujetos sometidos a pruebas de novedad ambiental y familiaridad social (Gómez-Gómez *et al.*, 2019) (Figura 15). Lo cual genera argumentos de que la novedad social tiene un mayor impacto sobre el sistema de recompensa y posiblemente este influenciado por la actividad oxitocinérgica debido a que el PVN envía conexiones oxitocinérgicas a áreas del sistema de recompensa como el Nacc.

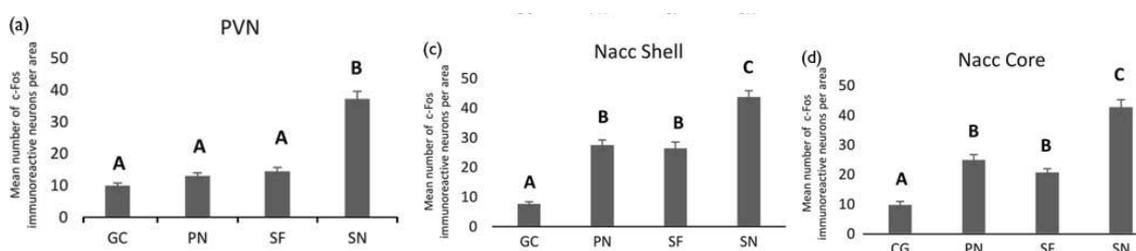


Figura 15. El promedio de neuronas inmunorreactivas a c-Fos en el núcleo paraventricular (PVN), núcleo accumbens shell y core (Nacc Shell y Nacc Core) de ratas expuestas a diferentes estímulos: grupo control (CG), novedad ambiental (PN), familiaridad social (SF) y novedad social (SN). Letras indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Tomada de Gómez-Gómez *et al.* (2019).

Se ha demostrado que las inyecciones intraperitoneales o intracerebro-ventriculares de OXT sintética antes de la interacción inicial con otro animal mejoran el reconocimiento social en pruebas de habituación-deshabitación y de preferencia de olores (Sakamoto *et al.*, 2019). También la administración de un antagonista de la OXT después del primer encuentro con un conespecífico interfiere con la formación de la memoria social y facilita el reconocimiento en los machos (Bielsky y Young, 2004; Gabor *et al.*, 2012; Dore *et al.*, 2013). Además, se ha demostrado que ratas Wistar macho de 27 a 28 días de edad sometidas a una prueba de preferencia de novedad social reducen el porcentaje de tiempo de investigación social cuando se administra un antagonista del OXTR en el Nacc (Figura 16) (Smith *et al.*, 2017). Por otra parte, la PFC expresa densamente OXTR que pueden mediar los efectos de la OXT en el comportamiento social, en un estudio donde ratones fueron evaluados con novedad social con una estimulación optogenética *in vivo* de las neuronas PFC que expresan OXTR eliminó la preferencia por la novedad social, la excitación de las neuronas que expresan OXTR en PFC controlan la preferencia por la novedad social (Tan *et al.*, 2017).

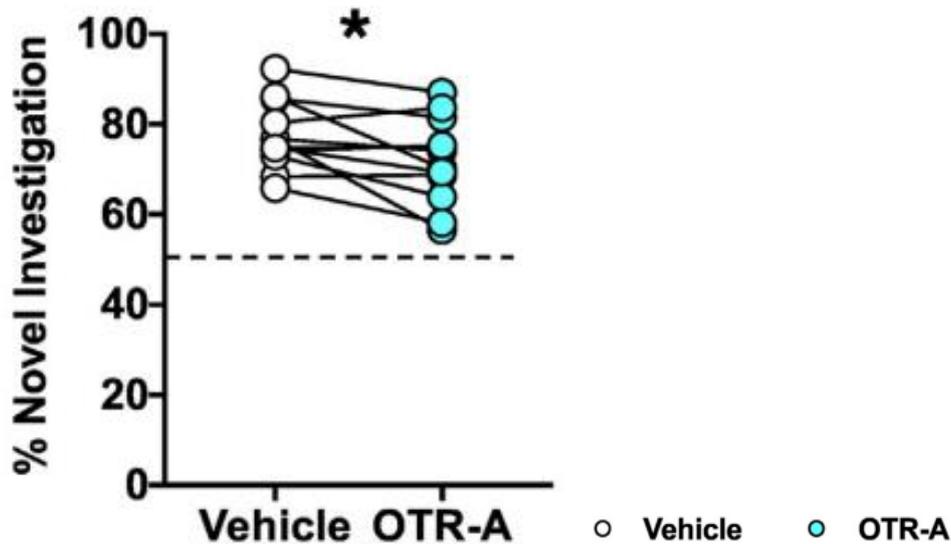


Figura 16. La administración del antagonista de OXTR (OXTR-A) en Naac, reduce el comportamiento de búsqueda de novedad social en ratas macho jóvenes. Tomada de Smith *et al.* (2017).

4.5 Separación materna

Los modelos animales de separación materna se desarrollaron para caracterizar los patrones de comportamiento que siguen a las interrupciones del proceso de vínculo madre-hijo o la exposición a un cuidado materno de mala calidad como lo es la negligencia. El efecto que tiene la relación materna con el desarrollo ha sido estudiado mediante la manipulación postnatal, donde se altera el tiempo de permanencia de las crías con sus madres (Mogi y Kikusui, 2011; Alves *et al.*, 2020). Se han explorado diferentes protocolos de separación en los que se varía el tiempo de separación entre las crías de la madre desde unos pocos minutos hasta 24 horas, número de días del procedimiento y el momento del desarrollo en que se encuentran los recién nacidos, siendo la SM el protocolo más usado (Rodríguez y Gómez, 2012). El período posnatal temprano es una época de cambios muy grande para las crías. Durante este tiempo, un fenómeno como la SM puede tener efectos perjudiciales y tiene un profundo impacto en el desarrollo del cerebro, de tal manera que afecta la maduración de regiones cerebrales involucradas en funciones cognitivas y afectivas (Gracia *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2020; Demarchi *et al.*, 2023).

La SM simula las situaciones de falta de cuidados maternos en etapas postnatales tal como niños que son introducidos en una incubadora tras el nacimiento por requerimientos médicos, niños abandonados o niños que reciben escasa atención materna en etapas

tempranas entre otras situaciones. El periodo en que las ratas se encuentran en mayor contacto con las madres es en los primeros 21 días de vida y alterar su contacto provoca consecuencias a nivel cognitivo y conductual a largo plazo (Sengupta, 2013; Vivinetto *et al.*, 2013).

La SM representa uno de los factores estresantes más potentes. Tanto en roedores como en primates, la exposición a períodos prolongados de SM durante los primeros años de vida aumenta la magnitud de las respuestas neuroendocrinas al estrés y, en consecuencia, la vulnerabilidad a la psicopatología relacionada con el estrés. Se ha informado que la SM durante el período posnatal temprano, cuando el cerebro de la rata está experimentando desarrollo neuronal, produce alteraciones estructurales en el cerebro y también puede causar cambios en el aprendizaje, la memoria y en la conducta que persisten hasta la edad adulta (Suárez *et al.*, 2002; Suárez *et al.*, 2004).

4.5.1 Separación materna y conducta social

Diversos estudios han demostrado que, en los modelos murinos de SM, la ausencia forzada de la madre produce alteraciones duraderas en las funciones neuroendocrinas, cognitivas y conductuales que persisten hasta la edad adulta (Veenema *et al.*, 2007). Estas alteraciones en los comportamientos sociales se han estudiado en ratones hembra adultas, en donde se evaluaron los comportamientos de investigación social de hembras ovariectomizadas con SM, tanto con presencia de machos como con presencia de otras hembras que eran estímulos desconocidos. Se encontró que la SM modifica en gran medida las respuestas de comportamiento social de las hembras ovariectomizadas hacia ratones macho y hembras. El tiempo de investigación social fue significativamente más corto en las hembras con SM en comparación con las hembras control, independientemente del sexo del ratón estímulo (Tsuda y Ogawa, 2012) (*Figura 17*).

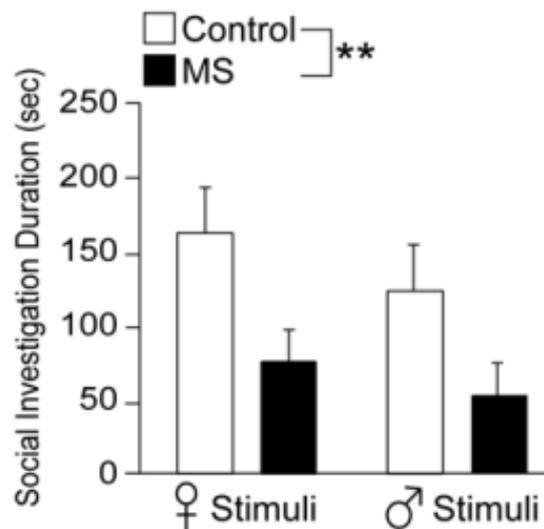


Figura 17. Duración acumulada de la investigación social hacia ratones estímulo masculinos y femeninos desconocidos. Tomada de Tsuda y Ogawa (2012).

Zimmerberg y Sageser (2011) compararon el impacto de dos modelos de aislamiento materno sobre la conducta de juego. Se analizaron el modelo de privación materna, que consiste en aislar individualmente a las crías, y el modelo de SM, utilizado en este trabajo, que implica aislar a la madre en una jaula novedosa mientras las crías permanecen juntas. Los resultados de esta investigación señalaron que ambos modelos influyeron de manera significativa sobre la conducta de juego. Sin embargo, estos efectos variaron en función del paradigma de aislamiento, destacándose la SM como el modelo que ejerció un impacto más pronunciado en dicho comportamiento.

4.5.2 Separación materna y novedad social

La SM induce inflexibilidad social. Las ratas con SM pasan más tiempo con ratas familiares, en lugar de invertir tiempo con ratas nuevas. Adicionalmente, las ratas con SM presentan un comportamiento de novedad social deteriorado que puede ser indicativo de inflexibilidad social en el comportamiento (*Figura 18*) (Kambali *et al.*, 2019).

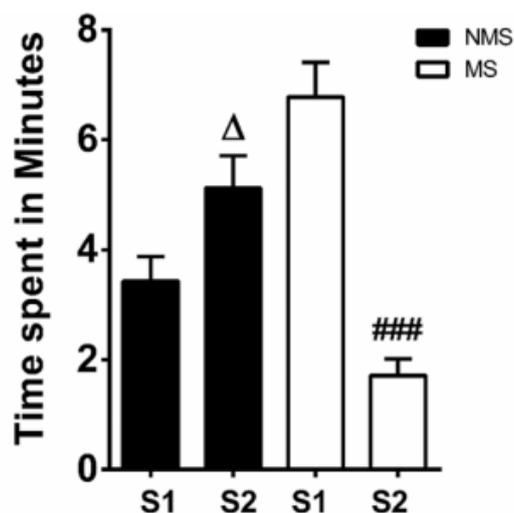


Figura 18. Efecto de la separación materna sobre el comportamiento social con estímulos de novedad y familiaridad. Se representan los datos como promedios \pm SEM. ### $p < 0.001$ comparación dentro del grupo con S1, $\Delta p < 0.1$. (S1) rata familiar, (S2) rata extraña, (NMS) sin separación materna, (EM) separación materna. Tomada de Kambali *et al.* (2019).

Un estudio realizado por nuestro grupo de investigación reportó un aumento de neuronas inmunorreactivas a c-Fos en los núcleos hipotalámicos (PVN) y del sistema de recompensa de ratas (Nacc, PFC) juveniles de la cepa Wistar sometidas a un estímulo de novedad social. No obstante, el grupo con SM disminuyó la expresión de c-Fos en los núcleos hipotalámicos y del sistema de recompensa al someterlos al estímulo de novedad, así como la conducta de interacción social en comparación con el grupo control (Figura 19 y 20) (Mejía-Chávez *et al.*, 2021).

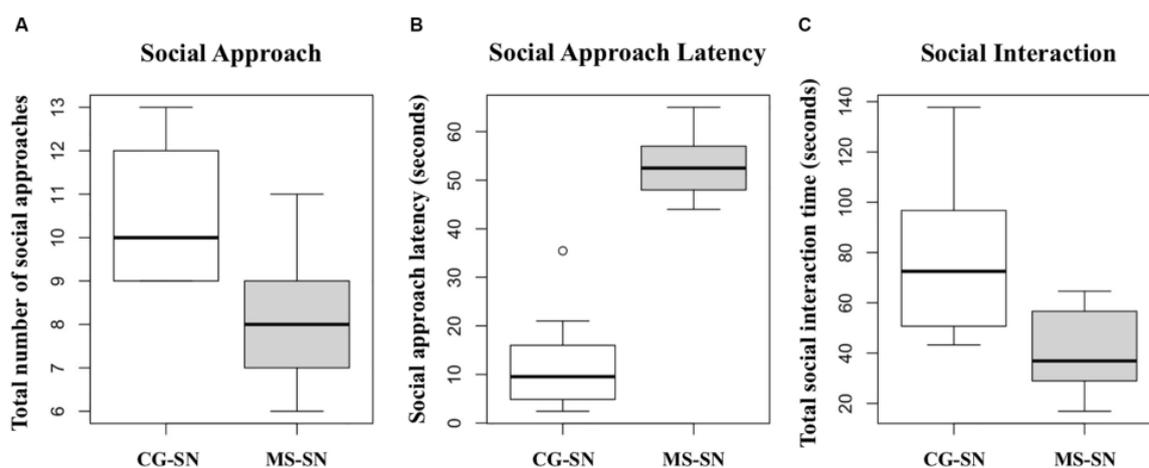


Figura 19. Gráficas de caja para los datos de: (A) Número total de enfoques sociales. (B) Latencia del enfoque social. (C) Tiempo total de interacción social. CG-SN, Grupo Control-Novedad Social; MS-SN, Grupo Separación Materna-Novedad Social. Tomada de Mejía-Chávez *et al.* (2021).

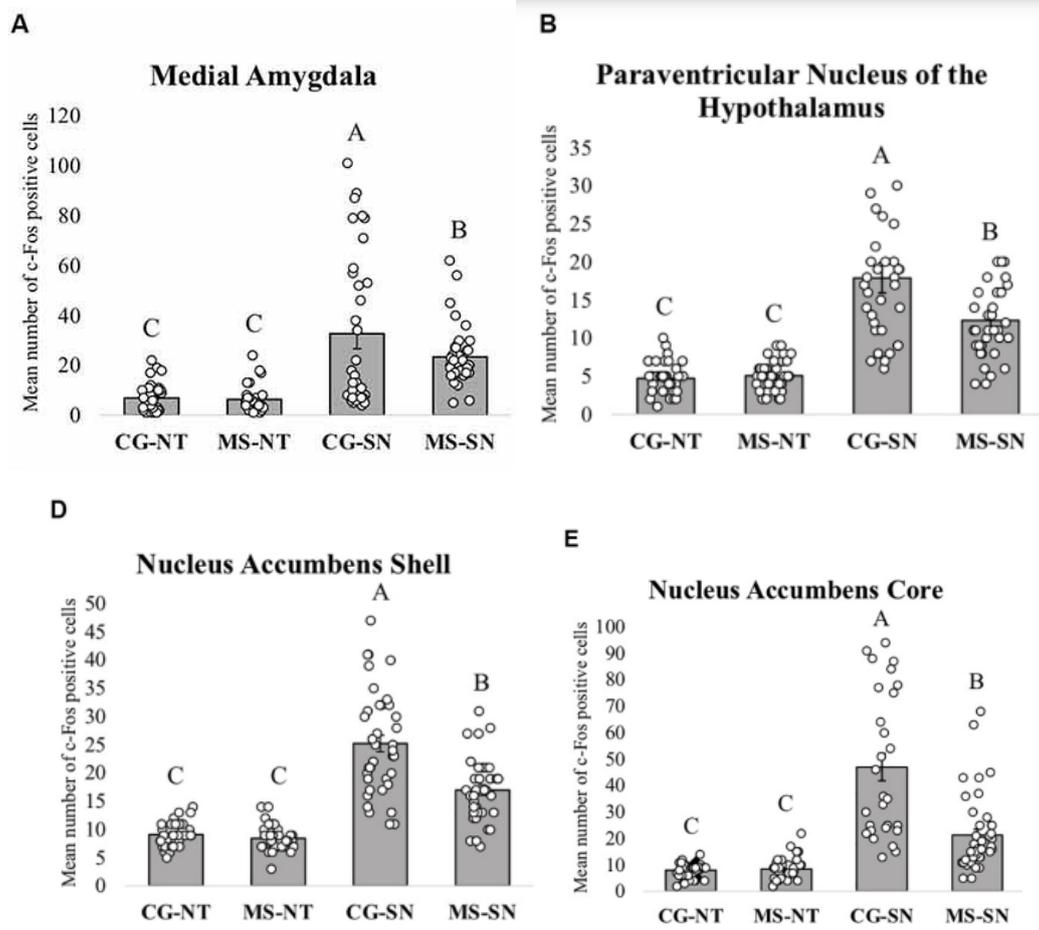


Figura 20. Análisis de inmunohistoquímica. Los gráficos muestran el número medio de células positivas para c-Fos en los diferentes grupos para cada área del cerebro \pm el error estándar. (A) Amígdala (B) Núcleo paraventricular del hipotálamo. (D) Núcleo Accumbens Shell. (E) Núcleo Accumbens Core. CS-NT: Grupo Control Sin Prueba; MS-NT: Grupo de Separación Materna-sin Prueba; CS-SN: Grupo Control- Novedad Social; MS-SN: Grupo Separación Materna-Novedad Social. Tomada de Mejía-Chávez *et al.*, 2021.

5. JUSTIFICACIÓN

El laboratorio de Neurobiología de la Adicción y Plasticidad Cerebral de la UAEMéx, ha reportado recientemente que la SM reduce la interacción social en ratas sometidas a novedad social. Estudios recientes han reportado que la OXT aumenta la interacción social. Por esta razón, el laboratorio está interesado en investigar si la OXT puede compensar los déficits conductuales provocados por la SM.

Es importante conocer el papel de la OXT en el sistema de recompensa, para conocer si esta influencia tiene significancia en la conducta social novedosa y su importancia en la formación de nuevos vínculos. Además de explorar el papel de la OXT sobre las insuficiencias conductuales causadas por la SM, y así proponer soluciones a los déficits conductuales causados por las relaciones maternas negligentes sobre la conducta.

La negligencia infantil es el tipo de maltrato más común. En la teoría del apego materno se declara que un recién nacido necesita desarrollar una relación con su madre para que su desarrollo social y emocional se produzca con normalidad, los apegos se han visto modificados en humanos, no solo por factores biológicos, sino también culturales, sociales y cognoscitivos, como ha sucedido en muchos escenarios, tales como familias monoparentales integradas por madres solteras, eventualidad laboral de los padres, entre otros. Es por ello que resulta necesario seguir investigando y llevando a cabo estudios que muestren mayor evidencia científica y, así, realizar una intervención adecuada. En este sentido, es importante investigar formas para reducir el consumo de drogas y mejorar el bienestar social, conductual y fisiológico, a través de la investigación científica.

6. HIPÓTESIS

Si la separación materna constituye un evento estresante que provoca cambios conductuales profundos y la oxitocina aumenta la interacción social, la administración de oxitocina, aumentará la interacción social compensando el efecto de la separación materna

7. OBJETIVOS

7.1 General

- Evaluar el efecto de la administración de oxitocina intraperitoneal sobre la conducta social de ratas juveniles criadas con separación materna.

7.2 Específicos

- Analizar la conducta de ratas juveniles con separación del cuidado materno.
- Analizar la conducta de ratas juveniles con separación del cuidado materno y con administración de oxitocina.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1. Animales

Se utilizaron 21 ratas macho de la cepa Wistar de 53 días de edad divididas en 4 grupos. Los animales se obtuvieron mediante cruzas controladas para tener conocimiento sobre la camada de procedencia de las crías. Para las cruzas se realizó citología vaginal directa para conocer la fase del ciclo estral y así colocar las hembras con un macho experto en las fases de proestro o estro y así evitar el rechazo al macho en las fases metaestro y diestro.

8.1.1. Alojamiento

Todos los individuos fueron alojados en el bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx). El manejo de los animales y las condiciones del bioterio se aplicaron según a los estándares de la NOM-062 (1999) y de la “Guide for the care and use of laboratory animals” (2011).

En el bioterio a los animales se les proporcionó agua potable y comida (pellets Rodent *ad libitum*), y se alojaron en cajas de policarbonato con dimensiones de 45 cm de largo, 25 cm de ancho y 20 cm de alto, con tapa de acero inoxidable y viruta de madera como material de cama. Se realizaba el lavado las cajas, los bebederos y la tapa con agua y jabón neutro, además de colocar viruta de madera limpia, y agua y alimento frescos tres veces a la semana. El ciclo luz-oscuridad fue de 12:12; la luz se encendía a las 9:00 P.M. y se apagaba a las 9:00 A.M. la temperatura se mantuvo entre los 20 y 26 °C y la humedad relativa sobre el 40%.

8.1.2. Manipulación

La limpieza de las cajas se realizó cada tercer día desde el nacimiento de los individuos hasta el término del experimento. Desde el día posnatal 1(DPN), las crías se dividieron en dos grupos donde no se discrimino el sexo de los individuos, donde un grupo fue separado de la madre por 4 horas y colocado en una caja de bioterio estándar con cama de viruta y el otro grupo fue dejado con su madre. Al grupo que fue separado de la madre en el DPN 1 tuvieron esta separación 20 días. En el DPN 21 las ratas de ambos grupos (En este punto las hembras fueron descartadas del experimento) fueron separados de su

madre y alojados en cajas de bioterio estándar por 32 días. Las pruebas se llevaron a cabo el DPN 53.

8.2. Grupos experimentales

Los animales experimentales fueron divididos en cuatro grupos a los que se realizó una estimulación social novedosa (ESN), los grupos que tuvieron un cuidado maternal se les administró un vehículo que fue agua inyectable (1 mL/Kg agua inyectable) en el caso del grupo Vh-NSM y OXT Sigma-Aldrich (10 UI/Kg = 16µg/0.1 mL solución salina) en el grupo OXT-SM antes de exponerlos a la prueba conductual. Por otro lado, los grupos Vh-SM y OXT-SM son ratas que tuvieron separación materna y que se les administró un vehículo (Vh-SM) y OXT (OXT-SM).

Tabla 1. Grupos que componen el experimento. Muestra el número de individuos por grupo, la estimulación postparto, la administración y dosis empleada, prueba conductual aplicada y siglas asignadas.

Número de individuos	Estimulación neonatal	Administración	Dosis	Prueba conductual	Siglas
6	Cuidado maternal	Vehículo	1 mL/Kg Agua inyectable	Novedad social	Vh-NSM
5	Separación maternal	Vehículo	1 mL/Kg Agua inyectable	Novedad social	Vh-SM
4	Cuidado maternal	Oxitocina	10 UI/Kg + 1mL Agua inyectable	Novedad social	OXT-NSM
6	Separación maternal	Oxitocina	10 UI/Kg + 1mL Agua inyectable	Novedad social	OXT-SM

8.3. Estímulos y pruebas

Las pruebas de investigación social fueron realizadas en el bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UAEMéx con iluminación roja (un foco de luz roja de 60 Watts), todas las pruebas fueron llevadas a cabo durante las primeras cuatro horas de la escotofase de investigación social y se llevaron a cabo el DPN 53.

8.3.1. Separación del cuidado materno

La separación materna se realizó como describió Mejía-Chávez *et al.* (2021), las crías fueron separados de sus madres 4 h diarias (9: 00 h – 13: 00 h) desde el DPN 1 al 21. Cuando se realizaba la separación materna las crías se colocaban en una caja de bioterio estándar a la que se le colocaba viruta de madera limpia, Pasada las cuatro horas las crías fueron colocadas de vuelta a la jaula con su madre.

8.3.2. Área de prueba

Las pruebas de investigación social se realizaron en una jaula de policarbonato que contaba con 45 cm de largo, 25 cm de ancho y 20 cm de alto, la jaula posee una malla metálica con celdas de 0.5 cm² como techo la cual permite la observación de la conducta de los animales, y una reja transversal con celdas de 1.3 cm² con el propósito de evitar un contacto directo entre los individuos para así evitar conductas de juego agresivas y conductas agresivas, pero permitir el olfateo entre individuos y que tengan un ligero contacto de los individuos (*Figura 21*). Área de prueba de novedad social descrita por Gómez-Gómez *et al.* (2019).

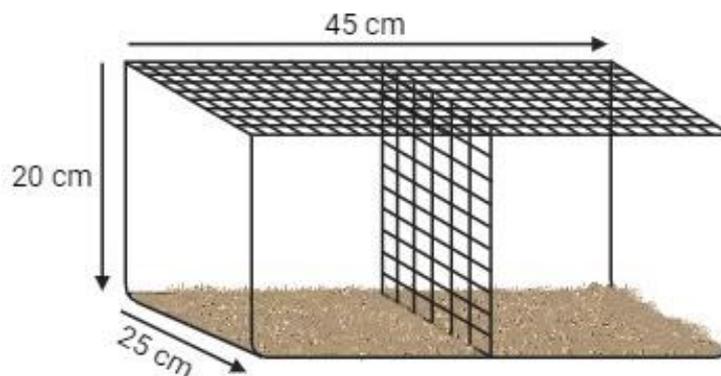


Figura 21. Esquema del área de prueba utilizada para los estímulos novedosos.

8.3.3. Habitación al área de prueba

La habitación es una forma de aprendizaje simple en el que un animal deja de responder a un estímulo, o señal, después de un período de exposición repetida (Rankin *et al.*, 2009). La habitación es necesaria para que el área de prueba considerada como un estímulo de novedad física no afecté a los resultados.

La habitación al área de prueba se realizó un día antes a las pruebas de investigación social, en el DPN 52, las ratas de todos los grupos fueron colocadas en el área de prueba,

una a la vez, por 30 minutos. Cuando se cumplió este tiempo, las ratas fueron regresadas a sus jaulas y entre cada habituación se quitaba la viruta del área de prueba, posteriormente, la caja y las mallas eran limpiadas y desinfectadas con jabón neutro, cloro al 10% y alcohol al 70%, y se colocó cama de viruta de madera limpia para evitar que permanecieran olores y no afectara en las pruebas.

8.4. Registro de peso

Se registró el peso corporal como una medida indirecta del efecto de la separación materna. Del DPN 3 al 21, 20 ratas (10 control y 10 experimentales) fueron pesadas cada tercer día (DPN: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 y 21). Para registrar su peso, las ratas se colocaron en un contenedor con tapa perforada sobre una báscula, después de pesar cada individuo el contenedor fue limpiado con cloro al 10% y alcohol al 70%.

8.5. Procedimiento de grupos experimentales

8.5.1. Vh-NSM

Las ratas tuvieron un cuidado maternal hasta el DPN 21 que fue el destete de las ratas y se alojaron en cajas individuales de bioterio estándar por 32 días con agua y alimento *ad libitum*, en el DPN 52 se realizó la habituación al área de prueba y en el DPN 53 se administró el vehículo (1 ml/Kg Agua inyectable) y 15 minutos después se realizó la prueba de investigación social colocando dos individuos, uno de cada lado de la caja, ratas que pertenecen a camadas diferentes y que nunca se habían visto, la interacción duró 15 minutos y se registró la conducta (*Figura 22*).

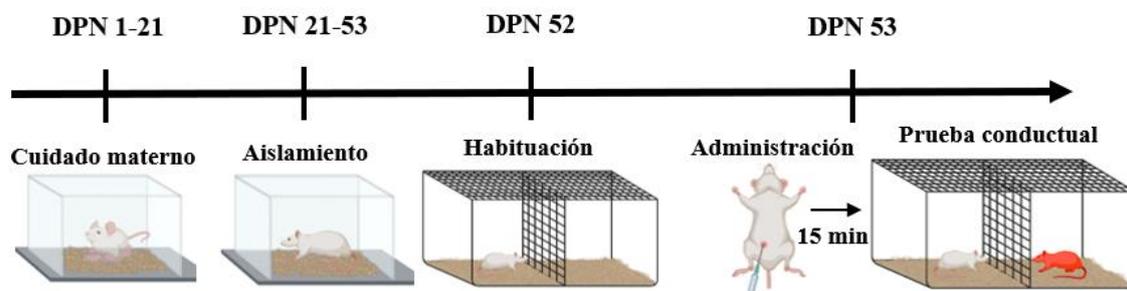


Figura 22. Procedimiento que se llevó a cabo con las ratas del grupo Vh-NSM para aplicar las pruebas de estimulación.

8.5.2. Vh-SM

Las ratas tuvieron una separación materna por 4 h diarias (9:00 h -13:00 h) desde DPN 1

al DPN 21, día que fue el destete de las ratas y se alojaron en cajas individuales de bioterio estándar por 32 días con agua y alimento *ad libitum*, en el DPN 52 se realizó la habituación al área de prueba y se administró el vehículo (1 ml/Kg Agua inyectable) y 15 minutos después se realizó la prueba de investigación social colocando dos individuos, uno de cada lado de la caja, ratas que pertenecen a camadas diferentes y que nunca se habían visto, la interacción duró 15 minutos y se registró la conducta (Figura 23).

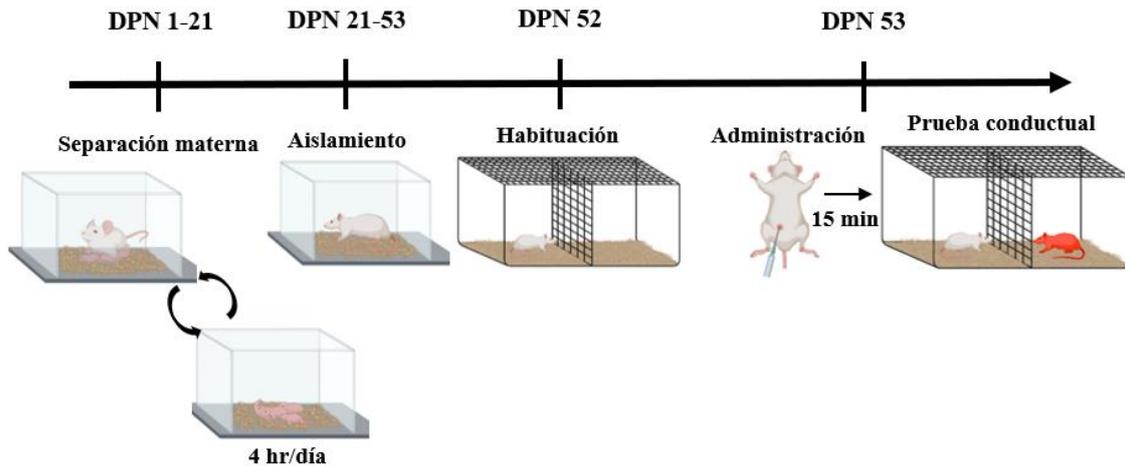


Figura 23. Procedimiento que se llevó a cabo con las ratas del grupo Vh-SM para aplicar las pruebas de estimulación.

8.5.3. OXT-NSM

Las ratas tuvieron un cuidado maternal hasta el DPN 21 que fue el destete de las ratas y se alojaron en cajas individuales de bioterio estándar por 32 días con agua y alimento *ad libitum*, en el DPN 52 se realizó la habituación al área de prueba y en el DPN 53 se administró OXT (10 UI/Kg + 1ml Agua inyectable) y 30 minutos después se realizó la prueba de investigación social colocando dos individuos, uno de cada lado de la caja, ratas que pertenecen a camadas diferentes y que nunca se habían visto, la interacción duró 15 minutos y se registró la conducta (Figura 24).

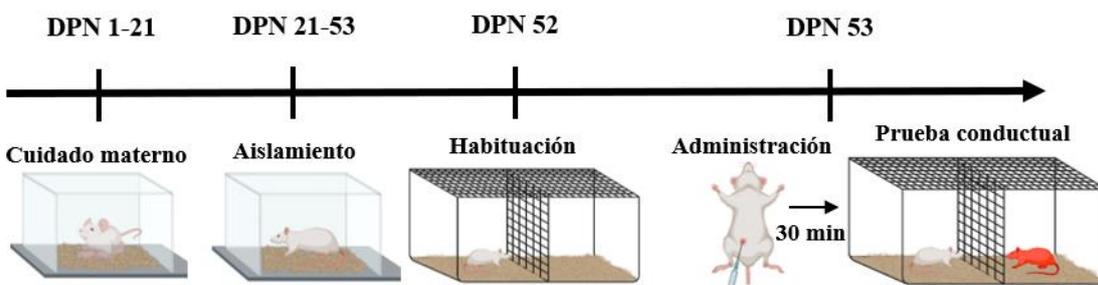


Figura 24. Procedimiento que se llevó a cabo con las ratas del grupo OXT-NSM para aplicar las pruebas de estimulación.

8.5.4. OXT-SM

Las ratas tuvieron un cuidado maternal hasta el DPN 21 que fue el destete de las ratas y se alojaron en cajas individuales de bioterio estándar por 32 días con agua y alimento *ad libitum*, en el DPN 52 se realizó la habituación al área de prueba y en el DPN 53 se administró OXT (10 UI/Kg + 1ml Agua inyectable) y 30 minutos después se realizó la prueba de investigación social colocando dos individuos, uno de cada lado de la caja, ratas que pertenecen a camadas diferentes y que nunca se habían visto, la interacción duró 15 minutos y se registró la conducta (Figura 25).

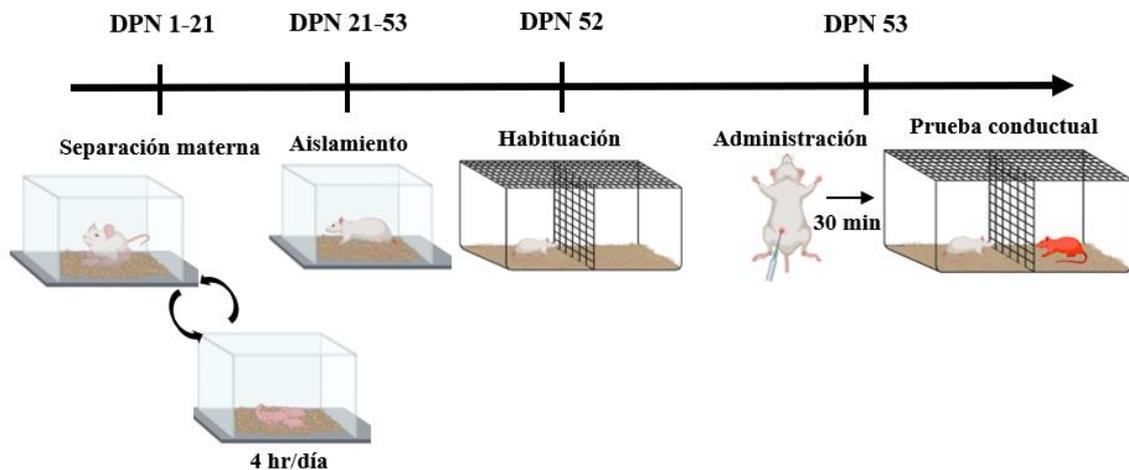
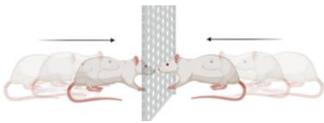
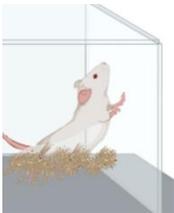


Figura 25. Procedimiento que se llevó a cabo con las ratas del grupo OXT-SM para aplicar las pruebas de estimulación.

8.6 Conducta analizada

Se analizaron 5 minutos de la prueba de investigación social, se registró el tiempo de latencia al primer acercamiento, el número de acercamientos, el tiempo que invirtieron haciendo investigación social, exploración ambiental, acicalamiento e intentos de traspaso (Tabla 2).

Tabla 2. Etograma de las conductas que se analizaron en la prueba de novedad social.

Conducta	Resumen y significado	Descripción
<p>Investigación social</p> 	<p>La realización de la investigación social sirve para brindar información al individuo sobre el estímulo (conespecífico novedoso) y que el individuo enfoca toda su actividad en el estímulo y gasta energía tratando de entenderlo y socializar con el estímulo novedoso.</p>	<p>Investigación olfativa: El roedor realiza movimientos de la nariz mientras tiene contacto con el estímulo, o es mantenida en una posición elevada en el aire.</p> <p>Investigación táctil: Utilizan el movimiento característico de sus vibrisas sobre el estímulo para obtener información de él.</p>
<p>Número de acercamientos</p> 	<p>La manera en que se responde a los estímulos es importante para la supervivencia de los animales cuando se trata de procesar información, ya que representa el análisis de la información que conduce a llevar a cabo un determinado comportamiento (Rilling y Sanfey, 2011)</p>	<p>Las veces que el roedor se acercó al estímulo (conespecífico novedoso) para la realización de investigación social ya sea olfativa o táctil.</p>
<p>Latencia</p> 	<p>El tiempo que tardo el roedor en realizar el primer acercamiento al estímulo novedoso para realizar una conducta de investigación social.</p>	<p>El tiempo que tardo el roedor en realizar el primer acercamiento al estímulo novedoso para realizar una conducta de investigación social.</p>
<p>Acicalamiento</p> 	<p>Es el aseo personal es una indicación claramente documentada de comodidad personal, que a menudo se realiza en entornos cómodos y se ve modificada en respuesta a la novedad (Patterson, 2015).</p>	<p>Tiempo que la rata acicala cualquier parte de su pelaje o se frota su cara con las patas delanteras (Reyna <i>et al.</i>, 2018).</p>
<p>Exploración ambiental</p> 	<p>La exploración ambiental es uno de los principales tipos de exploración de los contextos y sirve para proporcionar al animal información de su entorno o para localizar elementos particulares</p>	<p>El roedor se mueve alrededor del área de prueba, trepa sobre los bordes de la caja, pone su peso sobre sus patas traseras, levanta sus patas delanteras del suelo y extiende su cabeza hacia arriba, realiza movimientos con la cabeza y olfatea.</p>
<p>Intentos de traspaso</p> 	<p>Esta conducta es considerada como el esfuerzo del roedor para cruzar la barrera (malla) para pasar al otro lado, donde se encuentra el estímulo (conespecífico novedoso).</p>	<p>El individuo rasca la viruta de madera cerca de la malla, empuja, jala o se trepa sobre la malla.</p>

8.7 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con ayuda del programa R (RCore Team. 2023; RStudio Team 2013). La normalidad de los datos se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Cuando los datos no cumplían la normalidad se procedió a una transformación de los datos. Los valores de las variables conductuales se analizaron mediante una ANOVA de dos vías considerando como factores el cuidado y el tratamiento. Posteriormente, se revisó la homocedastidad de los datos mediante la prueba de Levene. Cuando los resultados resultaron significativos se procedió a realizar una prueba post hoc de Tukey para encontrar las diferencias significativas entre grupos, para todas las pruebas se utilizó un valor de α de 0.05.

Para analizar los datos del peso se ajustó un modelo lineal mixto. Los modelos de efectos mixtos permiten el análisis de datos de medidas repetidas y también la estimación de parámetros fijos y la especificación de efectos aleatorios. Además, permiten manejar efectivamente datos perdidos y permiten la inclusión de predictores continuos y categóricos en el mismo análisis. La selección de los modelos se realizó comparando el criterio de información de Akaike (AIC), y también se revisó la bondad del ajuste de los modelos mediante la exploración visual de los residuales y usando la paquetería DHARMA. Posteriormente se realizó una prueba post hoc de Tukey con un valor de α de 0.05 para determinar la diferencia entre grupos.

Todos los valores se reportarán como el valor de la media \pm ESM.

9. RESULTADOS

9.1 Peso

De acuerdo con el análisis de varianza del modelo, se observó un efecto del Día, pero no del Cuidado, aunque si existió interacción entre factores (*Tabla 3*) Se observó que los individuos con SM mostraban un menor peso desde los primeros días (*Figura 27*); pero, según la prueba *post hoc* de Tukey se tiene una diferencia significativa entre los SM y NSM en el día 11 (NSM $17.07\text{g} \pm 0.348$ vs. SM $15.88\text{g} \pm 0.324$; $p= 0.012$), 13 (NSM $22.03\text{g} \pm 0.450$ vs. SM $18.44\text{g} \pm 0.376$; $p= 0.001$), 15 (NSM $25.27\text{g} \pm 0.516$ vs. SM $21.62\text{g} \pm 0.441$; $p= 0.001$), 17 (NSM $28.58\text{g} \pm 0.583$ vs SM $24.05\text{g} \pm 0.491$; $p= 0.001$), día 19 (NSM $30.90\text{g} \pm 0.631$ vs. SM $27.47\text{g} \pm 0.561$; $p= 0.001$), 21 (NSM $37.86\text{g} \pm 0.773$ vs. SM $29.27\text{g} \pm 0.597$; $p= 0.001$) y día 53 (NSM $219.63\text{g} \pm 4.483$ vs. SM $192.16\text{g} \pm 3.922$; $p= 0.001$) (*Figura 26*).

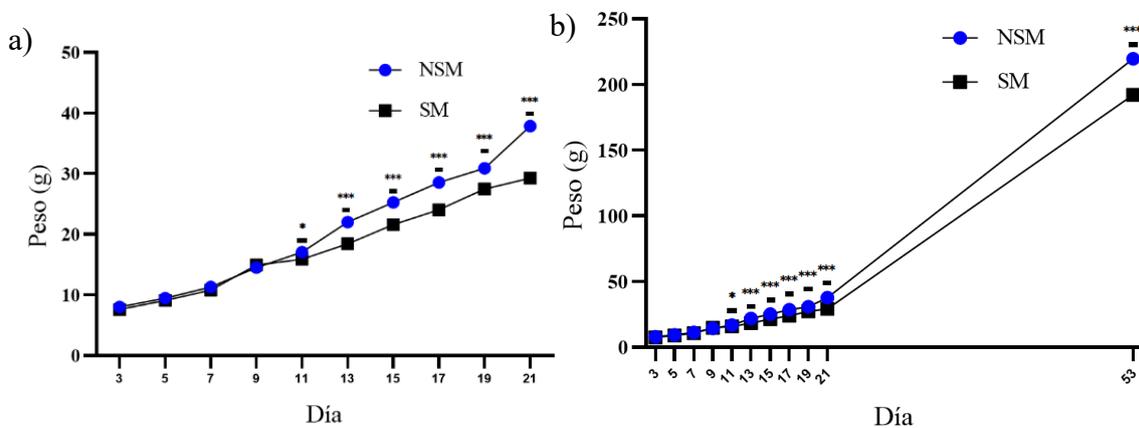


Figura 26. Peso promedio (gramos) que los individuos tuvieron a) del DPN 3 – al 21, muestra un mejor contraste del peso de los primeros 21 DPN b) del DPN 3 – al 53, son los mismos datos que en la figura (a) agregando el día 53. Las gráficas Cuidado materno (NSM). Separación materna (SM). Los datos se presentan como la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p<0.001$, **) $p<0.01$, *) $p<0.05$).

Tabla 3. Tabla de Análisis de Varianza de las variables peso y cuidado (***) $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

VARIABLES	Índice de probabilidad X^2	Grados de libertad	Valor de P
Intercepto	10397.22	1	<0.001 ***
Cuidado	3.11	1	0.078
Día	19643.29	10	<0.001 ***
Cuidado: Día	79.07	10	<0.001 ***



Figura 27. Fotografías de las ratas experimentales en el DPN 11: a) cría sin separación materna; b) cría con separación materna.

9.2. Conducta

9.2.1. Numero de acercamientos

Los datos del número total de acercamientos mostraron una distribución normal ($p = 0.5579$). La prueba de ANOVA mostró que una influencia del del factor Cuidado ($F(1,17) = 53.322$, $p = 0.00000124$) y el Tratamiento ($F(1,17) = 46.820$, $p = 0.00000124$) sobre el número de acercamiento, pero no existe interacción entre los factores ($F(1,17) = 0.861$,

$p=0.367$). La prueba de Levene mostró homocedasticidad de varianzas entre grupos ($p=0.645$). Posteriormente, la prueba de Tukey mostró que existen diferencias significativas entre los grupos 1) OXT-NSM y OXT-SM (25.2 ± 0.822 vs. 63.3 ± 5.27 acercamientos; $p=0.0006$), 2) OXT-NSM y Vh-NSM (25.2 ± 0.822 vs. 21.0 ± 0.671 acercamientos; $p=0.0046$), 3) OXT-NSM y Vh-SM (25.2 ± 0.822 vs. 14.4 ± 0.735 acercamientos; $p=0.0001$), 4) Vh-SM y OXT-SM (14.4 ± 0.735 vs. 20.0 ± 0.671 acercamientos; $p=0.0002$) y 5) Vh-NSM y Vh-SM (21.0 ± 0.671 vs. 14.4 ± 0.735 acercamientos; $p=0.0001$) (Figura 28).

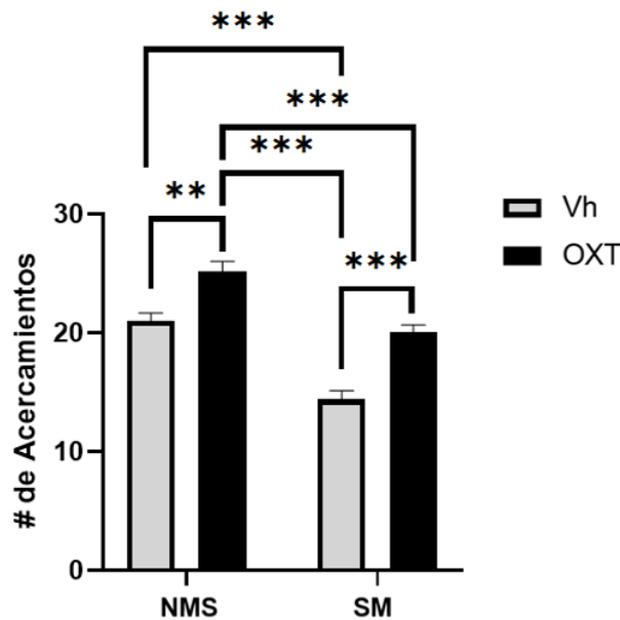


Figura 28. Promedio del número de acercamientos durante los primeros 5 minutos de la prueba de novedad social. Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM), Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p<0.001$, ** $p<0.01$, * $p<0.05$).

9.2.2. Latencia del primer acercamiento

Los datos del tiempo promedio en que los individuos tardaban en tener el primer acercamiento mostraron una distribución no normal ($p=0.004381$), y se utilizó transformación logarítmica de los datos. La prueba de ANOVA mostró una influencia del factor Cuidado ($F(1,17)=39.167$, $p=0.00000866$) y el Tratamiento ($F(1,17)=19.401$, $p=0.000387$) sobre el tiempo de latencia, pero no existió interacción entre los factores ($F(1,17)=1.172$, $p=0.294070$). La prueba de Levene mostró homocedasticidad de

varianzas entre grupos ($p=0.723$). La prueba de Tukey mostró que existen diferencias significativas entre los grupos 1) OXT-NSM y OXT-SM (0.785 ± 0.800 vs. 1.98 ± 0.671 segundos; $p = 0.0059$), 2) OXT-NSM y Vh-SM (0.785 ± 0.800 vs. 4.775 ± 1.179 segundos; $p=0.0001$), 3) Vh-SM y OXT-SM (4.775 ± 1.179 vs. 20.0 ± 0.671 segundos; $p=0.0051$) y 4) Vh-NSM y Vh-SM (1.333 ± 1.1622 vs. 4.775 ± 1.179 segundos; $p=0.0001$) (Figura 29).

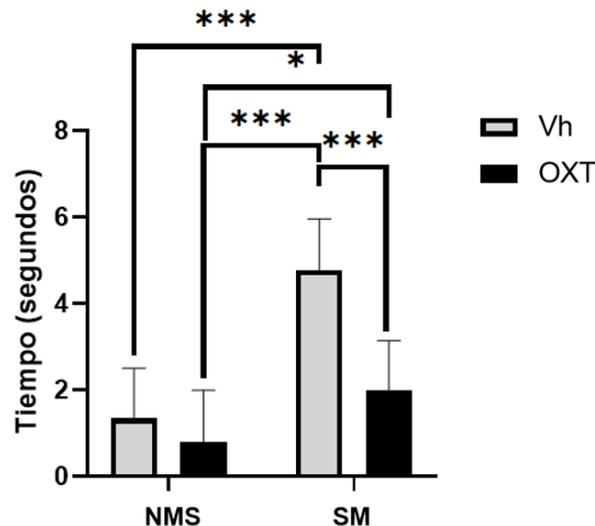


Figura 29. Tiempo promedio en segundos que los animales tardaron en realizar el primer acercamiento en la prueba de novedad social. Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM), Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

9.2.3. Investigación social

Los datos del tiempo total de la investigación social mostraron una distribución normal ($p=0.1608$). De acuerdo con la prueba ANOVA, existió una influencia del factor Cuidado ($F(1,17) = 30.792$, $p=0.0000353$) y el Tratamiento ($F(1,17) = 29.368$, $p=0.0000460$) sobre el tiempo de investigación social, pero no existió una interacción entre ambos factores ($F(1,17) = 0.121$, $p=0.732$). La prueba de Levene mostró homocedasticidad de varianzas entre grupos ($p=0.225$). Por su parte, la prueba de Tukey mostró que existen diferencias significativas entre los grupos 1) OXT-NSM (95.8 ± 5.49 segundos) y OXT-SM (63.5 ± 4.48 segundos) ($p=0.0015$), 2) OXT-NSM (95.8 ± 5.49 segundos) y Vh-NSM (67.7 ± 4.48 segundos) ($p=0.0050$), 3) OXT-NSM (95.8 ± 5.49 segundos) y Vh-SM (38.8 ± 4.91 segundos) ($p=0.0001$), 4) Vh-SM (38.8 ± 4.91 segundos) y OXT-SM

(63.5 ± 4.48 segundos) ($p= 0.0085$) y 5) Vh-NSM (67.7 ± 4.48 segundos) y Vh-SM (38.8 ± 4.91 segundos) ($p= 0.0023$) (Figura 30).

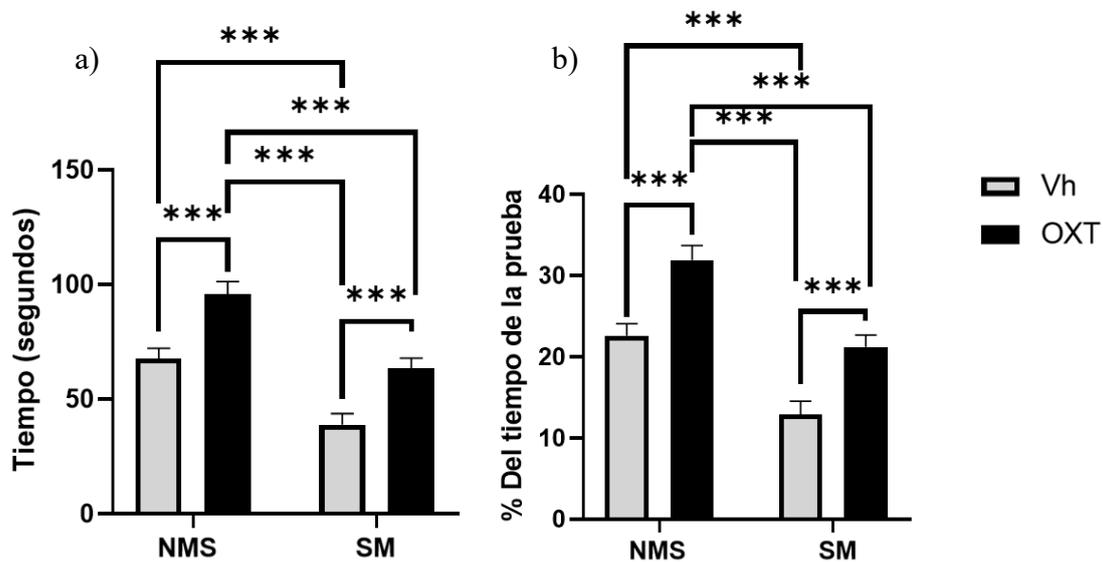


Figura 30. Tiempo promedio de investigación social. Las gráficas muestran la conducta de interacción social de los primeros 5 minutos de la prueba de novedad social. a) el tiempo que invirtieron en la interacción social (segundos), b) el porcentaje del tiempo total (300s) que dedicaron a la interacción social con el estímulo novedoso, de los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM), Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

9.2.4. Exploración ambiental

Los datos del tiempo promedio en que los individuos tardaban en tener el primer acercamiento mostraron una distribución no normal ($p= 0.007703$), y se utilizó transformación logarítmica de los datos. De acuerdo con la prueba de ANOVA, hay influencia del factor cuidado ($F(1,17) = 44.55$, $p= 0.00000391$) y el tratamiento ($F(1,17) = 31.72$, $p= 0.00002989$) sobre el tiempo de exploración ambiental, pero no existe interacción entre los factores ($F(1,17) = 3.29$, $p= 0.0874$). La prueba de Levene mostró homocedasticidad de varianzas entre grupos ($p= 0.533$). La prueba de post hoc de Tukey mostró que existen diferencias significativas entre los grupos 1) OXT-NSM (74.131 ± 1.068 segundos) y OXT-SM (102.3 ± 1.05 segundos) ($p= 0.0078$), 2) OXT-NSM (74.131 ± 1.068 segundos) y Vh-SM (158.5 ± 1.06 segundos) ($p=0.0001$), 3) Vh-SM (158.5 ± 1.06 segundos) y OXT-SM (158.5 ± 1.06 segundos) ($p= 0.0003$) y 4) Vh-NSM (93.3 ± 1.05 segundos) y Vh-SM (158.5 ± 1.06 segundos) ($p=0.0001$) (Figura 31).

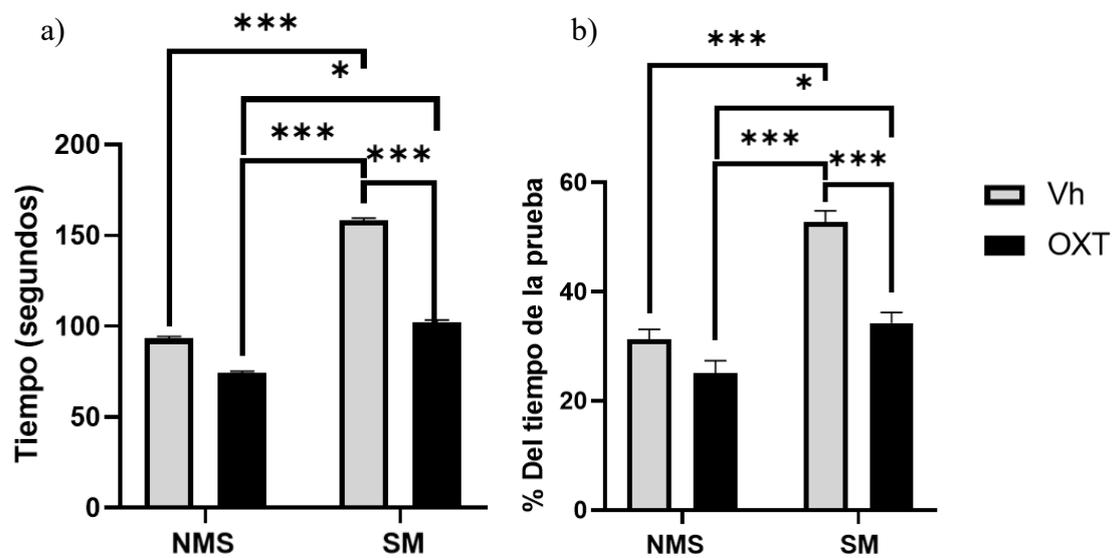


Figura 31. Tiempo promedio de interacción social. Las gráficas muestran la conducta de exploración ambiental de los primeros 5 minutos de la prueba de novedad social. a) el tiempo que invirtieron en la exploración ambiental, b) el porcentaje del tiempo total (300s) que dedicaron a exploración ambiental, de los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NMS), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NMS), Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

9.2.5. Acicalamiento

Los datos del tiempo promedio en que los individuos realizaban acicalamiento (segundos) mostraron una distribución normal ($p = 0.2389$). La prueba de Levene mostró homocedasticidad de varianzas entre grupos ($p = 0.234$). De acuerdo con la prueba de ANOVA no hay influencia del factor cuidado ($F(1,17) = 0.325$, $p = 0.576$) y el tratamiento ($F(1,17) = 0.931$, $p = 0.348$) sobre el tiempo de acicalamiento, pero no existe interacción entre los factores ($F(1,17) = 0.061$, $p = 0.808$). La prueba de post hoc de Tukey mostró que existen diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$) (Figura 32).

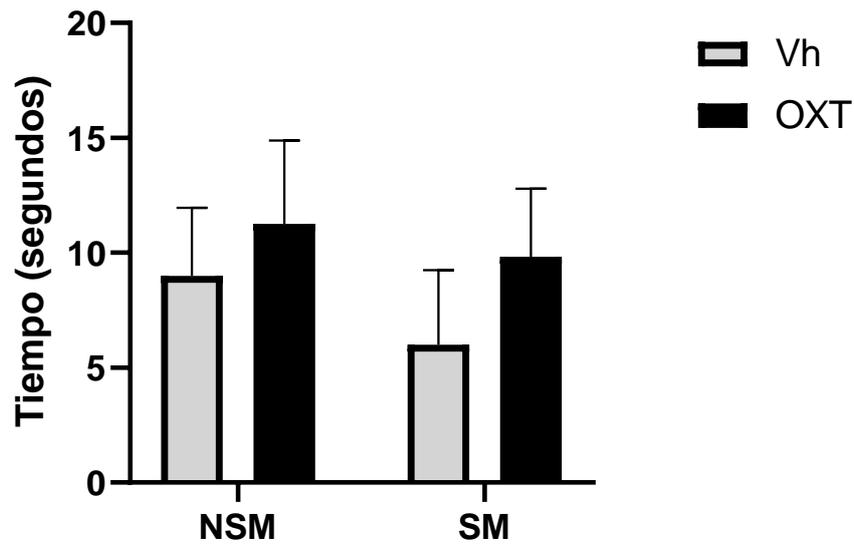


Figura 32. Tiempo promedio de acicalamiento. La gráfica muestra el tiempo que invirtieron en la conducta de acicalamiento (segundos), en la prueba de novedad social. De los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM), Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

9.2.6. Intento de traspaso

Los datos del tiempo promedio en que los individuos realizaban la conducta de intento de traspaso (segundos) mostraron una distribución normal ($p = 0.7415$). La prueba de Levene mostro homocedasticidad de varianzas entre grupos ($p = 0.324$). De acuerdo con la prueba de ANOVA, no hay influencia del del factor cuidado ($F(17,4) = 0.039$, $p = 0.845$) y el tratamiento ($F(1,17) = 2.781$, $p = 0.114$) sobre el tiempo de traspaso, no existe interacción entre los factores ($F(1,17) = 0.570$, $p = 0.461$). Según la prueba de tukey no existen diferencias significativas entre grupos en la conducta de intento de traspaso ($p > 0.05$) (Figura 33).

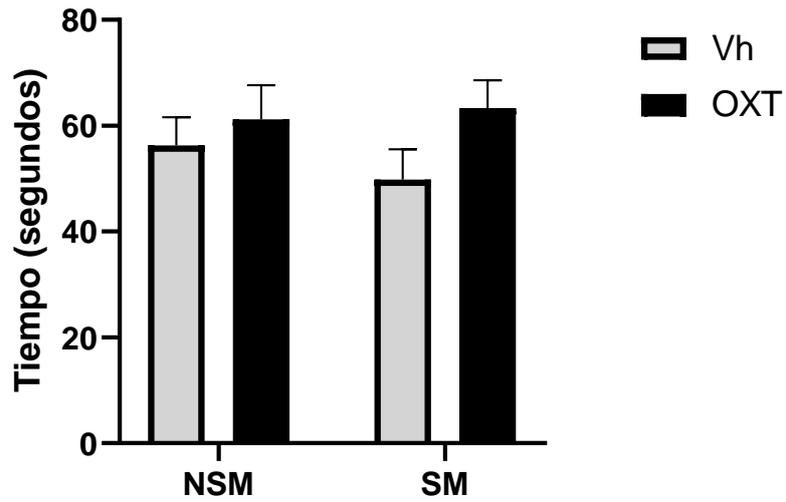


Figura 33. Tiempo promedio de intento de traspaso. La gráfica muestra el tiempo que invirtieron en la conducta de intentos de traspaso (segundos), en la prueba de novedad social. De los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM), Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

10. DISCUSIÓN

10.1 Peso

En este estudio se reportó el peso como una medida indirecta de los déficits causados por la SM. Existen diversos estudios en donde se reporta que la SM reduce el peso corporal, inclusive cuando la ingesta de alimento no disminuye (Hancock y Grant, 2009; Viveros *et al.*, 2010; Maghami *et al.*, 2018). También, existen estudios en donde se reporta que la SM cambia el peso corporal de la camada (Rombaut *et al.*, 2023; Vilela *et al.*, 2017). Los resultados del presente estudio indican que el peso corporal de las ratas con SM, durante los días postnatales 1-21, fue menor que el de las ratas que sin SM confirmando que la SM reduce el peso corporal de los individuos. Cabe señalar que las diferencias de peso en nuestro estudio fueron constantes, pues las ratas con SM aún presentaron menor peso hasta el DPN 53.

Una posible explicación a estos resultados es que la SM aumenta la vulnerabilidad al desarrollo de un comportamiento alimentario anormal en respuesta a la restricción alimentaria en etapas posteriores de su vida (Iwasaki *et al.*, 2000). Además, se ha reportado que la SM prolongada altera el sistema serotoninérgico y que estos efectos sobre la conducta alimentaria podrían ser mediados el sistema serotoninérgico (Ohta *et al.*, 2014; de Souza *et al.*, 2020).

10.2. Conducta

10.2.1. Numero de acercamientos

Se observó que las ratas separadas de la madre tuvieron un número menor de acercamientos que las ratas que tuvieron un cuidado maternal (Vh-NSM y Vh-SM), como ya reportó Mejía-Chávez *et al.* (2021). No obstante, a las ratas a las que se le administró OXT presentaron un aumento en el número de acercamientos en comparación de las que se administró el vehículo (Vh-NSM vs OXT-NSM) y (Vh-SM vs OXT-SM), al grado de no mostrar diferencias entre OXT-SM y el grupo basal Vh-NMS. Por otra parte, el hecho de no haber una interacción entre variables significa que el efecto de la OXT no depende de la condición del cuidado materno, es decir, la administración de OXT aumentó el número de acercamientos en tanto en el grupo con SM como en NSM (*Figura 28*).

10.2.2. Latencia del primer acercamiento

En los resultados de este estudio se observó que las ratas con SM tardaron más tiempo en acercarse al individuo novedoso, en comparación con el grupo NSM (Vh-NSM vs. Vh-SM), tal como reporta Mejía-Chávez *et al.* (2021). No obstante, las ratas que con SM y administración de OXT disminuyeron el tiempo del primer acercamiento, en comparación con el grupo con SM y administración del vehículo (Vh-SM vs OXT-SM), incluso al grado de que el grupo OXT-SM no mostró diferencias con el grupo basal (Vh-NMS) (*Figura 29*) Los resultados indican que no existe una interacción entre factores, indicando que el efecto de la OXT es independiente del cuidado materno, en otras palabras, la administración de OXT reduce el tiempo del primer acercamiento al estímulo novedoso en los grupos SM y NSM (*Figura 29*).

10.2.3. Investigación social

Las ratas separadas de la madre pasaron menos tiempo realizando investigación social con el estímulo novedoso, en comparación con las ratas que tuvieron un cuidado maternal (Vh-NSM y Vh-SM). No obstante, cuando se administró OXT, las ratas con SM invirtieron más tiempo con el individuo novedoso en comparación con el vehículo (Vh-NSM y OXT-NSM). Se ha reportado un estudio donde se administró un antagonista del OXTR en áreas importantes del comportamiento social (Naac), lo anterior reduce el comportamiento de búsqueda de novedad social (Smith et al., 2017). De manera similar, las ratas con administración de OXT y sin SM invirtieron más tiempo con el individuo novedoso, en comparación con la administración del vehículo (Vh-SM y OXT-SM), exhibiendo los mismos valores que el grupo basal (*Figura 30*). Los resultados indican que no existe una interacción entre factores y que el efecto de la OXT es independiente del cuidado materno, lo que muestra que la administración de OXT reduce el tiempo de investigación social al estímulo novedoso en los grupos SM y NSM (*Figura 30*).

10.2.4. Exploración ambiental

Se observó que las ratas con SM pasaron más tiempo realizando exploración ambiental, en comparación con aquellas que tuvieron un cuidado maternal (Vh-NSM vs. Vh-SM). Pero, las ratas con separación materna y administración de OXT invirtieron menos tiempo realizando exploración ambiental, en comparación con la administración del vehículo (Vh-SM vs. OXT-SM), incluso al grado de no mostrar diferencias significativas con el

grupo basal (Vh-NMS). Además de eso, no existe una interacción entre variables, Debido a que el efecto de la OXT no depende del cuidado materno, es decir, la administración de OXT aumenta el número de acercamientos tanto en los grupos con SM como los grupos NSM (*Figura 31*).

10.2.5. Acicalamiento

El acicalamiento en roedores es una conducta que, además de tener funciones de limpieza corporal, puede ser expresado por estímulos emocionalmente excitantes o por la exposición a estresores (Veloso *et al.*, 2016). La novedad es considerada un estresor ya que induce la liberación de corticosteroides (Wei *et al.*, 2020; Nishi, 2020; Qin *et al.*, 2021). Por otra parte, se ha demostrado que la SM induce una hiperactivación de los sistemas de estrés después de la exposición a un estresor (Fóscolo *et al.*, 2022). Se ha reportado la reducción en el tiempo de acicalamiento en ratas privadas del cuidado materno (Mejía-Chávez *et al.*, 2021). Pero, en el presente trabajo, donde se evaluó la expresión de la conducta de acicalamiento durante la exposición a la novedad social, los resultados indican que no existen diferencias significativas entre grupos, aunque si se observa una disminución en el acicalamiento cuando hay SM (Vh-NSM vs. Vh-SM). Además, existe un aumento de acicalamiento cuando se administra OXT (Vh-NSM vs OXT-NSM; y Vh-SM vs OXT-SM) (*Figura 32*). En este sentido, es probable que el sistema oxitocinérgico funcione como mediador de los efectos antiestrés por su papel como ansiolítico (Grahn *et al.*, 2021). Aunque, para confirmar la función ansiolítica de la OXT, es necesario realizar más estudios y evaluar los niveles de corticoesteroides en el plasma después de la prueba de novedad social.

10.2.6. Intento de traspaso

Los resultados de este estudio no mostraron una diferencia significativa entre grupos (*Figura 33*). Probablemente, debido a que los individuos usados en la misma sesión de la prueba de novedad social fueron criados bajo la misma condición y, por lo tanto, ambos fueron evaluados al mismo tiempo. Es interesante resaltar que el grupo con SM y administración de vehículo (Vh-SM) mostraban un comportamiento de agresión y sumisión, en el grupo Vh-SM del lado que se observaba la agresión tuvo un mayor comportamiento de intento de traspaso, mientras que del lado que se observaba la sumisión el comportamiento de intento de traspaso fue nulo (*Figura 34a*), mientras que el resto de los grupos (Vh-NSM, OXT-NSM OXT-SM) ambos lados mostraban la

conducta de intento de traspaso al lado del estímulo novedoso, pero con menor agresión (*Figura 34b*).

Existen estudios donde reportan ambos comportamientos como el resultado de eventos postnatales severos, como la separación materna. Así, por ejemplo, se ha reportado un aumento en el comportamiento sumiso de ratas macho que han sido sometidas a SM (Frank *et al.*, 2019). De igual manera, se ha reportado un aumento en la conducta de agresión de individuos criados con SM (Bodensteiner *et al.*, 2014; Veenema y Neumann, 2009). Estos datos confirman que la SM induce un aumento en ambos comportamientos.

Los efectos de la SM sobre los comportamientos agresivos han sido relacionados con la inmunorreactividad a OXT en un estudio que investigó si la SM afecta la agresión entre ratones. En ratones macho adultos la SM elevó el comportamiento relacionado con la ansiedad. La latencia para atacar a un intruso macho desconocido, fue mayor en ratones macho con SM en comparación con los ratones macho de control. Por el contrario, la latencia para atacar a un nuevo intruso macho fue significativamente más corta en las hembras con SM en comparación con las hembras de control. De hecho, en el núcleo paraventricular del hipotálamo, se encontró que la SM aumenta la inmunorreactividad de la OXT en los ratones de ambos sexos (Veenema *et al.*, 2007). Pero, para tener una mejor evaluación de estas conductas, es necesario realizar pruebas con un individuo de un grupo control (Vh-NSM) y con individuos del mismo grupo, y así evaluar los cambios en el comportamiento.

Este aumento de agresión en el grupo Vh-SM, y la disminución de esta en los demás grupos, podría estar relacionado con la actividad del HIP, ya que las neuronas parvocelulares oxitocinérgicas del NPV tienen proyecciones hacia el HIP (Hung *et al.*, 2017); además, la cantidad de OXT en HIP está relacionado con la memoria social (Guastella *et al.*, 2008). La memoria social es de suma importancia para exhibir comportamientos sociales apropiados; las ratas que tienden naturalmente a pasar más tiempo interactuando con un individuo nuevo que con uno familiar, lo que se le conoce como discriminación social, el grado de memoria social se puede cuantificar calculando la duración total de la interacción con ratones nuevos y familiares. Así mismo, se ha reportado que la SM en ratones conduce a un comportamiento agresivo, lo cual está relacionado con el aumento en la actividad neuronal del HIP (Kim *et al.*, 2023). De la

misma forma, se ha demostrado que la separación materna puede afectar la cantidad de neuronas en el HIP del ratón (Fabricius *et al.*, 2008).

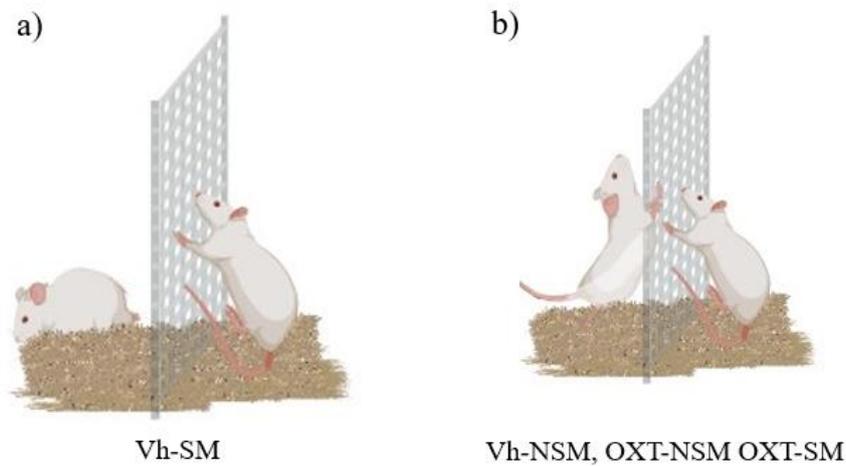


Figura 34. Conducta de intento de traspaso, a) muestra el comportamiento de agresión (derecha) y sumisión (izquierda) observados en el grupo Separación materna-Vehículo (Vh-SM). b) muestra el comportamiento de los grupos Cuidado materno-Vehículo (Vh-NSM), Cuidado materno-Oxitocina (OXT-NSM) y Separación materna-Oxitocina (OXT-SM).

10.3. El cerebro social y conductas.

Las ratas con SM tienen un comportamiento de novedad social deteriorado, que puede ser indicativo de inflexibilidad social en el comportamiento (Kambali *et al.*, 2019). Se ha reportado que individuos con SM modifican la actividad de diversas áreas del cerebro involucradas en el comportamiento social (Mejía-Chávez *et al.*, 2021).

10.3.1 Núcleo paraventricular

En un estudio anterior, realizado por este equipo de trabajo se demostró que la expresión de cFos en el PVN de ratas jóvenes aumenta cuando los individuos son expuestos a un estímulo social novedoso (Gómez-Gómez *et al.*, 2019). De igual manera, otro estudio realizado por este equipo de trabajo mostró que la expresión de c-Fos en el PVN aumenta al exponer a ratas adultas a un conoespecífico novedoso, pero que su actividad no se ve modificada por la separación del cuidado materno. Sin embargo, el trabajo no abordó alguna explicación del porqué la actividad en el PVN no se ve modificada por la separación del cuidado materno, ante lo cual se debe considerar que esta es una región

cerebral con células que expresan numerosos péptidos, neurotransmisores y hormonas (Eliava *et al.*, 2016).

En suma, estos resultados sugieren que la disminución en las conductas sociales (Número de acercamientos, latencia al primer acercamiento y tiempo de investigación social) ante congéneres novedosos, y el aumento de la conducta de exploración ambiental, de ratas con SM, podría atribuirse a la reducida liberación de OXT desde el PVN durante la exposición a la novedad social. Por contrario, la administración de OXT revierte los déficits conductuales, aumentando las conductas sociales con los congéneres novedosos y disminuyendo la conducta de exploración ambiental.

10.3.2 Amígdala

Las neuronas parvocelulares oxitocinérgicas del PVN tiene proyecciones hacia la AMG (Hung *et al.*, 2017), la OXT tiene efecto en la AMG y juega un papel importante en el miedo, la ansiedad, en la conducta social y recompensa (László *et al.*, 2020). Estudios han reportado que existe un aumento en la expresión de c-Fos dentro en esta área del cerebro cuando ratones interactúan con un estímulo social novedoso, en comparación de ratones knock-out a OXT, lo que sugiere un suministro de OXT dentro de esta región del cerebro durante las interacciones sociales novedosas (Ferguson *et al.*, 2001). Los resultados de Mejía-Chávez *et al.* (2021) muestran que el número de células inmunorreactivas de c-Fos en la AMG es menor en ratas privadas del cuidado materno expuestas a la novedad social.

La disminución en las conductas sociales con los congéneres novedosos, y el aumento de la conducta de exploración ambiental en ratas con SM, podrían estar relacionados con una reducida liberación de OXT en la AMG durante la exposición a la novedad social. En este sentido, se ha observado que la OXT disminuye la activación de la AMG a los estímulos amenazantes y aumenta la confianza (Guastella *et al.*, 2008).

10.3.4 Núcleo accumbens y corteza prefrontal

La actividad del Naac está influenciada por DA y OXT, entre muchos otros neurotransmisores y neuromoduladores. Las neuronas parvocelulares del PVN tienen proyecciones oxitocinérgicas directas al Nacc, donde la OXT activa los OXTR, y median la formación de vínculos sociales entre los miembros de un grupo (Dölen *et al.*, 2013). Además, el núcleo paraventricular (PVN) también envía proyecciones oxitocinérgicas

hacia ATV, parte central del sistema de recompensa (Kirouac, 2015; Choi y McNally 2017).

El sistema oxitocinérgico regula comportamientos a través de sus conexiones con el VTA (Tops *et al.*, 2013), que a su vez propicia la liberación de DA en el Nacc (Kohli *et al.*, 2019). En un trabajo previo, se demostró que la novedad social durante la juventud induce la activación de un mayor número de neuronas en el Nacc en comparación con otros estímulos, como la familiaridad social y la exposición a un ambiente novedoso (Gómez-Gómez *et al.*, 2019). Las acciones de la OXT en el Naac están involucradas en la recompensa social, especialmente durante encuentros sociales novedosos en individuos adultos (Ferguson *et al.*, 2001; Dölen *et al.*, 2013; Gómez-Gómez *et al.*, 2019). El estudio de Mejía-Chávez *et al.* (2021), muestra que el número de células positivas a c-Fos-ir aumenta en el Naac cuando los individuos adultos están expuestos a un nuevo conoespecífico, pero es significativamente menor en ratas privadas del cuidado materno.

Esta modulación de la OXT en la actividad neuronal de VTA y Nacc puede estar mediando la PFC. Se ha reportado que la PFC disminuye su actividad en individuos que tuvieron SM cuando se exponen a un sujeto desconocido, en comparación de aquellos que tuvieron un cuidado materno (Mejía-Chávez *et al.*, 2021).

Al igual que el Nacc, la PFC participa en la recompensa social. Se ha reportado que al administrar OXT periférica aumenta la DA en la PFC y aumenta la interacción (Kohli, *et al.*, 2019). En nuestro estudio, los individuos con administración de OXT aumentaron las conductas sociales con los congéneres novedosos y disminuyó la conducta de exploración ambiental, incluso cuando se tenía una separación materna. Es posible que estos cambios estén mediados por un aumento en la liberación de DA, inducido por la administración de OXT, promoviendo la motivación y aumentando la interacción.

A continuación, se observan las áreas en las que influye la OXT, según los antecedentes y los resultados obtenidos (*Figura 35*).

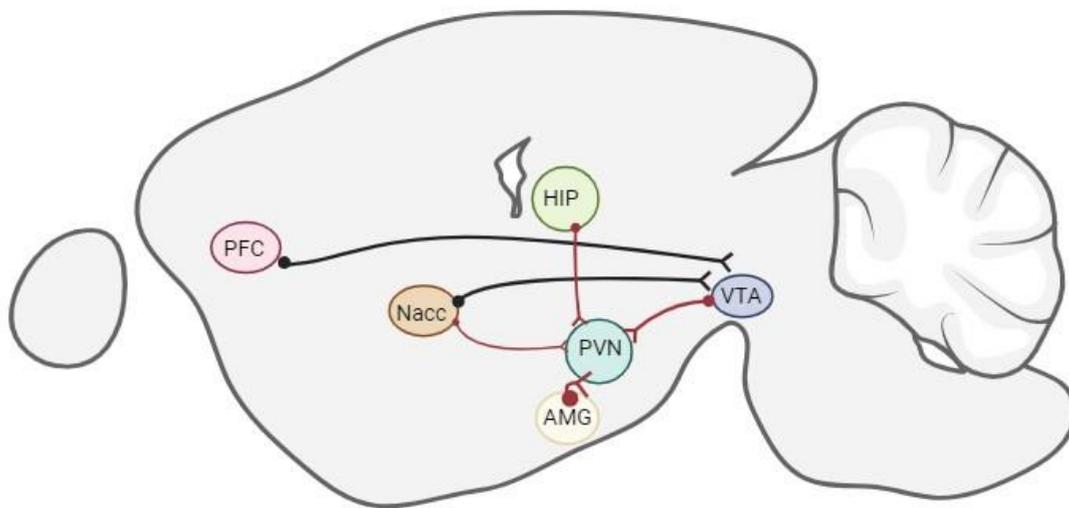


Figura 35. Esquema sagital de las áreas en las que influye la OXT, en rojo son las proyecciones de las neuronas parvocelulares oxitocinérgicas del núcleo paraventricular (NPV) hacia la amígdala (AMG), Hipocampo (HIP) y el área tegmental ventral (VTA); en negro las proyecciones de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral VTA hacia el núcleo accumbens (Nacc) y la corteza prefrontal (PFC).

11. CONCLUSIONES

La separación materna redujo el tiempo de investigación social entre individuos novedosos. Aunque, la administración de oxitocina aumentó el tiempo de investigación social, incluso en los grupos que tuvieron separación materna, la administración por vía intraperitoneal, provoca efectos conductuales a nivel de la socialización.

12. REFERENCIAS

- Ahern, T. H., & Young, L. J. (2009). The impact of early life family structure on adult social attachment, alloparental behavior, and the neuropeptide systems regulating affiliative behaviors in the monogamous prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *Frontiers in behavioral neuroscience*, 3, 748.
- Alves, E., Fielder, A., Ghabriel, N., Sawyer, M., & Buisman-Pijlman, F. T. (2015). Early social environment affects the endogenous oxytocin system: a review and future directions. *Frontiers in endocrinology*, 6, 32.
- Alves, R. L., Portugal, C. C., Summavielle, T., Barbosa, F., & Magalhães, A. (2020). Maternal separation effects on mother rodents' behaviour: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 117, 98-109.
- Amini-Khoei, H., Amiri, S., Mohammadi-Asl, A., Alijanpour, S., Poursaman, S., Haj-Mirzaian, A., Rastegar, C., Mesdaghinia, G., Banafshe, H., Sadeghi, I., Samiei, D., Mehr, S y Dehpour, A. R. (2017). Experiencing neonatal maternal separation increased pain sensitivity in adult male mice: involvement of oxytocinergic system. *Neuropeptides*, 61, 77-85.
- Arruda-Carvalho, M., Wu, W. C., Cummings, K. A., & Clem, R. L. (2017). Optogenetic examination of prefrontal-amygdala synaptic development. *Journal of Neuroscience*, 37(11), 2976-2985.
- Aschiero, M. B. (2017). Aldo Ferreres & Valeria Abusamra (eds). Neurociencia y educación. Buenos Aires: Paidós, Biblioteca Fundamental de la Educación. Debatir y proyectar la educación, 2016. *Revista de Psicología*, 13(26), 83-85.
- Aston-Jones, G., Chen, S., Zhu, Y., & Oshinsky, M. L. (2001). A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature neuroscience*, 4(7), 732-738.
- Bakker, J., Leinders-Zufall, T., & Chamero, P. (2022). The Sense of Smell: Role of the Olfactory System in Social Behavior. In *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical* (pp. 1215-1243). Cham: Springer International Publishing.

- Bakos, J., Srancikova, A., Havranek, T., & Bacova, Z. (2018). Molecular mechanisms of oxytocin signaling at the synaptic connection. *Neural plasticity*, 2018.
- Bales, K. L., & Perkeybile, A. M. (2012). Developmental experiences and the oxytocin receptor system. *Hormones and behavior*, 61(3), 313-319.
- Bales, K. L., Boone, E., Epperson, P., Hoffman, G., & Carter, C. S. (2011). Are behavioral effects of early experience mediated by oxytocin?. *Frontiers in psychiatry*, 2, 24.
- Banqueri, M., Méndez, M., y Arias, J. L. (2017). Behavioral effects in adolescence and early adulthood in two length models of maternal separation in male rats. *Behavioural Brain Research*, 324, 77-86.
- Banks, W. A. (2019). The blood–brain barrier as an endocrine tissue. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(8), 444-455.
- Barson, J. R., Mack, N. R., & Gao, W. J. (2020). The paraventricular nucleus of the thalamus is an important node in the emotional processing network. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 598469.
- Baum, M. J., & Kelliher, K. R. (2009). Complementary roles of the main and accessory olfactory systems in mammalian mate recognition. *Annual Review of Physiology*, 71, 141-160.
- Bielsky, I. F., & Young, L. J. (2004). Oxytocin, vasopressin, and social recognition in mammals. *Peptides*, 25(9), 1565-1574.
- Bodensteiner, K. J., Christianson, N., Siltumens, A., & Krzykowski, J. (2014). Effects of early maternal separation on subsequent reproductive and behavioral outcomes in male rats. *The Journal of general psychology*, 141(3), 228-246.
- Busnelli, M., & Chini, B. (2018). Molecular basis of oxytocin receptor signalling in the brain: what we know and what we need to know. *Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*, 3-29.
- Camats, J., & Engelmann, M. (2017). Recognizing others: rodent's social memories. *Social Behavior from Rodents to Humans: Neural Foundations and Clinical Implications*, 25-45.

- Chen, P., & Hong, W. (2018). Neural circuit mechanisms of social behavior. *Neuron*, 98(1), 16-30.
- Choi, G. B., Dong, H. W., Murphy, A. J., Valenzuela, D. M., Yancopoulos, G. D., Swanson, L. W., & Anderson, D. J. (2005). Lhx6 delineates a pathway mediating innate reproductive behaviors from the amygdala to the hypothalamus. *Neuron*, 46(4), 647-660.
- Choi, E. A., & McNally, G. P. (2017). Paraventricular thalamus balances danger and reward. *Journal of Neuroscience*, 37(11), 3018-3029.
- Choe, H. K., Reed, M. D., Benavidez, N., Montgomery, D., Soares, N., Yim, Y. S., & Choi, G. B. (2015). Oxytocin mediates entrainment of sensory stimuli to social cues of opposing valence. *Neuron*, 87(1), 152-163.
- Cilz, N. I., Cymerblit-Sabba, A., & Young, W. S. (2019). Oxytocin and vasopressin in the rodent hippocampus. *Genes, Brain and Behavior*, 18(1), e12535.
- Cushing, B. S., & Kramer, K. M. (2005). Mechanisms underlying epigenetic effects of early social experience: the role of neuropeptides and steroids. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(7), 1089-1105.
- de Souza, J. A., da Silva, M. C., Costa, F. C. O., de Matos, R. J. B., de Farias Campina, R. C., do Amaral Almeida, L. C., & de Souza, S. L. (2020). Early life stress induced by maternal separation during lactation alters the eating behavior and serotonin system in middle-aged rat female offspring. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 192, 172908.
- Demarchi, L., Sanson, A., & Bosch, O. J. (2023). Brief versus long maternal separation in lactating rats: Consequences on maternal behavior, emotionality, and brain oxytocin receptor binding. *Journal of Neuroendocrinology*, e13252.
- Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K. W., & Malenka, R. C. (2013). Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*, 501(7466), 179-184.
- Donaldson, Z. R., & Young, L. J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 322(5903), 900-904.

Dulubova, I., Khvotchev, M., Liu, S., Huryeva, I., Südhof, T. C., & Rizo, J. (2007). Munc18-1 binds directly to the neuronal SNARE complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(8), 2697-2702.

Dore, R., Phan, A., Clipperton-Allen, A. E., Kavaliers, M., & Choleris, E. (2013). The involvement of oxytocin and vasopressin in social recognition and social learning. *Oxytocin, vasopressin, and related peptides in the regulation of behaviour*, 232-255.

Dunbar, R. I. (2009). The social brain hypothesis and its implications for social evolution. *Annals of human biology*, 36(5), 562-572.

Eliava, M., Melchior, M., Knobloch-Bollmann, H. S., Wahis, J., da Silva Gouveia, M., Tang, Y., Ciobanu, A., del Rio, R., Roth, C., Althammer, F., Chavant, V., Goumon, Y., Gruber T., Demoulière, N., Busnelli, M., Chini, B., Tan, L., Mitre, M., Froemke, R. C., Chao, M. V., Giese, G., Sprengel, R., Kuner, R., Poisbeau, P., Seeburg, P. H., Stoop, R., Charlet, A., & Grinevich, V. (2016). A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular neuron activity and inflammatory pain processing. *Neuron*, 89(6), 1291-1304.

Fabricius, K., Wörtwein, G., & Pakkenberg, B. (2008). The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. *Brain Structure and Function*, 212, 403-416.

Feldman, R., Gordon, I., & Zagoory-Sharon, O. (2011). Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent–infant synchrony: considering stress and affiliation components of human bonding. *Developmental science*, 14(4), 752-761.

Feldman, R., Gordon, I., Inful, M., Gutbir, T., & Ebstein, R. P. (2013). Parental oxytocin and early caregiving jointly shape children's oxytocin response and social reciprocity. *Neuropsychopharmacology*, 38(7), 1154-1162.

Feldman, R. (2016). The neurobiology of mammalian parenting and the biosocial context of human caregiving. *Hormones and behavior*, 77, 3-17.

- Ferguson, J. N., Aldag, J. M., Insel, T. R., & Young, L. J. (2001). Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *Journal of Neuroscience*, 21(20), 8278-8285.
- Ferrara, N. C., Trask, S., & Rosenkranz, J. A. (2021). Maturation of amygdala inputs regulate shifts in social and fear behaviors: a substrate for developmental effects of stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 11-25.
- Florez, A. S., & Cardenas P. F. (2016). Oxytocin's Modulator Role in Social Interaction and Social Stress. *Universitas Psychologica*, 15(5), 1-15.
- Fóscolo, D. R., Lima, P. M., Rodovalho, G. V., & Coimbra, C. C. (2022). Early maternal separation alters the activation of stress-responsive brain areas in adulthood. *Neuroscience Letters*, 771, 136464.
- Frank, D., Zlotnik, A., Kofman, O., Grinshpun, J., Severynovska, O., Brotfain, E., & Boyko, M. (2019). Early life stress induces submissive behavior in adult rats. *Behavioural Brain Research*, 372, 112025.
- Funaro, A., Nakagawa, T., & Ishihara, K. (2023). Revisiting immunological roles for bone marrow stromal cell antigen-1; an entero-neuro-immune regulator. *Frontiers in Immunology*, 14.
- Gabor, C. S., Phan, A., Clipperton-Allen, A. E., Kavaliers, M., & Choleris, E. (2012). Interplay of oxytocin, vasopressin, and sex hormones in the regulation of social recognition. *Behavioral neuroscience*, 126(1), 97.
- Galbally, M., Lewis, A. J., van IJzendoorn, M., & Permezel, M. (2011). The role of oxytocin in mother-infant relations: a systematic review of human studies. *Harvard review of psychiatry*, 19(1), 1-14.
- Gilmartin, M. R., Miyawaki, H., Helmstetter, F. J., & Diba, K. (2013). Prefrontal activity links nonoverlapping events in memory. *Journal of Neuroscience*, 33(26), 10910-10914.
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, 81(2), 629-683.

Gómez-Gómez YM., Sánchez-Aparicio P., Mejía-Chávez S., García-García F., Pascual-Mathey LI., Aguilera-Reyes U., Galicia O., y Venebra-Muñoz A. (2019). c-Fos immunoreactivity in the hypothalamus and reward system of young rats after social novelty exposure. *Neuroreport*, 30(7), 510-515.

Gracia, I., Moscoso, M., Pozo, O. J., Marcos, J., Nadal, R., y Valverde, O. (2016). Maternal separation induces neuroinflammation and long-lasting emotional alterations in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 65, 104-117.

Grahn, P., Ottosson, J., & Uvnäs-Moberg, K. (2021). The oxytocinergic system as a mediator of anti-stress and instorative effects induced by nature: The calm and connection theory. *Frontiers in psychology*, 12, 617814.

Guastella, A. J., Mitchell, P. B., & Mathews, F. (2008). Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biological psychiatry*, 64(3), 256-258.

Guzmán, Y. F., Tronson, N. C., Sato, K., Mesic, I., Guedea, A. L., Nishimori, K., & Radulovic, J. (2014). Role of oxytocin receptors in modulation of fear by social memory. *Psychopharmacology*, 231, 2097-2105.

Haruhiro, H. (2022). oxytocin dynamics in the body and brain regulated by the receptor for advanced glycation end-products, cd38, cd157 and nicotinamide riboside. *Siberian Medical Review*, (2 (134)), 103-104.

Hancock, S., & Grant, V. (2009). Early maternal separation increases symptoms of activity-based anorexia in male and female rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 35(3), 394.

Henriques, T. P., Szawka, R. E., Diehl, L. A., de Souza, M. A., Corrêa, C. N., Aranda, B. C. C., & de Almeida, R. M. M. (2014). Stress in neonatal rats with different maternal care backgrounds: monoaminergic and hormonal responses. *Neurochemical research*, 39, 2351-2359.

Higashida, H., Hashii, M., Tanaka, Y., Matsukawa, S., Higuchi, Y., Gabata, R., Tsubomoto, M., Seishima, N., Teramachi, M., Kamijima, T., Hattori, T., Hori, O., Tsuji, C., Cherepanov, S. M., Shabalova, A. A., Gerasimenko, M., Minami, K., Yokoyama, S.,

Munesue, S., & Lopatina, O. (2019). CD38, CD157, and RAGE as molecular determinants for social behavior. *Cells*, 9(1), 62.

Higashida, H., Gerasimenko, M., & Yamamoto, Y. (2022). Receptor for advanced glycation end-products and child neglect in mice: A possible link to postpartum depression. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, 11, 100146.

Hodges, T. E., Baumbach, J. L., Marcolin, M. L., Bredewold, R., Veenema, A. H., & McCormick, C. M. (2017). Social instability stress in adolescent male rats reduces social interaction and social recognition performance and increases oxytocin receptor binding. *Neuroscience*, 359, 172-182.

Hung, L. W., Neuner, S., Polepalli, J. S., Beier, K. T., Wright, M., Walsh, J. J., Lewis, E.M., Luo, L., Deisseroth, K., Dolen, G., & Malenka, R. C. (2017). Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area. *Science*, 357(6358), 1406-1411.

Insel, T. R., & Fernald, R. D. (2004). How the brain processes social information: searching for the social brain. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 697-722.

Iwasaki, S., Inoue, K., Kiriike, N., & Hikiji, K. (2000). Effect of maternal separation on feeding behavior of rats in later life. *Physiology & behavior*, 70(5), 551-556.

Jurek, B., & Neumann, I. D. (2018). The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior. *Physiological reviews*, 98(3), 1805-1908.

Kambali, M. Y., Anshu, K., Kutty, B. M., Muddashetty, R. S., & Laxmi, T. R. (2019). Effect of early maternal separation stress on attention, spatial learning and social interaction behaviour. *Experimental brain research*, 237, 1993-2010.

Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in cognitive sciences*, 16(11), 559-572.

Kim, E. G., Chang, W., Shin, S., Adhikari, A. S., Seol, G. H., Song, D. Y., & Min, S. S. (2023). Maternal separation in mice leads to anxiety-like/aggressive behavior and increases immunoreactivity for glutamic acid decarboxylase and parvalbumin in the adolescence ventral hippocampus. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*:

Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology, 27(1), 113-125.

Kirouac, G. J. (2015). Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 56, 315-329.

Kogan, J. H., Frankland, P. W., & Silva, A. J. (2000). Long-term memory underlying hippocampus-dependent social recognition in mice. *Hippocampus*, 10(1), 47-56.

Kohli, S., King, M. V., Williams, S., Edwards, A., Ballard, T. M., Steward, L. J., & Fone, K. C. (2019). Oxytocin attenuates phencyclidine hyperactivity and increases social interaction and nucleus accumbens dopamine release in rats. *Neuropsychopharmacology*, 44(2), 295-305.

Kojima, S., Stewart, R. A., Demas, G. E., & Alberts, J. (2012). Maternal contact differentially modulates central and peripheral oxytocin in rat pups during a brief regime of mother-pup interaction that induces a filial huddling preference. *Journal of neuroendocrinology*, 24(5), 831-840.

Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P.J., Fischbacher, U., Fehr, E., 2005. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435, 673–676.

László, K., Péczely, L., Géczi, F., Kovács, A., Zagoracz, O., Ollmann, T., & Lénárd, L. (2020). The role of D2 dopamine receptors in oxytocin induced place preference and anxiolytic effect. *Hormones and Behavior*, 124, 104777.

Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Young 3rd, W. S. (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. *Progress in neurobiology*, 88(2), 127-151.

Leerach, N., Harashima, A., Munesue, S., Kimura, K., Oshima, Y., Goto, H., & Yamamoto, Y. (2021). Glycation reaction and the role of the receptor for advanced glycation end-products in immunity and social behavior. *Glycoconjugate Journal*, 38, 303-310.

Lopatina, O., Yoshihara, T., Nishimura, T., Zhong, J., Akther, S., Fakhrul, A.A., Liang, M., Higashida, C., Sumi, K., Furuhashi, K. (2014). Anxiety-and depression-like behavior

in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 133.

Lukas, M., Toth, I., Veenema, A. H., & Neumann, I. D. (2013). Oxytocin mediates rodent social memory within the lateral septum and the medial amygdala depending on the relevance of the social stimulus: male juvenile versus female adult conspecifics. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 916-926.

Luszczynska, A., & Schwarzer, R. (2015). Social cognitive theory. *Fac Health Sci Publ*, 225-51.

Maghami, S., Zardooz, H., Khodaghohi, F., Binayi, F., Ranjbar Saber, R., Hedayati, M., & Ansari, M. A. (2018). Maternal separation blunted spatial memory formation independent of peripheral and hippocampal insulin content in young adult male rats. *PloS one*, 13(10), e0204731.

Mahan, A. L., & Ressler, K. J. (2012). Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends in neurosciences*, 35(1), 24-35.

Manning, M., Misicka, A., Olma, A., Bankowski, K., Stoev, S., Chini, B., Durroux, T., Mouillac, B., Corbani, M. & Guillon, G. (2012). Oxytocin and vasopressin agonists and antagonists as research tools and potential therapeutics. *Journal of neuroendocrinology*, 24(4), 609-628.

Maaswinkel, H., Baars, A. M., Gispen, W. H., & Spruijt, B. M. (1996). Roles of the basolateral amygdala and hippocampus in social recognition in rats. *Physiology & behavior*, 60(1), 55-63.

Machluf, Y., Gutnick, A., & Levkowitz, G. (2011). Development of the zebrafish hypothalamus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1220(1), 93-105.

Mejía-Chávez, S., Venebra-Muñoz, A., García-García, F., Corona-Morales, A. A., y Orozco-Vargas, A. E. (2021). Maternal separation modifies the activity of social processing brain nuclei upon social novelty exposure. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 651263.

- Mitchell, S., Gao, J., Hallett, M., & Voon, V. (2016). The role of social novelty in risk seeking and exploratory behavior: Implications for addictions. *PLoS one*, 11(7), e0158947.
- Mogi, K., Nagasawa, M., & Kikusui, T. (2011). Developmental consequences and biological significance of mother–infant bonding. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(5), 1232-1241.
- Mohapatra, A. N., & Wagner, S. (2023). The role of the prefrontal cortex in social interactions of animal models and the implications for autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1205199.
- Mohrhardt, J., Nagel, M., Fleck, D., Ben-Shaul, Y., & Spehr, M. (2018). Signal detection and coding in the accessory olfactory system. *Chemical senses*, 43(9), 667-695.
- Murata, Y., Li, M. Z., & Masuko, S. (2011). Developmental expression of oxytocin receptors in the neonatal medulla oblongata and pons. *Neuroscience letters*, 502(3), 157-161.
- Nakajima, M., Görlich, A., & Heintz, N. (2014). Oxytocin modulates female sociosexual behavior through a specific class of prefrontal cortical interneurons. *Cell*, 159(2), 295-305.
- Newman, S. W. (1999). The medial extended amygdala in male reproductive behavior a node in the mammalian social behavior network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877(1), 242-257.
- Neumann, I. D. (2008). Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), 858-865.
- Neumann, I. D., Maloumy, R., Beiderbeck, D. I., Lukas, M., & Landgraf, R. (2013). Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology*, 38(10), 1985-1993.
- Neumann, I. D., & Slattery, D. A. (2016). Oxytocin in general anxiety and social fear: a translational approach. *Biological psychiatry*, 79(3), 213-221.

Nishi, M. (2020). Effects of early-life stress on the brain and behaviors: implications of early maternal separation in rodents. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7212.

O'Connell, L. A., & Hoffman, H.A. (2011). The vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: a comparative synthesis. *Journal of Comparative Neurology*, 519:3559-3639.

Ohta, K. I., Miki, T., Warita, K., Suzuki, S., Kusaka, T., Yakura, T., & Takeuchi, Y. (2014). Prolonged maternal separation disturbs the serotonergic system during early brain development. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 33, 15-21.

Okuyama, T. (2018). Social memory engram in the hippocampus. *Neuroscience research*, 129, 17-23.

Oettl, L. L., & Kelsch, W. (2018). Oxytocin and olfaction. *Behavioral pharmacology of neuropeptides: oxytocin*, 55-75.

Oreland, S., Gustafsson-Ericson, L., & Nylander, I. (2010). Short-and long-term consequences of different early environmental conditions on central immunoreactive oxytocin and arginine vasopressin levels in male rats. *Neuropeptides*, 44(5), 391-398.

Owen, S. F., Tuncdemir, S. N., Bader, P. L., Tirko, N. N., Fishell, G., & Tsien, R. W. (2013). Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons. *Nature*, 500(7463), 458-462.

Pasciuto, E., Borrie, S. C., Kanellopoulos, A. K., Santos, A. R., Cappuyns, E., D'andrea, L., & Bagni, C. (2015). Autism spectrum disorders: translating human deficits into mouse behavior. *Neurobiology of learning and memory*, 124, 71-87.

Paxinos, G., and Watson, C. (2005). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5th Edn. San Diego, CA: Elsevier Academic Press.

Pekarek, B. T., Hunt, P. J., & Arenkiel, B. R. (2020). Oxytocin and sensory network plasticity. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 30.

Pedersen, C. A. (2013). Oxytocin regulation of maternal behavior. *Oxytocin, vasopressin, and related peptides in the regulation of behaviour*, 148-182.

- Qin, C., Li, J., & Tang, K. (2018). The paraventricular nucleus of the hypothalamus: development, function, and human diseases. *Endocrinology*, *159*(9), 3458-3472.
- Qin, X., Liu, X. X., Wang, Y., Wang, D., Song, Y., Zou, J. X., & Zhang, W. H. (2021). Early life stress induces anxiety-like behavior during adulthood through dysregulation of neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Life Sciences*, *285*, 119959.
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., y Thompson, R. F. (2009). Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of learning and memory*, *92*(2), 135-138.
- Raam, T., McAvoy, K. M., Besnard, A., Veenema, A. H., & Sahay, A. (2017). Hippocampal oxytocin receptors are necessary for discrimination of social stimuli. *Nature communications*, *8*(1), 2001.
- Resendez, S. L., Namboodiri, V. M. K., Otis, J. M., Eckman, L. E., Rodriguez-Romaguera, J., Ung, R. L., Basiri, M. L., Kosyk, O., Rossi, M. A., Dichter G. S., & Stuber, G. D. (2020). Social stimuli induce activation of oxytocin neurons within the paraventricular nucleus of the hypothalamus to promote social behavior in male mice. *Journal of Neuroscience*, *40*(11), 2282-2295.
- Rodríguez, D. A. L., & Gómez, Z. J. D. (2012). Efectos de la separación materna temprana sobre el desempeño en el laberinto en cruz elevado en ratas adultas. *Acta Biológica Colombiana*, *17*(1), 129-142.
- Rombaut, C., Roura-Martinez, D., Lepolard, C., & Gascon, E. (2023). Brief and long maternal separation in C57Bl6J mice: behavioral consequences for the dam and the offspring. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *17*.
- Ross, H. E., & Young, L. J. (2009). Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*, *30*(4), 534-547.
- Russell, J. A., Leng, G., & Douglas, A. J. (2003). The magnocellular oxytocin system, the fount of maternity: adaptations in pregnancy. *Frontiers in neuroendocrinology*, *24*(1), 27-61.

Sakamoto, T., Sugimoto, S., & Uekita, T. (2019). Effects of intraperitoneal and intracerebroventricular injections of oxytocin on social and emotional behaviors in pubertal male mice. *Physiology & behavior*, 212, 112701.

Scherf, K. S., Smyth, J. M., & Delgado, M. R. (2013). The amygdala: an agent of change in adolescent neural networks. *Hormones and behavior*, 64(2), 298-313.

Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: relating its age with human's. *International journal of preventive medicine*, 4(6), 624.

Silk, J. B. (2007). The adaptive value of sociality in mammalian groups. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1480), 539-559.

Shimon-Raz, O., Salomon, R., Bloch, M., Aisenberg Romano, G., Yeshurun, Y., Ulmer Yaniv, A., & Feldman, R. (2021). Mother brain is wired for social moments. *Elife*, 10, e59436.

Smith, C. J., Mogavero, J. N., Tulimieri, M. T., & Veenema, A. H. (2017). Involvement of the oxytocin system in the nucleus accumbens in the regulation of juvenile social novelty-seeking behavior. *Hormones and behavior*, 93, 94-98.

Smith, A. S., Korgan, A. C., & Young, W. S. (2019). Oxytocin delivered nasally or intraperitoneally reaches the brain and plasma of normal and oxytocin knockout mice. *Pharmacological research*, 146, 104324.

Squires, A. S., Peddle, R., Milway, S. J., & Harley, C. W. (2006). Cytotoxic lesions of the hippocampus do not impair social recognition memory in socially housed rats. *Neurobiology of learning and memory*, 85(1), 95-101.

Stoop, R. (2012). Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron*, 76(1), 142-159.

Saper, C. B., & Lowell, B. B. (2014). The hypothalamus. *Current Biology*, 24(23), R1111-R1116.

Suárez, M., Molina, S., Rivarola, M. A., & Perassi, N. I. (2002). Effects of maternal deprivation on adrenal and behavioural responses in rats with anterodorsal thalamic nuclei lesions. *Life sciences*, 71(10), 1125-1137.

Suárez, M. M., Rivarola, M. A., Molina, S. M., Levin, G. M., Enders, J., & Paglini, P. (2004). The role of the anterodorsal thalamic nuclei in the regulation of adrenal medullary function, beta-adrenergic cardiac receptors and anxiety responses in maternally deprived rats under stressful conditions. *Stress*, 7(3), 195-203.

Striepens, N., Kendrick, K. M., Maier, W., & Hurlemann, R. (2011). Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Frontiers in neuroendocrinology*, 32(4), 426-450.

Tan, Y., Singhal, S., Hiller, H., Nguyen, D. T., Colon-Perez, L. M., Febo, M., Wang, L., de Kloet, A. D., Frazier, C. J. & Krause, E. G. (2017). Oxytocin receptors are expressed on neurons within the prefrontal cortex that control preference for social novelty. *The FASEB Journal*, 31, 1076-13.

Taylor, A. E., Lee, H. E., & Buisman-Pijlman, F. T. (2014). Oxytocin treatment in pediatric populations. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 360.

Terranova, J. P., Perio, A., Worms, P., Le Fur, G., & Soubrie, P. (1994). Social olfactory recognition in rodents: deterioration with age, cerebral ischaemia and septal lesion. *Behavioural Pharmacology*, 5(1), 90-98.

Tops, M., Huffmeijer, R., Linting, M., Grewen, K. M., Light, K. C., Koole, S. L., ... & van IJzendoorn, M. H. (2013). The role of oxytocin in familiarization-habituation responses to social novelty. *Frontiers in psychology*, 4, 761.

Tops, M., Koole, S. L., IJzerman, H., & Buisman-Pijlman, F. T. (2014). Why social attachment and oxytocin protect against addiction and stress: Insights from the dynamics between ventral and dorsal corticostriatal systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 119, 39-48.

Tsuda, M. C., & Ogawa, S. (2012). Long-lasting consequences of neonatal maternal separation on social behaviors in ovariectomized female mice. *PloS one*, 7(3), e33028.

Uvnäs-Moberg, K., Arn, I., & Magnusson, D. (2005). The psychobiology of emotion: the role of the oxytocinergic system. *International journal of behavioral medicine*, 12, 59-65.

- Van Kerkhof, L. W., Damsteegt, R., Trezza, V., Voorn, P., & Vanderschuren, L. J. (2013). Social play behavior in adolescent rats is mediated by functional activity in medial prefrontal cortex and striatum. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1899-1909.
- Vassar, R., Chao, S. K., Sitcheran, R., Nun, J. M., Vosshall, L. B., & Axel, R. (1994). Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, 79(6), 981-991.
- Veenema, A. H., Bredewold, R., & Neumann, I. D. (2007). Opposite effects of maternal separation on intermale and maternal aggression in C57BL/6 mice: link to hypothalamic vasopressin and oxytocin immunoreactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), 437-450.
- Veenema, A. H., & Neumann, I. D. (2009). Maternal separation enhances offensive play-fighting, basal corticosterone and hypothalamic vasopressin mRNA expression in juvenile male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 463-467.
- Veenema, A. H. (2012). Toward understanding how early-life social experiences alter oxytocin-and vasopressin-regulated social behaviors. *Hormones and behavior*, 61(3), 304-312.
- Veloso, A. W. N., Filgueiras, G. B., Lorenzo, P., & Estanislau, C. (2016). Modulation of grooming behavior in rats by different test situations. *Psychology & Neuroscience*, 9(1), 91.
- Velázquez-Marrero, C., & Lemos, J. R. (2023). Modulation of Oxytocin Release by Internal Calcium Stores. In *Oxytocin and Social Function*. IntechOpen.
- Vivinetto, A. L., Suárez, M. M., & Rivarola, M. A. (2013). Neurobiological effects of neonatal maternal separation and post-weaning environmental enrichment. *Behavioural Brain Research*, 240, 110-118.
- Viveros, M. P., Llorente, R., Díaz, F., Romero-Zerbo, S. Y., Bermudez-Silva, F. J., de Fonseca, F. R., & Chowen, J. A. (2010). Maternal deprivation has sexually dimorphic long-term effects on hypothalamic cell-turnover, body weight and circulating hormone levels. *Hormones and behavior*, 58(5), 808-819.

Viero, C., Shibuya, I., Kitamura, N., Verkhatsky, A., Fujihara, H., Katoh, A., & Dayanithi, G. (2010). Oxytocin: crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(5), e138-e156.

Vilela, F. C., Vieira, J. S., Giusti-Paiva, A., & da Silva, M. L. (2017). Experiencing early life maternal separation increases pain sensitivity in adult offspring. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 62, 8-14.

Vrachnis, N., Malamas, F. M., Sifakis, S., Deligeoroglou, E., & Iliodromiti, Z. (2011). The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents. *International journal of endocrinology*, 2011.

Wang, D., Levine, J. L., Avila-Quintero, V., Bloch, M., & Kaffman, A. (2020). Systematic review and meta-analysis: effects of maternal separation on anxiety-like behavior in rodents. *Translational Psychiatry*, 10(1), 174.

Walter, M. H., Abele, H., & Plappert, C. F. (2021). The role of oxytocin and the effect of stress during childbirth: neurobiological basics and implications for mother and child. *Frontiers in endocrinology*, 12, 1409.

Wei, P., Zhao, F., Zhang, X., & Ru, S. (2020). Long-term exposure of zebrafish to bisphenol S impairs stress function of hypothalamic-pituitary-interrenal axis and causes anxiety-like behavioral responses to novelty. *Science of the Total Environment*, 716, 137092.

Wittmann, B. C., Daw, N. D., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2008). Striatal activity underlies novelty-based choice in humans. *Neuron*, 58(6), 967-973.

Wong, M. S., Mangelsdorf, S. C., Brown, G. L., Neff, C., & Schoppe-Sullivan, S. J. (2009). Parental beliefs, infant temperament, and marital quality: Associations with infant-mother and infant-father attachment. *Journal of Family Psychology*, 23(6), 828.

Xiao, L., Priest, M. F., Nasenbeny, J., Lu, T., & Kozorovitskiy, Y. (2017). Biased oxytocinergic modulation of midbrain dopamine systems. *Neuron*, 95(2), 368-384.

Yamamoto, Y., Liang, M., Munesue, S., Deguchi, K., Harashima, A., Furuhashi, K., Furuhashi, K., Yuhi, T., Zhong, J., Akther, S., Goto, H., & Higashida, H. (2019). Vascular

RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice. *Communications biology*, 2(1), 76.

Yamamoto, Y., & Higashida, H. (2020). RAGE regulates oxytocin transport into the brain. *Communications biology*, 3(1), 70.

Yonekura, H., Kato, I., Yamamoto, Y., Ikeda, T., Higashida, H., & Okamoto, H. (2023). Biosynthesis and function of VIP and oxytocin: mechanisms of C-terminal amidation, oxytocin secretion and transport. *Endocrinology*, 164(9), bqad121.

Yu, O., & Yasuhiko, Y. (2023). Life events and oxytocin: Recent topics. *Glycative Stress Research*, 10(3), 89-93.

Zimmerberg, B., & Sageser, K. A. (2011). Comparison of two rodent models of maternal separation on juvenile social behavior. *Frontiers in psychiatry*, 2, 39.

13. ANEXO: ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Regiones que componen el “circuito del comportamiento social”. A la izquierda se muestran las áreas cerebrales que forman parte de la red de conducta social, y a la derecha las áreas cerebrales que forman parte del sistema mesolímbico de recompensa. Al centro se muestran algunos de los núcleos que conectan el circuito de conducta social y el sistema mesolímbico de recompensa. Las flechas indican conexiones anatómicas entre estas regiones del cerebro dentro de cada sistema en mamíferos. POA: área preóptica, AH: hipotálamo anterior, VMH: hipotálamo ventromedial, PAG giro periacuaductal, CG giro central, LS septum lateral, BNST núcleo cama de la estría terminal, meAMY amígdala media, Str estriado, NAcc núcleo accumbens, VP pálido ventral, blAMY amígdala basolateral, HIP hipocampo, VTA área tegmental ventral..	10
Figura 2. Vista coronarias del PVN y algunos otros núcleos hipotalámicos en una sección del cerebro de ratón adulto. (3V) tercer ventrículo; (SON) el núcleo supraóptico; (PVN) núcleo paraventricular del hipotálamo.	11
Figura 3. La activación de las neuronas PVN-OXT facilita el comportamiento social y promueve la orientación social. (I) Los ratones a los que se les administró N-óxido de clozapina (CNO) Gq-DREADD o solución salina mostraron una preferencia por la investigación de estímulos sociales. Sin embargo, La activación quimiogénica de las neuronas PVN-OXT aumentó el tiempo dedicado a investigar el estímulo social. (L) La inhibición mediada por CNO Gi-DREADD de las neuronas PVN-OXT alteran las preferencias por la investigación de estímulos sociales y atenúan la duración total del tiempo dedicado a la investigación estímulo asocial.	13
Figura 4. Efecto de la administración de OXT a) sobre la dopamina (DA) en la corteza prefrontal (PFC) y el núcleo accumbens (Naac) y en la interacción social b).	14
Figura 5. Efecto de (F – G) la activación optogénica de las neuronas PVN OXT en el VTA (en rojo) y (O – P) la inhibición de las proyecciones de neuronas PVN OXT en el VTA (en café) en una prueba de interacción juvenil libre durante 3 días (en negro se muestran los controles).	15
Figura 6. Picos de actividad en las neuronas DA tras inyección de retroperlas fluorescentes en el Nacc la aplicación del agonista del OXTR (TGOT) aumentó los picos espontáneos en las neuronas DA, un efecto revertido por la aplicación del antagonista del OXTR (OXTrA). Las células DA que no contenían retroperlas que no se proyectan a Naac no mostraron un cambio en los picos en respuesta a TGOT.	15
Figura 7. Esquema del gen OXT, consta de tres exones y dos intrones.	18
Figura 8. Mecanismos de $[Ca^{2+}]$ que afectan la liberación de oxitocina OXT. 1) la despolarización del canal de calcio dependiente de voltaje abre mecánicamente el receptor de rianodina, lo que conduce a la liberación de calcio. 2) la activación del receptor OXT (OXTR) inicia la señalización de adenosina difosfato ribosa cíclica (cADPr), a través de la activación Gq del complejo ADP-ribosil ciclasa/CD38 que cataliza la conversión de NAD + en cADPr. Posteriormente, el ADPr cíclico (cADPr) conduce a la activación de los	

receptores de rianodina en los gránulos neurosecretores en las terminales. 3) inhibición de VGCC tipo R.	
4) liberación de OXT mediante la activación del complejo SNARE.	19
Figura 9. Mecanismo de los OXTR que activan vías posteriores tras la unión del ligando que impulsan la LTP en el cerebro de los mamíferos y cambios de comportamiento..	21
Figura 10. El transportador de OXT es el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE). El RAGE es necesario para la captación de OXT desde la periferia hasta el cerebro. La OXT se une al RAGE, sin señalización celular, y lo transporta al cerebro a través de la barrera hematoencefálica (BHE).	22
Figura 11. Esquema de vías mediadas por CD38 y CD157 relacionadas con el comportamiento social. El esquema muestra los posibles mecanismos moleculares para los aumentos de OXT cerebral. Uno es el lanzamiento de OXT debido a CD38 y CD157. La rotación de OXT puede ser una base del comportamiento social.....	22
Figura 12. Las inyecciones intraperitoneales de Oxt elevan las concentraciones en la sangre y el cerebro de ratones normales (A-B) y knockout para OXT (D-E).....	23
Figura 13. Correlación de las concentraciones de OXT en el hipotálamo con el contacto piel con piel entre madre y cachorro.....	25
Figura 14. Esquema de los cambios en el estado de confianza (State trust), ubicados entre 0 y 1, y la liberación de OXT en saliva (Salivary oxytocin), ubicada también entre 0 y 1, durante un encuentro novedoso (Novelty session) y un encuentro familiar (Familiarity session).	26
Figura 15. El promedio de neuronas inmunorreactivas a c-Fos en el núcleo paraventricular (PVN), núcleo accumbens shell y core (Nacc Shell y Nacc Core) de ratas expuestas a diferentes estímulos: grupo control (CG), novedad ambiental (PN), familiaridad social (SF) y novedad social (SN). Letras indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos.....	27
Figura 16. La administración del antagonista de OTR (OTR-A) en Naac, reduce el comportamiento de búsqueda de novedad social en ratas macho jóvenes.	28
Figura 17. Duración acumulada de la investigación social hacia ratones estímulo masculinos y femeninos desconocidos.	30
Figura 18. Efecto de la separación materna sobre el comportamiento social con estímulos de novedad y familiaridad. Se representan los datos como promedios \pm SEM. ### $p < 0.001$ comparación dentro del grupo con S1, $\Delta p < 0.1$. (S1) rata familiar, (S2) rata extraña, (NMS) sin separación materna, (EM) separación materna.	31
Figura 19. Gráficas de caja para los datos de: (A) Número total de enfoques sociales. (B) Latencia del enfoque social. (C) Tiempo total de interacción social. CG-SN, Grupo Control-Novedad Social; MS-SN, Grupo Separación Materna-Novedad Social.	31

Figura 20. Análisis de inmunohistoquímica. Los gráficos muestran el número medio de células positivas para c-Fos en los diferentes grupos para cada área del cerebro \pm el error estándar. (A) Amígdala (B) Núcleo paraventricular del hipotálamo. (D) Núcleo Accumbens Shell. (E) Núcleo Accumbens Core. CS-NT: Grupo Control Sin Prueba; MS-NT: Grupo de Separación Materna-sin Prueba; CS-SN: Grupo Control- Novedad Social; MS-SN: Grupo Separación Materna-Novedad Social.	32
Tabla 1. Grupos que componen el experimento. Muestra el número de individuos por grupo, la estimulación postparto, la administración y dosis empleada, prueba conductual aplicada y siglas asignadas.	36
Figura 21. Esquema del área de prueba utilizada para los estímulos novedosos.	37
Figura 22. Procedimiento que se llevó a cabo con las ratas del grupo Vh-NSM para aplicar las pruebas de estimulación.	38
Figura 23. Procedimiento que se llevó a cabo con las ratas del grupo Vh-SM para aplicar las pruebas de estimulación.	39
Figura 24. Procedimiento que se llevó a cabo con las ratas del grupo OXT-NSM para aplicar las pruebas de estimulación.	40
Figura 25. Procedimiento que se llevó a cabo con las ratas del grupo OXT-SM para aplicar las pruebas de estimulación.	40
Tabla 2. Etograma de las conductas que se analizaron en la prueba de novedad social.	41
Figura 26. Peso promedio (gramos) que los individuos tuvieron a) del DPN 3 – al 21, muestra un mejor contraste del peso de los primeros 21 DPN b) del DPN 3 – al 53, son los mismos datos que en la figura (a) agregando el día 53. Las gráficas Cuidado materno (NSM). Separación materna (SM). Los datos se presentan como la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).	43
Tabla 3. Tabla de Análisis de Varianza de las variables peso y cuidado (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).	44
Figura 27. Fotografías de las ratas experimentales en el DPN 11: a) cría con separación materna; b) cría sin separación materna.	44
Figura 28. Promedio del número de acercamientos durante los primeros 5 minutos de la prueba de novedad social. Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM) Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).	45

Figura 29. Tiempo promedio en segundos que los animales tardaron en realizar el primer acercamiento en la prueba de novedad social. Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM) Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$). 46

Figura 30. Tiempo promedio de investigación social. Las gráficas muestran la conducta de interacción social de los primeros 5 minutos de la prueba de novedad social. a) el tiempo que invirtieron en la interacción social (segundos), b) el porcentaje del tiempo total (300s) que dedicaron a la interacción social con el estímulo novedoso, de los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM) Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$). 47

Figura 31. Tiempo promedio de interacción social. Las gráficas muestran la conducta de exploración ambiental de los primeros 5 minutos de la prueba de novedad social. a) el tiempo que invirtieron en la exploración ambiental, b) el porcentaje del tiempo total (300s) que dedicaron a exploración ambiental, de los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM) Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p < 0.001$, (**) $p < 0.01$, (*) $p < 0.05$). 48

Figura 32. Tiempo promedio de acicalamiento. La gráfica muestra el tiempo que invirtieron en la conducta de acicalamiento (segundos), en la prueba de novedad social. De los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM) Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p < 0.001$, (**) $p < 0.01$, (*) $p < 0.05$). 49

Figura 33. Tiempo promedio de intento de traspaso. La gráfica muestra el tiempo que invirtieron en la conducta de intentos de traspaso (segundos), en la prueba de novedad social. De los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Separación maternal-Vehículo (Vh-SM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM) Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). Las barras representan las medias \pm el error estándar de la media. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos (***) $p < 0.001$, (**) $p < 0.01$, (*) $p < 0.05$). 50

Figura 34. Conducta de intento de traspaso, a) muestra el comportamiento de agresión (derecha) y sumisión (izquierda) observados en el grupo Separación maternal-Vehículo (Vh-SM). b) muestra el comportamiento de los grupos Cuidado maternal-Vehículo (Vh-NSM), Cuidado maternal-Oxitocina (OXT-NSM) Separación maternal-Oxitocina (OXT-SM). 55

Figura 35. Esquema sagital de las áreas en las que influye la oxitocina, en rojo son las proyecciones de las neuronas parvocelulares oxitocinérgicas del núcleo paraventricular (NPV) hacia la amígdala (AMG), Hipocampo (HIP) y el área tegmental ventral (VTA); en negro las proyecciones de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral VTA hacia el núcleo accumbens (Naac) y la corteza prefrontal (PFC). 58