



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

FACULTAD DE MEDICINA

Licenciatura en Biomedicina

Instituto de Fisiología

Laboratorio de Neurofisiología de la conducta y control motor

# **"Análisis de la conducta materna de la rata *taiep* un mutante con tubulinopatía"**

Tesis para obtener el grado de:

Licenciada en Biomedicina.

Presenta:

Ana Gabriela Reyes Morales.

Director de tesis y asesor metodológico:

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca.

Co-director:

Dra. Ma. del Carmen Cortés Sánchez.



PUEBLA, DICIEMBRE 2020

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis tutores, al Doctor José Ramón Eguibar Cuenca y a la Doctora Ma. Del Carmen Cortés Sánchez, quienes con sus conocimientos me guiaron en este trabajo de investigación, también agradezco que me hayan dado la bienvenida al laboratorio de neurofisiología de la conducta y control motor, donde he aprendido mucho más de lo que esperaba.

Agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por disponer de una gran cantidad de recursos para mi formación profesional, que sin ella no hubiera podido llegar aquí.

También quiero agradecer a la M. en C. Araceli Ugarte por enseñarme con interés y paciencia el manejo apropiado de las ratas madres y sus crías. De igual manera agradezco al MVZ Omar Isidro Maldonado por su trabajo en la cruce y la crianza de los sujetos de experimentación de este trabajo.

Agradezco profundamente el amor y apoyo incondicional de mis padres, Gerardo Julián Reyes Rodríguez y Blanca Noelia Morales Carrillo, los cuales me han ayudado a crecer profesionalmente y como persona, les debo todo lo que soy.

También doy gracias a mis amigos, que han enriquecido mi vida y mente con su experiencia y su amistad, y por apoyarme en los momentos más difíciles. Por último, quiero agradecer a Fernando López Ramírez por darme palabras de apoyo y ternura cuando más las necesitaba.

# ÍNDICE

Agradecimientos.....	2
1. Resumen .....	5
2. Introducción .....	8
3. Antecedentes.....	10
3.1 Antecedentes generales.....	10
3.1.1 La rata <i>taiep</i> un mutante de mielina con una tubulinopatía .....	10
3.2.1 La Conducta parental .....	29
3.2 Antecedentes específicos .....	52
3.2.1 Funciones normales de áreas neurales comprometidas en la rata <i>taiep</i> .....	52
3.2.2 La motivación respecto al desempeño.....	55
3.2.4 Antecedentes de conducta materna en la rata <i>taiep</i> . .....	55
4. Planteamiento del problema.....	56
Hipótesis .....	57
5. Objetivos.....	57
5.1 Objetivo general. ....	57
5.2 Objetivos específicos: .....	58
6. Metodología.....	58
6.1 Materiales .....	58
6.2 Métodos.....	59
6.2.1 Metodología 1 .....	59
6.2.2 Metodología 2.....	61
6.2.3 Análisis de los resultados.....	62
7. Resultados.....	71
7.1 Evaluación de la conducta maternal y sus componentes .....	72
7.1.1 Evaluación de la conducta de acarreo de las crías. ....	77
7.2 Evaluación de las conductas no maternas en los diferentes grupos de madres .....	81
7.3 Evaluación de las variables alométricas .....	85

7.4 Supervivencia de las crías .....	88
7.5 Proceso de Sensibilización de las hembras nulíparas a crías .....	90
7.6 Resumen de los resultados .....	93
8. Discusión .....	94
9. Conclusiones .....	107
Perspectivas .....	108
10. Bibliografía.....	108

## 1. RESUMEN

Los modelos animales ayudan al entendimiento de la fisiopatogenia de las enfermedades que aquejan al humano, a la ampliación del conocimiento mecanístico de los animales y a la búsqueda de nuevas terapias más efectivas (Dawson, Golde & Lagier-Tourenne, 2018).

La rata *taiep* es un modelo animal de tubulinopatía, su mutación es en el gen TUBB4A, y la función de la proteína es mediar la unión lateral entre los heterodímeros de la alfa y beta tubulina (Duncan *et al.*, 2017; Garduño-Robles *et al.*, 2020).

La mutación de la rata *taiep* tiene múltiples efectos a los diferentes niveles de organización, así se afectan directamente los microtúbulos de los oligodendrocitos, estos se acumulan en el citoplasma se organizan de manera anómala en los procesos celulares, impidiendo el transporte intracelular (Couve *et al.*, 1997), lo que produce una hipomielinización, seguido de una desmielinización del sistema nervioso central (SNC) (Lunn, Clayton & Duncan, 1997; Möller *et al.*, 1997). Al mismo tiempo se desarrolla una astrocitosis que acompaña el proceso de desmielinización (Leon-Chavez *et al.*, 2001). La desmielinización en el sistema nervioso central no es homogénea, primero se pierde la mielina de los axones que son recubiertos por oligodendrocitos de tipo I y II (O'Connor *et al.*, 2000), los cuales anatómicamente se ubican y afectan al tracto corticoespinal, al fascículo gracillis, al tallo cerebral y al cerebelo (Foote & Blakemore, 2005b).

Los efectos a nivel individuo son signos progresivos motores que se presentan con la edad, los cuales son: temblor, ataxia, episodios de inmovilidad, epilepsia y parálisis, estos forman el acrónimo que le da nombre a este modelo, *taiep* (Holmgren *et al.*, 1989). El SNC no es el único órgano afectado por la mutación, también los ovarios funcionan de forma irregular lo que provoca una menor fertilidad en el modelo asociado a un perfil hormonal diferente (Munoz-de-la-Torre *et al.*, 2018) y un cambio conductual relacionado a los patrones reproductivos.

La conducta materna es crítica para la supervivencia de los mamíferos, debido a la vulnerabilidad de las crías al nacer (Nelson, 1995). La conducta materna se define como un grupo de respuestas que la hembra despliega antes del nacimiento de las crías, y que se mantienen durante el parto y la lactancia, las cuales ayudan al crecimiento y la sobrevivencia de las mismas (Bridges, 2012).

La experiencia materna tiene un impacto en la calidad de las conductas maternas subsecuentes ya que hembras nulíparas, primíparas y multíparas no se comportan de igual manera ante los estímulos de las crías (Rima *et al.*, 2009). También se ha descrito que las ratas aprenden a ser madres durante la primera etapa post-natal, dicha experiencia influye en el desarrollo de sistemas neurobiológicos involucrados en la regulación de la conducta materna, de tal forma que cuando una hembra llegue a ser madre sepa responder a los estímulos emitidos por las crías (Fleming *et al.*, 2002).

La sensibilización es un paradigma experimental que se usa para correlacionar la importancia de los estímulos que proveen las crías, respecto de las hormonas en la aparición y mantenimiento de la conducta materna (Mayer, Freeman & Rosenblatt, 1979). El tiempo registrado de latencia a sensibilizarse es de 5 a 6 días de exposición a crías (Rosenblatt, 1967).

La motivación y el desempeño maternos son modulados por vías dopaminérgicas (Frank & Fossella, 2011), y tienen efectos intergeneracionales en el estado fisiológico, bioquímico y conductual de la progenie (Melo, 2015).

Diferentes áreas motoras se encargan de generar los patrones motores de las conductas maternas, como los ganglios basales que se encargan de activar los movimientos voluntarios; el cerebelo encargado de la coordinación y la progresión temporal de los movimientos; y los tractos cortico-espinales que se encargan de generar los patrones de movimiento (Kalueff *et al.*, 2016). Estas tres zonas están afectadas de diferentes formas en la rata *taiep*.

La conducta es el fin último del sistema nervioso, y un modelo animal como es la rata *taiep*, es relevante analizar su conducta, en especial su conducta materna, debido a la influencia que tiene para la supervivencia de las crías, el desarrollo de sistemas fisiológicos y conductas sociales de la siguiente generación.

Los resultados mostraron cómo es el ambiente de crianza generado por las madres *taiep*. Se espera que los resultados beneficien a todos los investigadores que trabajan con la rata *taiep*, para incluir la influencia del cuidado materno a lo largo de las primeras etapas del desarrollo postnatal de la rata *taiep*. Los resultados también pueden aplicarse en medicina traslacional.

La hipótesis de este trabajo fue que las alteraciones de mielina en la rata *taiep* afectan el despliegue motor de las conductas maternas, pero no su motivación, mientras que el objetivo específico fue describir los diferentes componentes de la conducta materna de la rata *taiep*, y compararla con la rata Sprague-Dawley (SD).

En este trabajo se analizó el despliegue maternal de la rata *taiep* durante el periodo de la lactancia, mediante el análisis detallado de las conductas con diferentes experiencias maternas, para determinar la calidad de su cuidado materno y el ambiente en el que crecen las crías *taiep*. Mediante un estudio observacional se midieron las conductas maternas durante los días 1, 3, 5, 7 y 9 postnatales en dos sesiones separadas que fueron videograbadas, una de 15 minutos donde no se manipuló a la hembra y otra de 5 minutos donde se esparcieron a las crías para medir la conducta de acarreo. Se midieron cuatro grupos de ratas, las cuales fueron *taiep* primíparas, SD primíparas, *taiep* bíparas y SD bíparas. Estos grupos fueron analizados en un diseño de dos factores: la experiencia materna y el control-mutación. De igual manera se analizaron las latencias de sensibilización bajo un protocolo de larga exposición, el cual se compuso de 24 horas de exposición de 3 crías por 10 días a hembras nulíparas *taiep* y SD. Ambos grupos fueron comparados como muestras pareadas.

Se obtuvieron resultados significativos en la edad de evaluación de las madres bíparas, en el amamantamiento en posición de alta xifosis, en la proporción dentro sobre fuera del nido, en el tiempo de acarreo de cada cría, en el tiempo de acarreo

de la camada completa, en la calidad de acarreos, en el peso de las madres y en el peso de las crías.

Los grupos de ratas no presentaron diferencias significativas en las variables de amamantamiento en posición de baja xifosis, de lamido corporal, de lamido anogenital, de la calidad del nido, de la reconstrucción del nido, de la latencia al primer acarreo, de alimentación, de la exploración de la caja, de la proporción de frecuencias maternas, y en las no maternas, así como en la supervivencia.

Las conclusiones de este trabajo son que el proceso neurodegenerativo de la rata *taiep* no interrumpen la aparición, ni el mantenimiento de la CM durante su periodo fértil, pero sí en el desempeño de las actividades motoras finas de la CM. También se concluyó que las crías *taiep* crecen desnutridas.

Referente al protocolo de sensibilización se obtuvo que las ratas *taiep* pasan más tiempo en contacto con las crías los días de evaluación 2, 4, 8, 9, y 10. También se obtuvo tiempos similares de sensibilización, por lo que se concluye que las ratas *taiep* nulíparas adultas tienen más interés por las crías y que se sensibilizan igual que las ratas Sprague-Dawley.

## 2. INTRODUCCIÓN

Un modelo animal tiene como característica primordial que se asemeje a una variable fisiológica o conductual humana, basado en una característica natural, de crianza o experimental inducida en dicho animal, con el propósito de generar conocimiento que pueda extrapolarse al humano (Sjoberg, 2017), fundamento de la medicina traslacional.

Willner en 1986 estableció que el criterio para que un modelo animal sea válido debe basarse en su validez de fase, de construcción y de predicción, lo que significa que debe tener los mismos síntomas que los humanos muestren (validez de fase), que las mediciones experimentales puedan ser interpretadas de manera clara (validez de construcción), y que se puedan realizar predicciones hacia la población humana

(validez de predicción) (Willner, 1986). Tricklebank y Gardner en el 2012 proponen que también debe existir validez interna, externa, convergente, mecánica y discriminativa, aunque apuntan a que ningún modelo animal puede cumplir todos los criterios de validez (Tricklebank & Garner, 2012).

Los modelos animales son analogías por sí mismos, si se prueba la similitud entre los animales y los humanos en la misma área a la que se comparan entonces el argumento es fuerte, sin embargo los investigadores son susceptibles a la falacia conocida como falsa analogía, donde las inferencias basadas en presupuestos de similitud entre animales y humanos pueden llevar a una conclusión incorrecta cuando se comparan aspectos que no se ha comprobado la similitud entre ambos grupos (Sjoberg, 2017).

Referente al campo de la neurodegeneración, Dawson y sus colaboradores en su revisión del 2018 apuntan que a pesar de la expansión de los modelos animales de enfermedades neurodegenerativas; estos modelos están limitados en términos de maduración y complejidad de los circuitos neuronales, de las células gliales, así como de la ausencia de los componentes vasculares e inmunológicos. Además los autores apuntan a que la corta vida de los modelos animales no primates contribuyen a un desarrollo incompleto de las patologías neurodegenerativas relacionadas a la edad.

A pesar de que ningún modelo animal fenocopia totalmente a los padecimientos humanos, los descubrimientos en modelos animales han llevado a un mayor entendimiento de los mecanismos moleculares y celulares que llevan a la disfunción de las células del sistema nervioso y a su degeneración (Dawson, Golde & Lagier-Tourenne, 2018). Estos mismos autores también mencionan que las ratas proveen mejores modelos de las tareas conductuales con respecto a otros modelos animales no primates, ellos afirman que utilizar a la rata permite conocer el impacto conductual de la neurodegeneración.

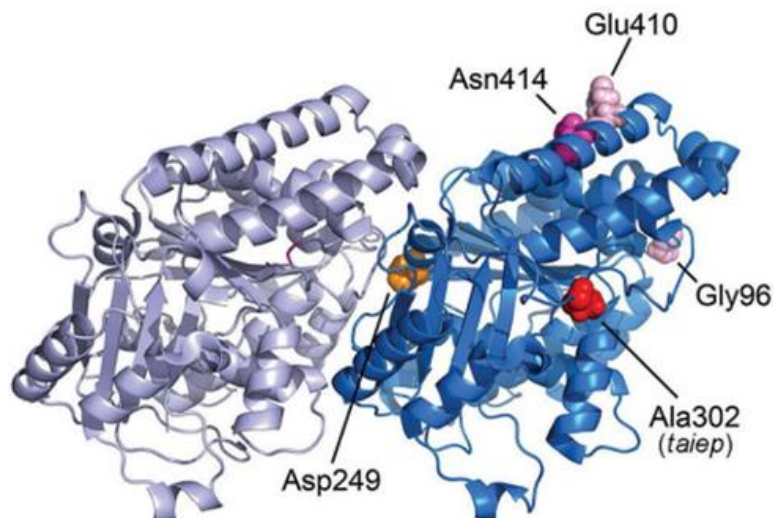
### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 ANTECEDENTES GENERALES

##### 3.1.1 LA RATA *TAIEP* UN MUTANTE DE MIELINA CON UNA TUBULINOPATÍA

###### 3.1.1.1 LA GENÉTICA DE LA RATA *TAIEP*

La rata *taiep* es un mutante con una tubulinopatía, ya que el gen *TUBB4A* del cromosoma 9 tiene una mutación puntual de pAla302Thr, se cambia GCG que codifica para el aminoácido alanina por ACG que codifica para treonina. La mutación de Ala302 se localiza en un dominio cuya función es mediar la unión lateral entre los heterodímeros de la alfa y la beta tubulina (Véase Figura 1) (Duncan *et al.*, 2017; Garduño-Robles *et al.*, 2020).



**Figura 1. Ubicación del aminoácido mutado en la rata *taiep*.** Ala302 hace referencia a la mutación en la rata *taiep*, Asp249 la mutación en pacientes con hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo. Asn414, Glu410 y Gly96 son mutaciones en diferentes pacientes con hipomielinización. Tomado de Duncan, 2017.

Se ha descrito que las mutaciones en genes puntuales producen severas dismielinizaciones (Krsulovic, Couve & Roncagliolo, 1999), como en la enfermedad Pelizaeuz-Merzbacher, por eso la rata *taiep* también se considera como un modelo genético de enfermedad desmielinizante, adicionalmente, las tubulinopatías causan malformaciones y/o degeneraciones de las diferentes células del sistema nervioso central (Curiel *et al.*, 2017).

El gen *Tubb4a* se expresa más en los oligodendrocitos en comparación con las neuronas, los astrocitos y la microglia (Zhang *et al.*, 2014), en consecuencia, los oligodendrocitos son los que presentan las consecuencias de la mutación. Los genes Sox10 y Olig2 regulan la expresión de *Tubb4a* al unirse a su promotor de *Tubb4a*, estos factores de transcripción son específicos de los oligodendrocitos (Duncan *et al.*, 2017).

---

### 3.1.1.2 DESORGANIZACIÓN EN LOS MICROTÚBULOS DE LA RATA *TAIEP*.

Los microtúbulos (MT) se componen de las unidades alfa y beta tubulina, y son esenciales para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), participan en la migración neuronal y en el transporte axonal, por lo que las mutaciones en la familia de genes de la tubulina están asociadas a malformaciones del SNC y de la materia blanca (Romaniello *et al.*, 2018). Los MT, además juegan un papel importante en la coordinación de las proteínas de la mielina, se encargan del transporte del ácido-ribo-nucleico mensajero (ARNm) y del tráfico intracelular de los componentes de membrana (Kalwy & Smith, 1994).

Existen tres subpoblaciones de MT que se dividen según su depolimerización y su cinética. Los MT lábiles de rápida disociación se encuentran en los procesos finos y en sus ramificaciones. Los MT relativamente estables se encuentran en los procesos principales de la célula, estos ayudan a mantener la polarización morfológica en los oligodendrocitos y sirven para el transporte de macromoléculas y organelos, mientras que los MT muy estables se localizan en el cuerpo celular (Lunn, Baas & Duncan, 1997). En la rata *taiep* los MT lábiles casi no se observan y los relativamente estables están disminuídos (Song *et al.*, 2001), esto a pesar de

que en la rata *taiep* los MT y la tubulina ocupan el doble de porcentaje del citoplasma que las ratas control (Duncan *et al.*, 1992).

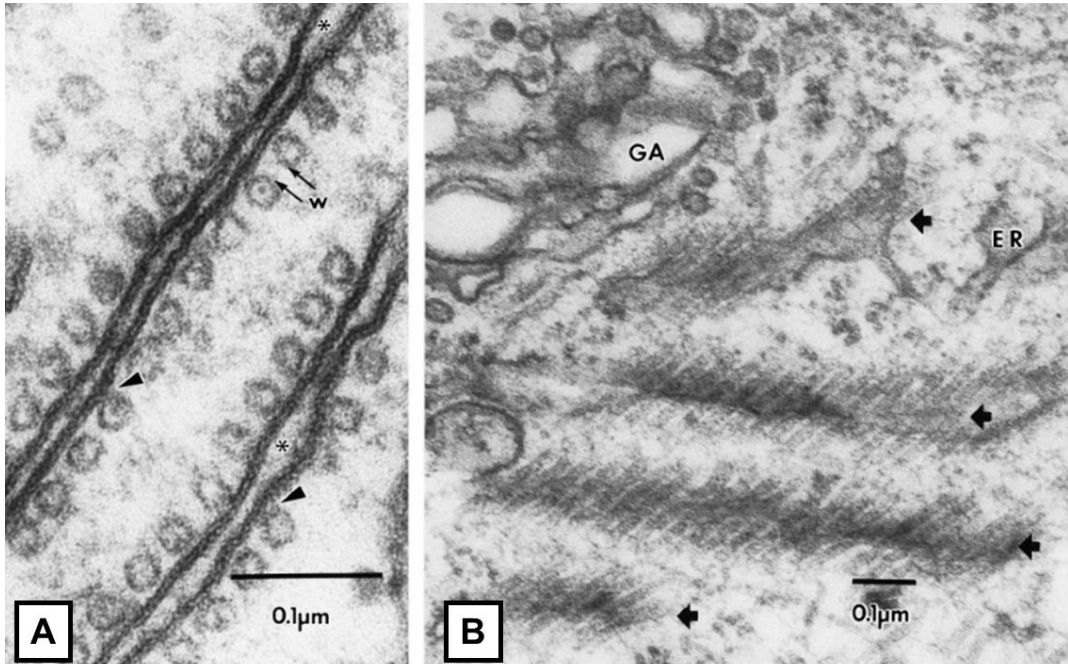
El transporte celular en los MT de ratas normales se puede inhibir usando bloqueadores de la polimerización, como lo es el nocodazol, o un estabilizador de MT, antimitótico como lo es el taxol (Song *et al.*, 2003). En la rata *taiep* la administración de taxol inhibe el transporte de ARNm, afecta los MT de los oligodendrocitos y de las células de Schwann, se forma una gran densidad de MT y el transporte no se presenta (Duncan *et al.*, 1992). Mientras que la administración de nocodazol en la rata *taiep* mejora el tráfico de gránulos con ARNm, al disminuir la densidad de MT, esto indica que el mal transporte de ARNm es debido a una mayor densidad de MT que tiene la rata *taiep* respecto a las ratas control (Song *et al.*, 2003).

Los gránulos en las ratas *taiep* se encuentran restringidos a la zona del pericarion y procesos proximales, al mismo tiempo la cantidad de gránulos con ARNm en los procesos más distales solo es de un 14% de lo normal en los procesos de 4ª generación. Esto se debe a que el 98% de los gránulos de las ratas *taiep* muestran movimiento en reversa lo que contrasta con las ratas control que muestran solo el 38% de movimientos en reversa, además los gránulos de las ratas *taiep* muestran una mayor frecuencia de pausa, dando por resultado una translocación más lenta hacia la periferia (Song *et al.*, 2003). La velocidad de transporte de los gránulos en las ratas *taiep* se corrige y es similar a la de los controles cuando se inhibe el transporte retrógrado realizado por la dineína, y cuando se inhibe el transporte anterógrado realizado por la kinesina tanto ratas *taiep* como en ratas control disminuyen su transporte de gránulos a la periferia, lo que sugiere que el aumento de MT en la rata *taiep* afecta más a la actividad de la kinesina que a la de la dineína. Se podría apuntar que la kinesina es la que provoca el retraso del transporte anterógrado, sin embargo la kinesina se encuentra normal en ratas *taiep*, por lo que el mal transporte no es debido a la kinesina (Song *et al.*, 2003). Los mismos autores apuntan a que el aumento de la proteína asociada a MT 1b (MAP1b) y la tau en los oligodendrocitos de las ratas *taiep* afecta el movimiento de las kinesinas, en especial la proteína tau, el aumento de ambas proteínas es consecuencia y no causa, porque

aumentan sus niveles después del incremento de tubulina y no antes (Song *et al.*, 2003).

La mutación de la rata *taiep* también afecta la organización de los MT, porque se ha descrito que en las porciones más distales de los MT existe una distribución al 50% de las terminaciones positivas y negativas, cuando en los MT normales las positivas son las predominantes (Lunn, Baas & Duncan, 1997), otro efecto en la organización de los MT de las *taiep* es que del 17 al 47% de los MT en los oligodendrocitos presentan una orientación contra las manecillas del reloj versus el 8% en controles (Song *et al.*, 1999).

Los MT de las ratas *taiep* se encuentran en contacto con el retículo endoplásmico (RE), el cual aparece sin ribosomas en imágenes de microscopía electrónica, estas uniones, llamadas complejos MT-RE (Véase Figura 2), son más prominentes al día 21 postnatal en adelante, también la luz del RE se encuentra reducida (Couve *et al.*, 1997). Estos complejos MT-RE empiezan cerca del núcleo de los oligodendrocitos en las ratas *taiep* y luego se van formando cada vez más de estos complejos en la periferia (Couve *et al.*, 1997). Cuando se usa el taxol en ratas normales, los MT se asocian con el RE y con el aparato de Golgi (Duncan *et al.*, 1992), simulando lo que sucede en la rata *taiep*. La terminación negativa de los MT está asociada al aparato de Golgi sugiriendo un rol citoplasmático de la dineína en su translocación y por tanto buen procesamiento de proteínas celulares (Kreis, 1990), por tanto en la rata *taiep* el procesamiento de proteínas está ralentizado, lo que dificulta el mantenimiento de la mielina.



**Figura 2. Complejos RE-MT en la rata *taiep*.** **A)** Las flechas señalan las uniones de los MT con el RE, y los asteriscos el lumen del RE. **B)** Se muestra el exceso de MT y su unión con el aparato de Golgi, las flechas señalan las uniones del RE y los MT. GA- aparato de Golgi, ER- retículo endoplásmico. Modificado de Couve, 1997.

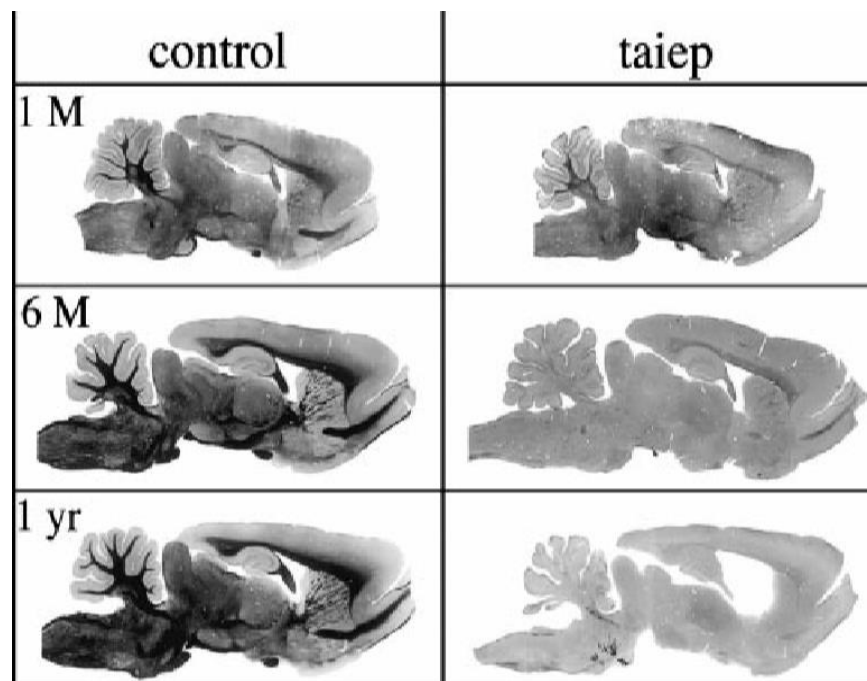
### 3.1.1.3 HIPOMIELINIZACIÓN Y DESMIELINIZACIÓN EN LA RATA *TAIEP*.

La mielina es una estructura multilamelar, rica en lípidos que rodea la mayoría de los axones del sistema nervioso y se forma a partir de envolturas sucesivas sobre los axones (Eguibar *et al.*, 2019). Las dos proteínas más abundantes de la vaina de mielina son la proteína proteolipídica (PLP) y la proteína básica de la mielina (MBP), ambas se encuentran compactadas y ayudan a mantener su integridad. La función particular de la PLP es la compactación de la mielina del SNC debido a su característica adhesiva (Boison *et al.*, 1995). Otras proteínas de la mielina incluyen: la enzima 2,3,ciclo, nucleótido,3-fosfodiesterasa (CNP), la glicoproteína asociada a la mielina (MAG), la proteína básica oligodendrocítica asociada a la mielina (MOBP) y la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) (Quarles, Macklin & Morell, 2006). La MAG se concentra en la membrana periaxonal donde media interacciones entre los oligodendrocitos y los axones (Eguibar *et al.*, 2019). La MOBP juega un rol en la formación radial de la vaina de mielina y se encuentra en la mielina

compactada. La CNP solo se encuentra en mielina no compactada y tal vez es parte de un mayor complejo que permite la expansión de la membrana y la migración de la membrana oligodendrocítica sobre el axón. Finalmente la MOG se ha localizado en la superficie externa de los oligodendrocitos donde tal vez sirva para transmitir señales desde el ambiente externo (Salzer & Zalc, 2016).

Las enfermedades de la mielina forman el 5% de todas las enfermedades del SNC (Eguibar, 2019). También se ha reportado que muchas de las mutaciones de la mielina se transmiten de manera autosómica recesiva (Griffiths, 1996).

La desmielinización es definida como la pérdida y destrucción de la mielina existente, y las ratas *taiep* la presentan ya que se ha descrito que en todas las edades se encuentran diferencias significativas en la materia blanca entre ratas SD y ratas *taiep* (Véase Figura 3), respecto a la materia gris no hay diferencias entre los dos grupos de ratas a ninguna edad (Duncan et al., 1992).



**Figura 3. Hipomielinización y desmielinización de la rata *taiep*.** Fotomicrografía de campo luminoso de cortes sagitales de cerebros de ratas SD y *taiep*. El cerebelo, el cuerpo calloso y el fornix de las ratas *taiep* tienen notablemente menos mielina que las ratas control. Tomado de O'connor, 2000.

La disminución de la mielina en la rata *taiep* es dramática, el campo total de mielina a los 4 meses de edad está reducido a la mitad en comparación con ellas mismas a los 2 meses de edad (Duncan *et al.*, 1992). En un estudio más específico de las proteínas de la mielina en la rata *taiep* muestran que para los 4 meses de edad la MBP, la PLP, la CNP y la MAG estuvieron presentes, pero significativamente disminuidas (Möller *et al.*, 1997). En general la MAG siempre tiene menores niveles que las otras tres proteínas estructurales de la mielina. En la médula espinal la mielina a las dos semanas de edad tiene un 96% de los niveles normales, pero a los 6 meses de edad esta se estabiliza en alrededor de un 25%. Ya en los hemisferios cerebrales la mielina empieza con un 74% y disminuye hasta alcanzar un nivel estable de un 15% a los 9 meses (Möller *et al.*, 1997). Los mismos autores reportan que la MAG y la PLP se transportan a través de vesículas diferentes, por lo que el transporte de la MAG es diferente al de la PLP y el problema de transporte los debería afectar de manera diferente. Del mismo modo la PLP se encuentra disminuida en el cerebelo de la rata *taiep* (Wilkins *et al.*, 2010).

A cortas edades en la rata *taiep* el peso molecular de la MAG se encuentra aumentado (Möller *et al.*, 1997). Respecto a otras proteínas de la mielina, los altos pesos moleculares de la PLP y de la MBP en comparación con los controles, se encuentran en varios mutantes hipomielinizados y probablemente refleja la inmadurez de la mielina (Quarles, Macklin & Morell, 2006).

Existen dos mecanismos por los cuales las proteínas de la mielina son procesadas para su translocación a través de la red de MT. El primer mecanismo se trata del empaquetamiento de proteínas como la MAG y la PLP dentro de vesículas a través del RE y hacia el complejo de Golgi para exportarlas a varios dominios en la vaina de mielina; un segundo tipo de mecanismo está asociado a la MBP y a la MOBP, este es un transporte anterógrado de ARNm a través de los MT a destinos cercanos a la mielina donde serán traducidos e insertados a la membrana celular de los oligodendrocitos (Colman *et al.*, 1982).

La MAG se acumula por mal transporte en el pericarion de los oligodendrocitos. Los niveles de ARNm de MBP y MOBP están significativamente reducidos en el SNC

de las ratas *taiep* mientras que la PLP y la MAG permanecen con niveles similares al de los controles. Con respecto a la CNP su transporte no depende de los MT, aunque efectos secundarios a la alteración en los MT explica la reducción de esta proteína en la mielina de las ratas *taiep* (O'Connor et al., 2000).

Los oligodendrocitos de la rata *taiep* en cultivo han mostrado que con la administración de nocodazol se recuperan los niveles normales de PLP, el nocodazol o la colchicina compromete el transporte de ARNm de MBP y la falla de la inserción de la PLP a la membrana (Song et al., 1999).

---

#### 3.1.1.4 LAS ANORMALIDADES EN LAS PROTEÍNAS DE LA INFLAMACIÓN DE LA RATA *TAIEP*.

Desde los 15 días postnatales (dpn) las ratas *taiep* ya presentan proteína glial fibrilar ácida (GFAP, de sus siglas en inglés), indicador de procesos inflamatorios. La primera área en presentar inflamación de forma estadísticamente significativa es el tallo cerebral en los 15 dpn. Ya para el mes de edad esta diferencia se encuentra en otras dos áreas más, el cerebelo y la corteza cerebral (Leon-Chavez et al., 2001). Cuando las *taiep* cumplen 3 meses esta diferencia se mantiene en las áreas antes mencionadas. A la edad de 6 meses el tallo cerebral, el cerebelo, la corteza cerebral y el diencefalo muestran diferencias significativas en sus niveles de GFAP en comparación con ratas control, por lo que los procesos inflamatorios en las ratas *taiep* van aumentando con la edad (Leon-Chavez et al., 2001). Estos autores han reportado que la rata *taiep* ante la estimulación por las inyección sistémica de lipopolisacárido (LPS) o de interferón gama (IFNgama), se acumulan más nitritos, un indicador de niveles elevados de óxido nítrico (ON), en la glia del cerebelo. El aumento de ON en la rata *taiep* es de un 478% ante la presencia del LPS y en ratas control el aumento es de tan solo 287%. También se describió el efecto inhibitorio del factor de crecimiento tumoral beta 1 (TGFbeta1, porsus siglas en inglés), que reduce las cantidades de ON inhibiendo a la oxido-nítrico-sintasa inducible (iNOs, de sus siglas en inglés). De igual manera el LPS y el IFN-gama activan mayores

cantidades de iNOs en las células gliales de las ratas *taiep* que en las ratas normales (León-Chávez et al., 2003).

En la rata *taiep* se encuentran aumentadas todas las isoformas de las enzimas óxido-nítrico-sintasas (ONs), la neuronal, la epitelial y la inducible, En mayor proporción en el cerebelo (Leon-Chavez et al., 2006). En el mismo estudio se reportó que existe un aumento significativo del ARNm de las tres isoformas de ONs en las ratas *taiep*. También el aumento en las enzimas nONS y iONS se ha correlacionado con el daño a los oligodendrocitos (Kwak et al., 2005). Se ha descrito que en las células de Purkinje, en las neuronas magnocelulares y en los oligodendrocitos, muestran inmuno-reactividad a la caspasa 3, y el ON juegan un papel importante en la desmielinización en la rata *taiep* (Soto-Rodríguez et al., 2012). De tal forma que la desmielinización en la rata *taiep* parece tener un aspecto neuroinflamatorio concomitante.

El proceso inflamatorio en las ratas *taiep* también se ha evaluado a través de los niveles de citocinas, tanto citocinas proinflamatorias como antiinflamatorias y sus receptores están reguladas en un patrón diferente al de ratas control, los cambios se describieron en el tallo cerebral (Soto-Rodriguez et al., 2015). El ambiente inflamatorio no es un factor que induce la acumulación de MT en los oligodendrocitos, porque se observa *in vitro* sin moléculas inflamatorias (Song et al., 1999).

---

### 3.1.1.5 REORGANIZACIÓN EN LA MEMBRANA CELULAR DE LA RATA *TAIEP*.

La desmielinización e hipomielinización en la rata *taiep* provoca una reorganización en las proteínas de membrana de los axones, por ejemplo, existe un incremento en la densidad de los canales de sodio, especialmente en las células de Purkinje del cerebelo en ratas *taiep* de un año (Black, 1999). De igual manera el patrón de receptores metabotrópicos de glutamato tipo 2 y 3 (mGluR2/3, de sus siglas en inglés) está totalmente disperso, se observa en todo el hipocampo, cuando en las ratas normales el mGluR2/3 se encuentra muy segregado en las zonas terminales

de las vías mayores del hipocampo (Bonansco *et al.*, 2002). La mayor densidad de receptor se localiza en la región CA1 del hipocampo, preferentemente en el neuropilo del estriado *lacunosum* molecular, mientras que en la región CA3 en el neuropilo de la fibras musgosas de la zona terminal del estrato *lucidum* y del giro dentado, las ratas *taiep* también tienen menos receptores metabotrópicos de glutamato tipo 5 (mGluR5/, de sus siglas en inglés) en las células piramidales, respecto al patrón de receptores metabotrópicos de glutamato tipo 1 (mGluR1, de sus siglas en inglés) que fue similar en las ratas controles y en las *taiep* (Bonansco *et al.*, 2002). Todo lo anterior indica que existe un patrón de activación diferente del hipocampo en las ratas *taiep* que las ratas control.

---

### 3.1.1. 6 PERFIL HORMONAL DE LA RATA *TAIEP*.

Los niveles de hormonas sexuales, mediadoras de las conductas reproductivas, en las ratas *taiep* difieren al de las controles SD, ya que presentan mayores niveles de testosterona en la etapa juvenil, y en la etapa adulta el estradiol está disminuido a la mitad de lo que muestran las SD, mientras que los niveles de progesterona son del doble (Munoz-de-la-Torre *et al.*, 2018).

---

### 3.1.1.7 ALTERACIONES CELULARES EN LA RATA *TAIEP*.

#### **Oligodendrocitos**

La mayoría de la mielinización en roedores ocurre a las 2 semanas postnatales, durante este periodo, los oligodendrocitos deben producir 105 mil proteínas para la mielina por día que deben ser insertadas a un área de 5,000  $\mu\text{m}^2$  de nueva membrana que se forma a diario (Pfeiffer, Warrington&Bansal, 1993), esto para suplementar la expansión de las vainas de mielina. Para coordinar ese resultado metabólico los oligodendrocitos tienen que mantener un intrincado transporte intracelular. Otra característica de los oligodendrocitos es que pueden elaborar procesos de 30-40 $\mu\text{m}$  de largo y mielinizar simultáneamente hasta 60 internodos (Butt, Ibrahim & Berry, 1998).

Los oligodendrocitos se originan en la médula espinal ventral o en el telencéfalo ventral, en células precursoras gliales, estas se diferencian en dos, en oligodendrocitos y en astrocitos (Eguibar et al, 2019). Los oligodendrocitos maduros se pueden dividir en 4 tipos, los oligodendrocitos tipo I y II que mielinizan múltiples axones de pequeño calibre, mientras que los oligodendrocitos de tipo III mielinizan pocos axones de gran calibre, y los tipo IV mielinizan un solo internodo en axones de gran calibre (Butt et al., 1995). Los oligodendrocitos que cubren axones de alto calibre tienen menos proyecciones que aquellos que cubren axones de menor calibre (Remahl & Hildebrand, 1990). También se ha descrito que formar la cubierta de mielina de un internodo de un axón de alto calibre toma mayor cantidad de mielina que forma hasta 60 internodos (Blakemore, 1982). Además los oligodendrocitos tipo I y II son más vulnerables a los defectos en los MT, porque tienen que llevar cargas a mayores distancias entre espacios más angostos que los tipo III y IV (O'Connor et al., 2000).

Estudios realizados en la rata *taiep* revelan que los oligodendrocitos son del doble de tamaño que las ratas control (Song et al., 1999). Los oligodendrocitos en el fascículo gracilis y en el nervio óptico de las ratas *taiep* a los 4-6 meses de edad muestran un citoplasma más oscuro en estudios de microscopía electrónica, el citoplasma se encuentra lleno de MT (Duncan et al., 1992). A los 4 meses de edad pocos oligodendrocitos mantienen la configuración normal de los MT en las columnas ventrales, en el nervio óptico y en el tracto corticoespinal, de modo que el mayor daño por la acumulación de MT se observa en los oligodendrocitos maduros (Lunn, Clayton & Duncan, 1997).

Estudios *in vivo* en la rata *taiep* describen que todos los tipos de oligodendrocitos son afectados por la mutación en mayor o menor medida, los tipo I y II no pueden formar mielina, mientras que los tipo III y IV forman mielina no compacta, por lo que la mielina se encuentra en parches (Song et al., 2001). En el mismo estudio se reportó que no hay diferencia en la distribución de los axones en el velo anterior del cerebelo.

Se ha descrito que el problema en la remielinización debe estar relacionado a la destrucción de las células precursoras de los oligodendrocitos (OPC, por sus siglas en inglés) ya que experimentalmente episodios repetidos de desmielinización no impiden la remielinización, de hecho se ha reportado que las OPC pueden regenerar indefinidamente (Penderis, Shields & Franklin, 2003). La rata *taiep* va perdiendo la mielina y no se recupera, sin embargo no se puede adjudicar este suceso a la falta de OPC (Foote & Blakemore, 2005a, 2005b). Y sí a la inflamación crónica que previene el proceso de remielinización, debido a que deja incompetentes las OPC (Foote & Blakemore, 2005a).

En la rata *taiep* los astrocitos están activos y los axones se encuentran crónicamente desmielinizados (Leon-Chavez et al., 2001), esto último puede tener un efecto sobre las OPC, ya que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) determina la disponibilidad y el número de OPC (Woodruff et al., 2004), y se conoce que son los astrocitos la fuente de PDGF (Eddleston & Mucke, 1993). Por lo que el ambiente astrocítico no representa una barrera para la repoblación de OPC en el tejido lesionado, aunque *in vitro* si tienen un efecto inhibitorio en la migración de los OPC (Fok-Seang et al., 1995).

En muchos desórdenes de mielina se presenta astrogliosis (Eddleston & Mucke, 1993). Los astrocitos participan en la remoción de mielina de las áreas afectadas del SNC, mientras que los procesos citoplásmicos de los astrocitos rellenan el espacio de la lesión (Krsulovic, Couve & Roncagliolo, 1999). Además en las ratas *taiep* hay un aumento en los astrocitos perivasculares y citoplásmicos en la capa granular del cerebelo (Leon-Chavez et al., 2006).

## **Neuronas**

A partir de los tres meses de edad se encuentra una disminución progresiva del número total de axones en el nervio óptico, la patología axonal y su degeneración se presenta después de padecer desmielinización crónica, y solo los axones de menor calibre son los afectados (Song et al., 2001).

---

### 3.1.1.8 EFECTOS GENERALES EN EL SNC DE LA RATA *TAIEP*.

Los cambios celulares en la rata *taiep* tiene efectos generales en el SNC, por ejemplo, si se le administra pilocarpina, un agonista muscarínico usado para inducir crisis epilépticas tónico-clónicas, produce en la rata *taiep* un incremento de la descarga cortical que persiste por 24 horas con patrones asociados a la disminución de la duración y frecuencia de las crisis de ausencia. De modo que las ratas *taiep*, logran resistir más los efectos de la pilocarpina respecto a SD las cuales fallecen 9 horas después de la administración de este agonista colinérgico muscarínico (Eguibar & Cortés, 2010).

Respecto a la evolución de la desmielinización en el SNC, causa que el cerebelo de las ratas *taiep* pese 209g, menos que las control, con 268 g (Riboni & Luna, 1993).

Otro cambio en el cerebelo y el tallo cerebral es que a partir del 3<sup>er</sup> mes de vida las ratas *taiep* presentan mayores concentraciones de ON que en ratas control (Soto-Rodríguez et al., 2012) que correlaciona con la desmielinización en el SNC de la rata *taiep* (Eguibar et al., 2014).

#### **Vías sensitivas**

Durante el desarrollo del individuo las ondas de los potenciales monoclonales por un click aumentan en amplitud y disminuyen en sus latencias absolutas y los intervalos entre los picos (Roncagliolo, Benítez & Eguibar, 2000). Estas características revelan el desarrollo de la sincronía en la descarga de las fibras que lo componen y un aumento en la velocidad de conducción debido a la mielinización de la vía auditiva. Cuando se estudiaron estas respuestas auditivas en ratas *taiep* contra las ratas control no se reportaron diferencias en la latencia al umbral auditorio, pero sí respecto a la latencia de las otras tres ondas siendo la rata *taiep* la que mayor latencia presenta en todas las edades, lo que significa que la desmielinización afecta la sincronización y la velocidad de conducción en la porción central de la señal y no en la sección sensitiva (Roncagliolo, Benítez & Eguibar, 2000).

Se ha reportado que la conducción del nervio óptico en la rata *taiep* alcanza su pico máximo a los 30 dpn y tiene apenas un 30% de velocidad de conducción a

comparación con una rata control. Conforme envejece la rata *taiep* disminuye la velocidad de conducción, mientras que la de las ratas control continua en aumento (Roncagliolo et al., 2006). De igual manera las neuronas de la retina de las ratas *taiep* responden de manera similar ante intensidades crecientes de luz que las neuronas de la retina de las ratas control, sin embargo las ratas *taiep* muestran gran variabilidad en la respuesta al estímulo luminoso (Chávez et al., 2003). Asimismo se han entrenado a ratas *taiep* para ser recompensadas al reconocer estímulos fóticos. Tanto las ratas *taiep* como las ratas control responden de manera similar a las diferentes intensidades de luz, cuando se presenta poca luz ambos grupos cometen la misma tasa de errores y al incrementar la intensidad de luz ambos grupos responden, en este mismo paradigma las ratas *taiep* aprenden de manera normal el condicionamiento. Por lo que se ha concluido que la menor conducción del nervio óptico no afecta el umbral de la visión en la rata *taiep* (Bloom et al., 2013). Estos estudios apuntan a que la desincronización neuronal en la rata *taiep* no afecta el resultado conductual.

### **Médula espinal**

En la médula espinal de la rata *taiep* la diferencia de los niveles de mielina es más pronunciada especialmente en la zona dorsal, en el fascículo gracilis y en el tracto cortico-espinal, en comparación con el tracto lateral (Foote & Blakemore, 2005b). En los tractos corticoespinal y fascículo gracilis se encuentran axones de poco calibre e hipomielinización, estas vías se mielinizan postnatalmente y completan este proceso al mes de vida, ya a los 6-9 meses de edad los axones del fascículo gracilis y el tracto cortico-espinal se vuelven predominantemente amielínicos, finalmente a los 9-12 meses se observa una pérdida casi total de la mielina (Lunn, Clayton & Duncan, 1997). También se ha descrito que en el tracto corticoespinal y en el fascículo gracilis la mielina no madura a pesar de la abundante presencia de oligodendrocitos (Duncan et al., 1992).

El desarrollo de la mielina en el tracto corticoespinal como en el nervio óptico es normal en la *taiep* en los días 1, 10 y 20 postnatales comparado con las SD. Sin embargo, ya se encuentran las redes de microtúbulos en los oligodendrocitos desde

el día 1 postnatal en la zona de las columnas centrales y en los oligodendrocitos afectados aumentan cuando se analizan a los días 7 y 10 postnatales en la misma zona, pero no en otras áreas como los nervios ópticos o el tracto corticoespinal durante el mismo periodo de edad. La vulnerabilidad del tracto cortico-espinal se debe a que el proceso de mielinización ocurre después que en otros tractos largos de la médula espinal (Schwab & Schnell, 1989), como las columnas ventrales que se mielinizan *in utero* y por tanto están menos afectadas en el mutante (Lunn, Clayton & Duncan, 1997).

Otra diferencia importante entre ratas *taiep* y las ratas SD es que en el tracto corticoespinal el diámetro de los axones es de menor grosor en la *taiep* desde el primer mes de vida. En el nervio óptico, en el tracto corticoespinal y en las columnas ventrales el grosor de las vainas de mielina en la *taiep* es menor que en las ratas control mientras que la proporción “g” (diámetro del axón/diámetro del axón + la mielina) siempre es mayor en las ratas *taiep* (Lunn, Clayton & Duncan, 1997).

En la médula espinal el reflejo monosináptico madura en función de la edad, se ha observado que disminuye su latencia y umbral a los pulsos pareados, lo que manifiesta que se refuerza la sinapsis entre las fibras sensitivas I, II, III, IV y las motoneuronas alfa, de manera opuesta los reflejos monosinápticos en la rata *taiep* no maduran, ya que muestran el mismo perfil a edades mayores (Bonansco, Fuenzalida & Roncagliolo, 2004). El mismo grupo de investigación ha descrito que las motoneuronas de las ratas *taiep* se pueden dividir en dos, las que no presentan diferencias con las motoneuronas control y las que sí, estas últimas se diferencian por una respuesta inicial rápida de potenciales excitatorios glutamatérgicos seguido de varias respuestas excitatorias asincrónicas (Bonansco et al., 2002).

Mediante registros intracelulares de células piramidales de hipocampo de ratas *taiep* se ha podido mostrar que existe una asincronía monosináptica (Bonansco et al., 2007). Mediante otros estudios de laboratorio se ha mostrado que existe un menor número de espinas dendríticas en el hipocampo, esto altera el flujo de información desde la región septal, que es importante para la excitabilidad de la neocorteza y del hipocampo (Silva-Gómez et al., 2018).

Respecto al sistema nervioso periférico se ha descrito que en la rata *taiep* el número de fibras mielinizadas en el nervio sural es similar a ratas SD en todas las edades (Luna & Riboni, 1993). También se ha reportado que en el nervio ciático, no hay diferencias en los niveles de MBP, MAG, y CNP (Möller et al., 1997).

---

### 3.1.1.8 OTROS ÓRGANOS AFECTADOS POR LA MUTACIÓN DE LA RATA *TAIEP*.

En el ovario también existe un control neural que proviene de la inervación autonómica (Morales, 2015) y en la rata *taiep* el control central se encuentra asincrónico. Siguiendo esta evidencia se ha descrito que las ratas *taiep* tienen 44% menos folículos en los ovarios que las SD. Los folículos sanos también se encuentran disminuidos en la rata *taiep*, también se mostró que existen 15% más folículos atrésicos en la *taiep* juvenil que en la SD juvenil (Munoz-de-la-Torre et al., 2018).

Normalmente existe presencia de catecolaminas en la corteza de los folículos y el cuerpo lúteo (Ebeid et al., 2008), mientras que en la rata *taiep* se detecta 80% menos fibras catecolaminérgicas en la etapa juvenil y 50% menos catecolaminas, todo lo anterior puede explicar que las ratas *taiep* tienen el ciclo estral irregular, ya que estas repiten etapas y/o se saltan otras (Munoz-de-la-Torre et al., 2018).

Ambos sexos de la rata *taiep* son fértiles, pero su fertilidad es menor que ratas control, quedando preñadas solo en el 76% de las hembras en los cruces comparando con el 100% de las normales, y teniendo en promedio tan solo 7 crías por camada en comparación con las normales que tienen 10 crías en promedio (Holmgren et al., 1989).

También se ha descrito que el peso relativo de las glándulas adrenales es similar a las ratas control, evaluadas a varias edades o en las experiencias maternas primípara, bípara y nulípara (Eguibar et al., 2017).

---

### 3.1.1.9 EL MODELO DE LA RATA *TAIEP* Y SUS ENFERMEDADES CON LAS QUE ESTÁ RELACIONADA

Las ratas *taiep* se obtuvieron como una mutación espontánea a partir de cruzas endogámicas de una sublínea de Spague-Dawley de alto bostezo o HY de sus siglas en inglés (High-Yawming), en la cuarta generación una de las camadas presentó temblor en la cola, la cadera y los miembros posteriores. Desde 1989 se ha mantenido la línea con el mismo fenotipo en el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor (Eguibar et al., 2014).

El fenotipo de las ratas *taiep* se caracteriza por la neurodegeneración progresiva que afecta principalmente las funciones motoras, los signos progresivos que presenta son: temblor, ataxia, episodios de inmovilidad, epilepsia y parálisis. El acrónimo que se forma le da nombre a este modelo (Holmgren *et al.*, 1989).

La rata *taiep* es un buen modelo para estudiar las interacciones neuroinmunes porque el nivel de desmielinización se correlaciona con alteraciones electrofisiológicas e inmunológicas (Eguibar et al., 2014). En humanos se describen 4 tipos de leucodistrofias, la enfermedad Pelizaeus Merzbacher, la enfermedad de Krabbe, la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia. La adrenoleucodistrofia, resulta de la mutación en el gen ABCD1 y varía mucho entre los individuos, por ejemplo, una de sus variantes se presenta más en la infancia y está caracterizada por desmielinización subcortical e inflamación, mientras que la otra variante la padecen más adultos y se caracteriza por una larga degeneración de la médula espinal, pero sin una marcada desmielinización (Tonduti et al., 2016). La rata *taiep* por su mutación y perfil citológico asemeja a la adrenoleucodistrofia y también se puede usar como un modelo de esta enfermedad, también ha sido propuesta como un modelo de esclerosis múltiple (Foote & Blakemore, 2005a). Sin embargo ahora se sabe que es una tubulinopatía y por lo tanto pertenece al grupo de modelos de las leucodistrofias.

Las enfermedades humanas que se relacionan con la rata *taiep* son: La distonía de tipo 4 y, la atrofia de ganglios basales y el cerebelo (H-ABC). Se relaciona a la rata *taiep* con la distonía tipo 4 porque se ha identificado que las mutaciones en el

TUBB4A en humanos produce distonía tipo 4 (Garduño-Robles *et al.*, 2020). Se le relaciona con la H-ABC porque el gen TUBB4A de los pacientes con H-ABC tiene la mutación en gln292lys, a diez pares de bases de la mutación que presenta la rata *taiep*, además las mutaciones en el TUBB4A está asociada a la hipomielinización y atrofia en los ganglios basales y el cerebelo, el fenotipo neurológico incluye desarrollo motor retrasado, incapacidad mental, movimiento extrapiramidal anormal, ataxia y espasticidad (Zech *et al.*, 2015). De igual forma, las ratas *taiep* muestran similitud en las tomografías por resonancia magnética con los pacientes con H-ABC (Garduño-Robles *et al.*, 2020), lo que confirma al mutante como un modelo valido para estudiar a las tubulinopatías.

La rata *taiep* también ha sido propuesta como un modelo de narcolepsia-cataplejía basado en registros electroencefalográficos, ya que se ha mostrado que mientras ocurren los episodios de inmovilidad las ratas muestran un patrón eléctrico similar al del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), también muestran alteraciones en la organización sueño-vigilia durante los registros de 24 horas (Cortés, Arias-Montaña & Eguibar, 2007). Las ratas *taiep* tienen periodos de sueño más cortos y sueño MOR fragmentado (Prieto, Urbá-Holmgren & Holmgren, 1991). En humano, por ejemplo, se ha encontrado que la narcolepsia familiar se transmite de manera autosómica dominante, y tiene su raíz en una mutación en la MOG, constituyente de la mielina, por lo que se demuestra que problemas en la mielina pueden causar narcolepsia (Hor *et al.*, 2011). Aunque la de los peros se...(Aquí se cortó la nota)...

---

### 3.1.1.10 ESTUDIOS DE CONDUCTA EN LA RATA *TAIEP*.

#### **Memoria**

A pesar de las alteraciones del hipocampo que presentan las ratas *taiep* no muestran déficits en la memoria espacial ni en el proceso de aprendizaje en la prueba de laberinto acuático de Morris, a los 3 meses de edad (Silva-Gómez *et al.*, 2018).

Al evaluar la memoria de reconocimiento de objetos en las ratas *taiep* con diferentes experiencias maternas, se demuestra que las ratas *taiep* primíparas tienen mejor memoria a corto y largo plazo respecto de las SD primíparas, este mismo resultado se repitió con las ratas *taiep* bíparas al compararlas con las SD bíparas (Díaz y cols., Sometido a consideración editorial en Learning & Memory)

### **Descripción de la locomoción de la rata *taiep*.**

En la rata *taiep* aparece un temblor en la cola y los miembros posteriores, a los 30-40 días, esto ocurre en ambos sexos. Desde el primer mes de edad la marcha es distinta, en el cuarto mes la ataxia es evidente (Rocha, 2013) y hasta los 6 meses hay una disminución en la frecuencia del temblor.

El patrón anómalo de las ratas *taiep* se caracteriza por una zancada más corta con respecto a las SD tanto en las patas delanteras como en las traseras, de igual manera tienen la pisada más pequeña (6.44-6.5 cm) que las SD (8.04-8.23 cm) y muestran una zancada más ancha durante la marcha tanto en patas traseras como en las delanteras, además de que las extremidades traseras están rotadas hacia afuera. Probablemente las ratas *taiep* estén abriendo el soporte de la base para compensar el acortamiento del tamaño de los pasos (Anch et al., 2000) y así aumentar el apoyo. También se conoce que la velocidad de los pasos de ratas *taiep* de 21-28 dpn es menor que las control (Eguibar *et al.*, 2019). Otros parámetros que varían en la marcha de estas ratas son el índice de regularidad y la cadencia, el primero se encuentra disminuido en las ratas *taiep*, 20% de regularidad en la marcha contra el 70% en ratas normales, mientras que en la cadencia también se encuentra disminuida en el modelo teniendo 8 pasos por minuto contra 10 pasos por minuto en ratas SD (Ahumada, 2019). Todas, variables que pueden intervenir en la conducta parental de la rata *taiep*.

---

### 3.2.1 LA CONDUCTA PARENTAL

La definición general de la conducta parental es cualquier acción realizada en favor de la propia progenie cuando estos han dejado el cuerpo de la madre (Rossenblatt, 1985). De manera más específica se define como cualquier acción que contribuye a la supervivencia de los huevos fertilizados o de las crías. De manera que el cuidado parental juega un papel importante en cómo evoluciona la competencia de selección y los criterios de pareja para copular. La presión de la selección influye en la conducta, en la fisiología y en la morfología de las especies (Klug & Bonsall, 2010).

En un extremo del espectro de cuidados parentales se encuentran muchos vertebrados que no proveen ningún cuidado a su progenie, por ejemplo las hembras de muchas especies de peces, que simplemente liberan de sus cuerpos cientos a miles de huevos para ser fertilizados y dejarlos en océanos o en ríos, mientras que las hembras de los reptiles invierten un poco más de tiempo durante el periodo de incubación de los huevos fertilizados, los esconden o los entierran en lugares seguros, sin encargarse de su crecimiento, a excepción de algunas especies de cocodrilo las cuales cuidan a sus crías después de la eclosión. Otros vertebrados van más allá, proveen comida, refugio, y protección del peligro mientras la progenie madura. Los humanos se encuentran cerca del otro extremo del cuidado parental, ya que proveen cuidados a los descendientes por décadas (Klug & Bonsall, 2010).

La cantidad y calidad que un individuo invierte en su progenie varía en gran medida según la especie, y refleja la estrategia evolutiva que más ha optimizado la adecuación del mismo. En general, la estrategia es proveer el cuidado estrictamente necesario para que las crías sobrevivan y crezcan (Gross, 2005).

---

#### 3.2.1.1 ADECUACIÓN DE LA CONDUCTA MATERNA

El esfuerzo por reproducirse se puede dividir en dos fases: los esfuerzos por aparearse y los esfuerzos parentales (Trivers, 2017). Los progenitores se enfrentan a un conflicto de intereses al tener que decidir entre cuidar a la progenie actual, e

invertir recursos en ella, o producir una nueva. Debido a que la producción de cada óvulo es más costosa en cuestión de recursos que cada espermatozoide, las hembras alcanzan el mayor éxito reproductivo transformando alimento en gametos o progenie lo más rápido posible, mientras que los machos les resulta en un mayor beneficio buscar producir una nueva camada (Bateman, 1948), esto se debe a que existe una baja certeza de paternidad. Si la certeza de paternidad es alta, existe exclusividad de pareja y la hembra necesita la aportación del macho para cuidar de la progenie, entonces la conducta paterna emerge como parte del proceso reproductivo (Werren, Gross & Shine, 1980).

Para que la conducta parental sea benéfica es imprescindible saber detectar la cercanía genética de la progenie, en este sentido se ha descrito que para detectar mejor a familiares varios sistemas del individuo se sincronizan, por ejemplo, la prolactina activa la neurogénesis en el bulbo olfatorio, al mismo tiempo que la oxitocina genera más receptores a moléculas odoríferas, como el aroma de la placenta y las crías. Todo se combina en el parto para detectar mejor la cercanía de las crías y de esta forma optimizar el desempeño parental (Sapolsky, 2010). También se ha reportado que las madres le dan tratamiento preferencial a crías sanas, escogen a las más activas y a las más nutridas, lo que asegura la adecuación en varias generaciones, sin embargo otros autores han reportado lo contrario (Bolívar & Brown, 1995).

---

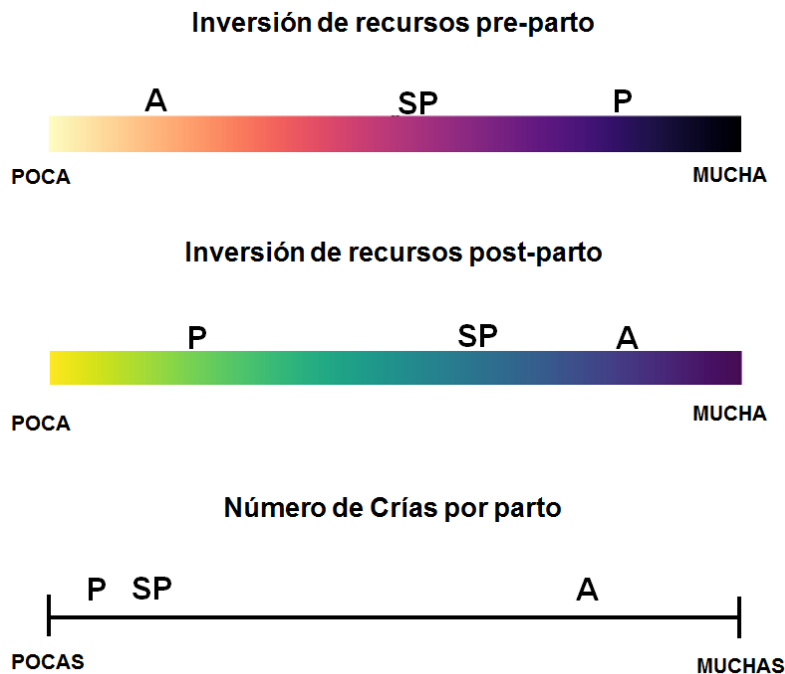
### 3.2.1.2 EVOLUCIÓN DE LA CONDUCTA MATERNA.

Una conducta es una serie de patrones motores y eventos sensoriales que le dan al individuo ventajas evolutivas, y la conducta materna no es la excepción. Por ejemplo, los mamíferos han evolucionado, especializándose en el cuidado de su progenie, estos han desarrollado glándulas mamarias, que proveen de alimento a las crías recién nacidas, esta característica los hacen únicos en el reino animal (Bridges, 1990). Entre los mamíferos existe gran diversidad de estrategias del cuidado parental, esto debido a la condición en que nacen las crías, altriciales o precociales. Entre los mamíferos es más común que la hembra cuide a las crías

mientras que apenas algunas especies de mamíferos muestran conducta paterna, no como las aves donde es más común el cuidado biparental (Werren, Gross & Shine, 1980).

### **Tipos de madres en función a la madurez de las crías posparto**

Existen hembras que usan la estrategia de producir un gran número de crías inmaduras e indefensas, llamadas altriciales. Estas nacen ciegas, parcialmente sordas, no tienen pelo y sus sistemas de termorregulación y locomotor no están maduros, algunos ejemplos son: los perros, los canguros y los ratones (Nelson, 1995). Aquellas hembras que utilizan esta estrategia pueden o no cuidar de las crías activamente. Las ratas, por ejemplo, usan esta estrategia y sí despliegan cuidados maternos (Rosenblatt & Lehrman, 1963). Otro tipo de estrategia es cuando las hembras producen pocas crías, maduras en su desarrollo que necesitan pocos o casi nada de cuidados para sobrevivir, estas crías se les nombra como precociales, algunos ejemplos son: la jirafa, el ciervo y la oveja, véase Figura 4.



**Figura 4. Inversión de recursos según el tipo de madre.** Cada estrategia tiene costos y beneficios, la estrategia con crías altriciales requiere poca inversión de recursos al inicio y mayor inversión de tiempo después del parto, mientras que las crías precociales requieren mucha inversión de recursos al inicio y menos después del nacimiento, al final estas estrategias se ven reflejadas en el número de crías (Nelson, 1995). A-Altricial, P-Precocial, SP-Semiprecocial.

---

### 3.2.1.3 DESCRIPCIÓN DE LAS CONDUCTAS MATERNAS.

Las conductas maternas se pueden clasificar según la orientación de la madre hacia: las crías, los objetos y conespecíficos (Teodorov, Felicio & Bernardi, 2015). Las conductas dirigidas a las crías incluyen: el lamido corporal y el ano-genital, el amamantamiento, el acarreo de las crías hacia el nido y la regulación de la temperatura de las crías (Abbott, 1991). La construcción del nido y la placentofagia, son conductas dirigidas hacia los objetos mientras que la conducta dirigida hacia sí misma incluye el acicalamiento de los pezones y de la región perigenital, y la reducción de la actividad ambulatoria, finalmente la conducta dirigida hacia conespecíficos hace referencia a la agresión materna (Teodorov, Felicio & Bernardi, 2015).

La conducta de amamantamiento en ratas es una de las más importantes, esta consiste en una pronunciada ventroflexión de la columna vertebral, inmovilización, separación de las extremidades posteriores y depresión de la cabeza, de tal manera que se crea una cavidad bajo el vientre, donde se acomodan las crías para succionar (Stern *et al.*, 1992).

Está reportado que en ratas el acarreo de las crías determina la responsividad materna y su disposición a cuidarlas (Rosenblatt & Lehrman, 1963). El acarreo es una cadena de respuestas motoras que resulta en la agrupación de las crías en el nido y es regulado por un proceso multisensorial (Rocha, Soares & de Mello, 2002).

La conducta de lamido, que se caracteriza por el langüeteo repetido sobre el cuerpo de una cría, es indispensable para la supervivencia de las mismas, referente al lamido ano-genital es necesario para la defecación y la micción, la hembra es dirigida a esta zona por las secreciones de las glándulas prepuciales de las crías, esto último en machos, si la hembra no realiza esta acción las crías mueren (Brouette-lahlou, Vernet-Maury & Chanel, 1991). Respecto al lamido en el cuerpo es importante para mantenerlas limpias y darles estímulos somato-sensoriales a las crías necesarios para su adecuado desarrollo (Melo, 2015).

La agresión materna es un componente primordial de la conducta parental, su aparición tiene un patrón distinto a las conductas maternas dirigidas hacia las crías, ya que esta solo se observa cuando las crías están presentes (Numan, 1994). Se ha encontrado que la agresividad materna se relaciona con el amamantamiento ya que en los ratones el pico máximo de agresividad se detecta después de 48 horas de amamantamiento y si se realiza la telectomía las ratonas muestran menos conductas agresivas que las ratonas que conservan los pezones (Svare, 1990). También la agresión se relaciona con la construcción de nido de manera que las hembras con buenos nidos no presentan agresión hacia las crías, ni canibalismo. Por otra parte si una hembra tiene pocas crías presenta más agresión hacia ellas (Mayer & Rosenblatt, 1984).

Un cambio importante de la conducta materna no dirigida a las crías es el aumento en el consumo de alimento junto con una resistencia a la leptina lo que les permite incrementar la ingesta calórica sin aumentar de peso (Phillipps, Ladyman & Grattan, 2013).

---

#### 3.2.1.4 EL DESARROLLO DE LA CONDUCTA MATERNA.

De la conducta materna (CM) se han descrito tres etapas: gestación, parto y lactancia. Durante la lactancia la conducta materna tiene tres fases: el inicio, el mantenimiento y la terminación o declinación de la CM (Rosenblatt, 1985) véase Figura 5.

El parto marca la transición entre la gestación y la lactancia y permite el primer contacto entre la madre y sus crías. La CM dirigida hacia las crías se inicia y establece en este periodo crítico (Francis *et al.*, 1996). Ya que antes del parto las hembras muestran atracción hacia el líquido amniótico expulsado y no necesariamente atracción hacia las crías (Kristal, Whitney & Peters, 1981). El periodo inmediato después del parto es crítico para establecer la CM, si se separa

a una madre de sus crías después del parto, la madre inhibe las conductas de amamantamiento, construcción de nido y de acarreo (Orpen & Fleming, 1987).



**Figura 5. Desarrollo de la conducta materna de la rata en el tiempo.** División de las diferentes etapas y fases en el tiempo desde la gestación hasta la terminación de la CM.

En la interacción madre-crías, dentro de la fase de mantenimiento, existen dos etapas, en la primera etapa la madre se sincroniza con las necesidades de las crías, las hembras inician el contacto con estas y ayudan a las crías a encontrar los pezones, aunque no se correlacione con las necesidades nutricionales de las crías (Hofer, 1994). En la segunda etapa la interacción es recíproca y ambas partes se complementan en sus acciones tanto la madre como las crías pueden iniciar el contacto, en esta etapa sí se ha demostrado una correlación entre la succión del pezón y las necesidades nutricionales de la camada, además, los estímulos que proveen las crías son críticos en esta etapa para mantener la conducta materna (Morgan, Fleming & Stern, 1992). De tal forma que la hembra, después del parto, pasa el 75% del tiempo con sus crías. Este porcentaje va disminuyendo en las dos semanas subsiguientes (Rosenblatt, 1965).

La declinación de las conductas maternas se coordina con la madurez de las crías, y se debe a que los estímulos sensoriales que proveen las crías cambian, siendo menos eficaces para desencadenar la CM (Sade, 1982).

Las conductas maternas deben ejecutarse con gran precisión, de forma correcta, con la menor tasa de errores posibles. Estas deben desplegarse justo al momento del nacimiento, esto es aún sin experiencia previa. Dadas las restricciones propias de la conducta parental es notable su precisión en la ejecución, sin embargo no es perfecta, ya que en experimentos posteriores más detallados se ha mostrado que los individuos cometen errores y que hay una gran variabilidad en la ejecución de las conductas maternas entre los individuos de una misma especie (Numan, 1994).

---

### 3.2.1.5 CONTROL NEURAL DE LA CONDUCTA MATERNA.

En términos de conducta se puede modelar a los animales en tres componentes principales: los sistemas sensoriales, los integradores y los efectores. En estas tres categorías el SNC juega un rol central. Las señales exteroceptivas y sensoriales que proveen las crías favorecen la responsividad materna al actuar sobre sustratos neurales en el cerebro (Bridges, 2012).

El circuito clásico maternal incluye a: la neocorteza, la corteza del cíngulo, el hipocampo, el septum, la amígdala, el área preóptica medial (APOM), así como el sistema olfatorio central y el accesorio (Numan, 1994).

Las ratas muestran dimorfismo sexual en el APOM, las hembras tienen más conexiones sinápticas en las dendritas que los machos, mientras que los machos tienen más conexiones sinápticas en la zona terminal de los axones (Raisman & Field, 1973). Otra diferencia importante entre ambos sexos en el APOM es el tamaño de algunos cuerpos neuronales que son hasta 6 veces más grandes en machos con respecto a las hembras (Gorski *et al.*, 1978). Mediante lesiones físicas en el hipotálamo se ha demostrado que se inhibe el despliegue de conductas maternas (Numan & Corodimas, 1985). El APOM es el principal regulador de la conducta materna, lesiones en esta zona del hipotálamo afectan severamente la CM en la rata lactante (Jacobson *et al.*, 1980). Las neuronas del APOM envían sus fibras eferentes a través del fascículo medial del cerebro anterior, al seccionarlas

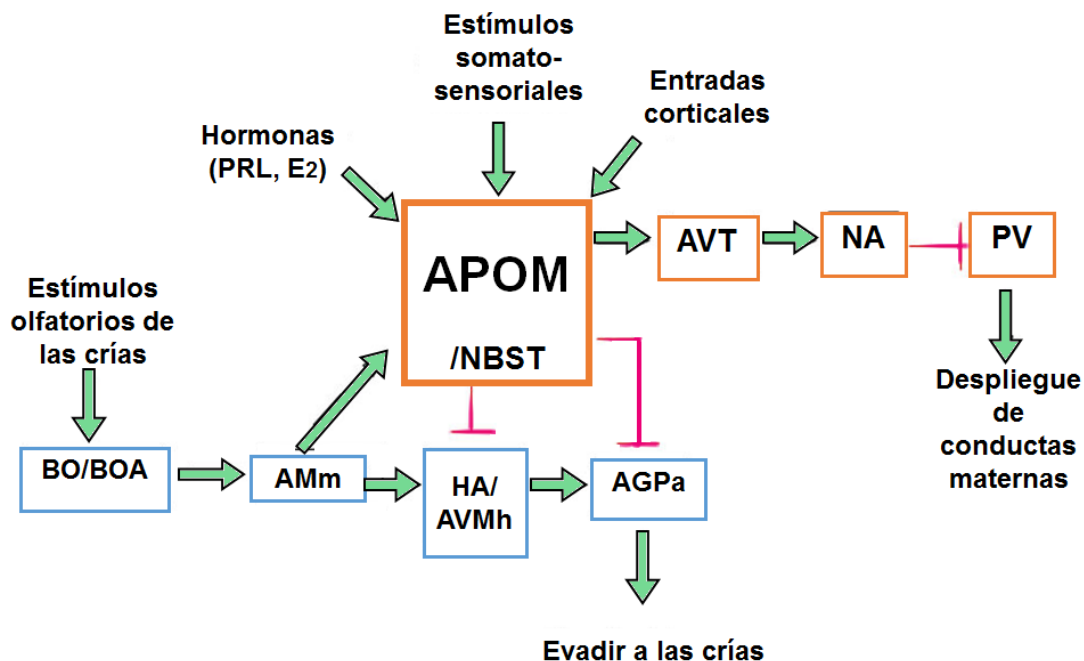
las hembras realizan todas las conductas relacionadas al parto, no afecta el amamantamiento, pero sí la conducta de acarreo y la construcción de nido, esta diferencia en el acarreo de las crías no se debió a problemas motores lo que queda demostrado en el hecho de que las hembras podían mover dulces de tamaño y forma similar al de sus crías (Numan, 1990). De igual manera las inyecciones bilaterales de ANM (ácido N-metil-DL-aspartico), que solo destruye los cuerpos neuronales dejando intactos los axones, en la zona lateral del APOM y en el área cercana llamada sustancia *innominata* interfiere con el despliegue de la conducta materna, debido a que la zona lateral del APOM participa en las conductas de acarreo, la construcción del nido y el amamantamiento (Numan, 1988). Mediante estudios que miden la actividad neuronal a través de la expresión de genes tempranos como lo es la c-Fos en el APOM, se demostró que aumenta su actividad en hembras cuando están expuestas a sus crías, indicando que hubo actividad neuronal (Numan & Numan, 1997). Estas evidencias experimentales demuestran que el APOM y sus conexiones dan origen a la motivación materna.

La neocorteza participa en la organización de los patrones motores de la CM y lesiones en esta zona afecta el desempeño materno, pero no su motivación (Wilsoncroft, 1963; Afonso *et al.*, 2007). Estudios de lesiones electrolíticas en la corteza del cíngulo provocan que la hembra acarree a las crías de un lado para otro, dentro y fuera del nido (Slotnick, 1968), afectando así la integración del patrón conductual del acarreo.

Cuando se habla de la participación del sistema límbico en la CM se conoce que el hipocampo aporta a la motivación materna debido a que una lesión en este provoca que las ratas construyan nidos deficientes, el acarreo sea infrecuente y la frecuencia de canibalismo se incrementa (KIMBLE, ROGERS & HENDRICKSON, 1967). Adicionalmente, las ratas con lesión en la fimbria, que conecta al hipocampo en sus regiones CA1 y CA3 con el área del septum y del subiculum, producen que las hembras construyan varios nidos y que el acarreo de las crías se distribuya entre ellos. Esto demuestra que el hipocampo también participa en la organización

espacial de la construcción del nido y en la agrupación de las crías (Terlecki & Sainsbury, 1978). El septum es clave para la interconexión entre el hipocampo, el APOM, el hipotálamo y los cuerpos mamilares, y se ha descrito que su lesión altera la conducta de acarreo, de la construcción de nido, y del amamantamiento (Nováková *et al.*, 1993). Por último, lesiones en el septum también aumentan el canibalismo (Fleischer & Slotnick, 1978).

La amígdala junto con la estria terminallis y el bulbo olfatorio actúan como el sistema inhibitorio de la CM, al provocar aversión hacia las crías (Del Cerro *et al.*, 1991). La información odorífera, en la rata tiene dos vías: la olfatoria y la vomeronasal, la señal que emanan del bulbo olfatorio principal y accesorio, para después llegar a la amígdala por el tracto olfatorio lateral (de Olmos, 1972). De la misma manera la amígdala tiene proyecciones hacia la estria terminallis y el APOM, los cuales están interconectados. Cualquier lesión en estas vías acorta las latencias a comportarse maternalmente (Fleming, Vaccarino & Luebke, 1980), ya que su función es inhibir las zonas del APOM y de la estria terminallis. (Véase Figura 6).



**Figura 6. Representación esquemática de las conexiones y las áreas neurales más importantes que contribuyen a la regulación de la conducta materna.** Las flechas representan estímulos excitatorios y las líneas de paro estímulos inhibitorios. APOM- área

preóptica medial, NBST- núcleo base de la estria terminalis, PRL-prolactina, E<sub>2</sub>-estradiol, BO-bulbo olfatorio, BOA-bulbo olfatorio accesorio, AMm-amígdala medial, HA-hipotálamo anterior, AVMh- área ventromedial del hipotálamo, AGPa- área gris periacueductal, AVT- área ventral tegmental, NA núcleo accumbens, PV- pallidum ventral. Modificado de Bridges, 2012.

### **Otras estructuras cerebrales que participan en la regulación de la CM**

El núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo es la vía final del reflejo de eyección de la leche y, además es la principal fuente de oxitocina en el cerebro (Neumann & Landgraf, 1989). Lesiones en el NPV al primer día de lactancia interfieren con la construcción del nido y con el amamantamiento (Numan & Corodimas, 1985); la misma lesión al 4° día no afecta estas conductas aunque disminuye su desempeño, por lo que las crías ganan menos peso, la lesión en el 15<sup>avo</sup> día afecta el inicio de la respuesta materna (Insel & Harbaugh, 1989). Estos datos experimentales demuestran que el NPV es importante para el mantenimiento de la CM y no tanto para su inicio.

La sustancia *nigra pars compacta* recibe proyecciones del APOM (Swanson & Cowan, 1977). Las proyecciones por la vía nigroestriatal dopaminérgica regulan la función motora extrapiramidal, esto explica que las lesiones electrolíticas de esta vía meso-límbica en ratas lactantes afecte el acarreo y la postura de amamantamiento (Numan & Nagle, 1983).

Los núcleos laterales de la habénula forman parte de una estación de relevo en los impulsos relacionados con la iniciación de la respuesta maternal, ya que tienen conexiones con el APOM, el área preóptica lateral, la estria terminalis, el área tegmental ventral y la amígdala (Numan, 2012). Implantes de 17 $\beta$ -estradiol en esta zona no cambian la CM (Matthews Felton *et al.*, 1999), pero las lesiones inhiben la CM (Corodimas *et al.*, 1993) lo que muestra su rol de relevo en la CM.

Las neuronas del núcleo de la base de la estria terminallis también tienen receptores para el estradiol, además de que lesiones en esta área reducen el acarreo y la postura de amamantamiento (Fahrbach, Morrell & Pfaff, 1986). Por último, se ha reportado que lesiones del área ventral tegmental y del núcleo accumbens interfieren con el inicio y el mantenimiento de la CM (Hansen *et al.*, 1991).

---

### 3.2.1.6 ESTÍMULOS SENSORIALES DE LAS CRÍAS.

Los estímulos que recibe la madre en la zona perioral y ventral por parte de las crías son esenciales para el establecimiento y desarrollo normal de la CM en las ratas (Morgan, Fleming & Stern, 1992), esto se debe a que con la boca la madre lame, acarrea a las crías y recoge el material para el nido (Stern, 1996). Por lo tanto las crías son importantes para el establecimiento de la CM, porque la calidad del estímulo táctil que provee la piel de las crías hacia la madre participa en la regulación de las conductas orales de esta y de su postura de amamantamiento (Stern & Johnson, 1990). También las señales odoríferas de las crías activan la CM (Stern, 1989).

En las ratas la succión mantiene la postura de amamantamiento para que así las crías puedan sujetarse a los pezones y alimentarse por más tiempo (Nelson, 1995), si los pezones son anestesiados no se provoca en la hembra la postura de amamantamiento, ni aunque el estímulo provenga de una camada completa (Stern *et al.*, 1992), un fenómeno similar acontece al anestesiarse la zona oral de las crías. Así se determina que la succión de los pezones que realizan las crías es un fuerte estímulo inductor de la CM, además porque la madre libera oxitocina y opioides endógenos durante la succión que es percibido como recompensa (Leng, Meddle & Douglas, 2008).

Las crías de las ratas son poiquilotermias, o sea, que no regulan su temperatura de manera intrínseca, a pesar de este hecho la temperatura de las crías no es un estímulo inductor de conductas maternas en la madre, porque el tiempo que la madre pasa dentro del nido no se correlaciona con la temperatura de las crías y sí

con la temperatura registrada en el APOM de la madre (Woodside, Pelchat & Leon, 1980). En experimentos donde se inyectan glucocorticoides a hembras adrenalectomizadas y ovariectomizadas se registra un aumento de la tasa metabólica y por tanto también la temperatura de la madre, este aumento de la temperatura en el APOM es agudo y determina el fin de una sesión de amamantamiento (Woodside & Leon, 1980). Las madres si se quedan mucho tiempo con su camada no pueden disipar el calor y podrían sufrir hipertermia, por eso salen del nido, progresivamente las crías maduran y tienen mayor capacidad de mantener el calor por lo que la madre se sobrecalienta en menos tiempo y progresivamente va pasando menos tiempo dentro del nido (Woodside, Pelchat & Leon, 1980). Otra evidencia de que la temperatura de la madre es la que determina el tiempo en el nido con las crías es que si a la madre se le rasura su pelaje pasa más tiempo con su camada en comparación con las que conservan su pelaje y que una madre prefiere estar con crías tibias que con crías frías (Leon, 1990). Es importante mencionar que no es necesario que la madre se coordine con la temperatura de las crías porque una camada puede mantener el calor en ausencia de la madre (Alberts, 1978).

Se ha descrito que las características crías de menor edad tienen mayor capacidad para inducir la CM en comparación a las crías de mayor edad (Noirot, 1964), de hecho si a una madre se le provee con crías nuevas de 4 a 5 días de edad la madre continuará presentando conductas maternas, más allá del tiempo normal de la lactancia (Sodersten & Eneroth, 1984), probando que los estímulos de las crías indefensas son los que mantienen la CM. Cuando las crías van madurando se ablactan, empiezan a consumir alimentos y cambian su conducta hacia la madre, la rechazan, quien por su parte corresponde y realiza menos conductas maternas hacia sus crías (Sade, 1982).

---

### 3.2.1.7 SENSIBILIZACIÓN

Un paradigma experimental usado para correlacionar la importancia de los estímulos que proveen las crías respecto de las hormonas en la aparición y

mantenimiento de la CM es la de presentar crías extrañas a los machos o a las hembras adultas nulíparas y medir en cuánto tiempo se adopta un comportamiento parental, este paradigma se le conoce como sensibilización (Mayer, Freeman & Rosenblatt, 1979). Durante las pruebas de sensibilización, los primeros 3 a 4 días de contacto con las crías, la hembra las rechaza o le son indiferentes, las huele y se retira, al exponer de manera reiterada a las crías la frecuencia de acercamientos aumenta hasta que finalmente decide acarrear a una cría y puede incluso lamerla. Cuando las hembras nulíparas acarrean a las crías, construyen un nido y se ovillan sobre estas por dos días seguidos, se considera que la hembra es maternal, se ha reportado que la latencia a la sensibilización es alrededor de 5 a 6 días de exposición, esto en ratas Charles Rivers (Rosenblatt, 1967). En las pruebas de sensibilización se obtienen todas las conductas que se observan en una rata con crías propias. Por supuesto, existe variación entre la CM inducida por sensibilización y la CM inducida por las hormonas de la gestación y el parto. Entre las diferencias se encuentra que las hembras nulíparas maternas no presentan agresividad al presentarles intrusos (Bridges *et al.*, 1972).

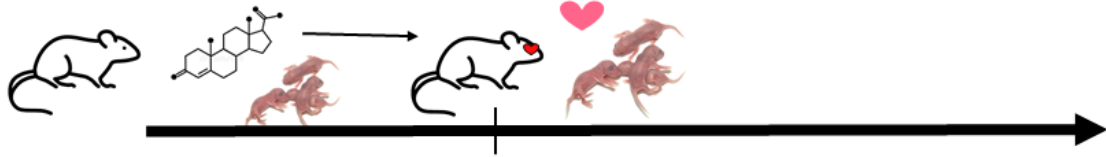
La edad es un factor que participa en la sensibilización, ya que hembras juveniles de 22-28 días de edad tienen menores latencias a mostrarse maternal que las hembras adultas de 90 días (Mayer & Rosenblatt, 1979). Otro factor que participa en la sensibilización es la respuesta emocional hacia lo novedoso, se ha descrito que las hembras que deambulan menos tiempo en los cuadrantes centrales en un campo abierto, y que evaden a conspecíficos no conocidos tardan más en mostrarse maternas al exponerlas a las crías (Fleming & Luebke, 1981), por la misma razón se explica que los machos tardan más en sensibilizarse, ya que estos son más ansiosos que las hembras (Gray & Lalljee, 1974).

El factor más importante a considerar en la sensibilización de la CM es la ligera neofobia de las ratas, si se desea adelantar el proceso de sensibilización es necesario reducir la asociación de miedo que pueden generar las crías (Fleming, 1986). Uno de los mecanismos involucrados en las respuestas maternas de las

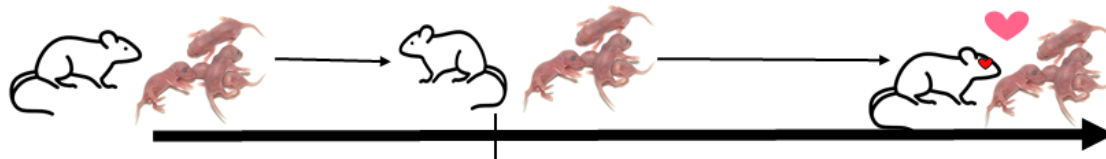
hembras nulíparas es la aversión olfatoria hacia las crías, fenómeno que impide la aparición de la CM (Fleming & Rosenblatt, 1974). La participación del bulbo olfatorio y su circuito es significativa ya que lesiones en el bulbo olfatorio acorta la latencia para sensibilizarse (Mayer & Rosenblatt, 1993), al igual que la destrucción de la amígdala medial, la cual está involucrada en las respuestas al miedo. El circuito bulbo olfatorio-amígdala se activa porque las crías segregan moléculas odoríferas que provocan repulsión en las ratas nulíparas, estas reaccionan de dos formas, o las evitan, o las atacan e inclusive las pueden canibalizar (Numan, Numan & English, 1993).

La sensibilización, no tiene que ver con las hormonas, porque el efecto persiste después de la remoción quirúrgica de diferentes glándulas como son las gónadas, la pituitaria, y las glándulas adrenales, por lo que se ha concluido que el contacto con las crías es lo que induce las conductas maternas (Rosenblatt, 1967). Sin embargo, está reportado que las hembras preñadas actúan en poco tiempo de manera maternal especialmente si la fecha de parto está cercana, de igual manera hembras que ya han tenido una o más experiencias maternas, demoran menos en atender al estímulo de las crías extrañas, además las ratas que pasan por la preñez, el parto, y las hormonas que las acompaña, actúan maternalmente hacia sus crías inmediatamente (Abbott, 1991), véase Figura 7. Estos resultados experimentales muestran que la motivación materna está mediada por hormonas, pero estas no son un factor absolutamente necesario para que aparezca la conducta materna (Rosenblatt, 1967).

### Primípara



### Nulípara



**Figura 7. Resposividad materna.** Las hembras primíparas responden de manera inmediata al estímulo de las crías debido a la exposición de hormonas durante la gestación, mientras que las hembras nulíparas demoran en responder al estímulo de las crías, debido a la ausencia de las hormonas de la preñez. Sin embargo, la capacidad que muestran las nulíparas de sensibilizarse muestra que las hormonas son facilitadoras, y no iniciadoras, de la conducta materna.

#### 3.2.1.8 EL PAPEL DE LAS HORMONAS EN LA CM

La conducta materna se activa por los cambios en los niveles hormonales del embarazo, parto y puerperio. Los primeros estudios mostraron que son factores hormonales los que inducen la CM, ya que la transfusión entrelazada de sangre de una hembra lactante hacia una nulípara acorta la latencia a comportarse de manera maternal de 6 días a tan solo 24 horas (Terkel & Rosenblatt, 1972).

En el parto las ratas tienen que superar su aversión hacia las crías y ser maternas, las hormonas ováricas y placentarias abolen el miedo hacia el nuevo estímulo que son las crías, lo consiguen a través de cambios de neuroplasticidad en las áreas cerebrales como es el APOM (Bridges, 2012).

#### Las hormonas de la preñez en la rata.

La rata al principio de la gestación no se muestra maternal, sin embargo mientras más se acerca la fecha del parto este patrón conductual se invierte. Debido a que las conductas maternas aparecen cerca del parto, se ha propuesto a las hormonas

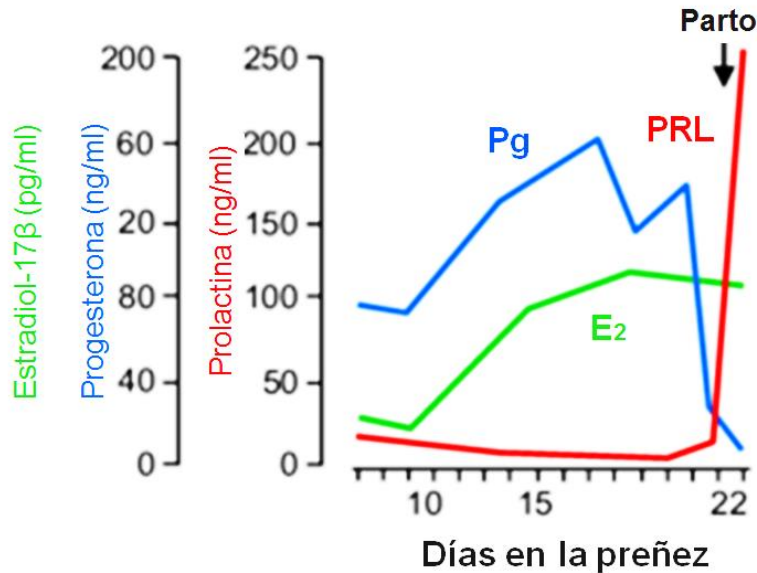
que se asocian a la preñez y a la lactancia son las causantes de dicho cambio (Fleming, 1986). De hecho se sabe que al inicio de la CM se presenta una caída en las concentraciones plasmáticas de progesterona, al mismo tiempo que un incremento súbito del estradiol y de la prolactina (Bridges, 1990), (Véase Figura 8). Esto porque en ausencia de progesterona el estradiol y la prolactina alcanzan su pico máximo (Freeman *et al.*, 2000). A continuación se describen las funciones de las principales hormonas relacionadas al inicio de la CM: la progesterona, el 17 $\beta$ -estradiol, la prolactina y la oxitocina.

La progesterona, durante el embarazo, incrementa su concentración hasta alcanzar su máximo antes del parto (Sanyal, 1978). En especies de gestación corta, como la rata, el ovario es el que mantiene la preñez. La progesterona es secretada por el cuerpo lúteo del ovario desde la implantación del óvulo fecundado hasta el día 12 de la gestación. A partir del día 13, la placenta aumenta su actividad y es la que secreta progesterona alcanzando su pico en el día 19. A partir del día 20 la progesterona declina y desaparece en el día 22, lo que coincide con el parto de las crías (Macdonald & Matt, 1984). La progesterona ejerce dos acciones contrarias sobre la CM, durante la primera etapa de la preñez promueve la CM y en el parto la inhibe (Bridges, Rosenblatt & Feder, 1978). Durante la primera etapa de la preñez la progesterona facilita la aparición de la CM al preparar el sustrato cerebral para activar factores de transcripción a través de su receptor (Mani, Blaustein & O'Malley, 1997), ya en el parto su disminución provoca que el estradiol y la prolactina funcionen y se active la CM (Siegel & Rosenblatt, 1975b). Si la progesterona no disminuye en el parto se inhibe la CM, esto se analizó al administrar progesterona en ratas primíparas y en ratas nulíparas a los días 19-23 de gestación las cuales no presentaron conductas maternas (Moltz, Levin & Leon, 1969).

Los estrógenos están involucrados en la reproducción de ambos sexos así como en el control de diversos sistemas biológicos como el neuroendocrino, el vascular, el esquelético y el sistema inmune (Hamilton *et al.*, 2017), en particular, los estrógenos promueven la aparición de la CM (Siegel & Rosenblatt, 1975a); (Ahdieh,

Mayer & Rosenblatt, 1987). El  $17\beta$ -estradiol, por ejemplo, activa a la CM desinhibiendo al APOM, esto es posible porque durante la preñez el número de receptores para el estradiol en el APOM aumenta (Giordano *et al.*, 1990). Adicionalmente con un implante de estradiol en el APOM se puede provocar la aparición de la conducta materna, no ocurre lo mismo cuando el implante de estradiol se encuentra en otra área del cerebro (Fahrbach & Pfaff, 1986).

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica sintetizada y secretada por los lactótrofos de la hipófisis anterior, es pleiotrópica y participa en gran cantidad de procesos fisiológicos, entre las cuales se encuentra la conducta sexual, el desarrollo de las glándulas mamarias, la ansiedad, la neurogénesis, la síntesis de leche, y el inicio de la conducta materna (Binart, 2017). Su secreción se induce por autorregulación, y en la lactancia lo hace por los estímulos somatosensoriales que emiten las crías y por el estímulo de succión (Freeman *et al.*, 2000). La prolactina y su receptor se han localizado en el hipotálamo, el plexo coroideo, la amígdala, el núcleo arcuato, el núcleo supraóptico, el núcleo paraventricular, todas ellas áreas neurales involucradas en la conducta materna, y se ha reportado que durante la lactancia se incrementa el número de receptores a PRL (Paut-Pagano *et al.*, 1993). La PRL estimula el inicio de la CM al final de la gestación (Bridges *et al.*, 1985), siempre y cuando la progesterona y los estrógenos estén presentes, lo último fue dilucidado en hembras ovariectomizadas con tratamiento previo de progesterona y estrógenos, sin este tratamiento la PRL administrada no activaba *per se* la CM (Shingo *et al.*, 2003); (Torner *et al.*, 2002). En hembras nulíparas, la administración combinada de progesterona, estrógenos y prolactina en diferentes periodos de la preñez provocan la aparición de la CM (Moltz *et al.*, 1970).



**Figura 8. Cambios hormonales durante la preñez de las ratas.** Las concentraciones de hormonas se invierten cerca del parto. Pg-Progesterona, PRL-prolactina, E<sub>2</sub>- 17β-estradiol.

La oxitocina es un péptido que se localiza en la neurohipófisis, y es sintetizada en tres regiones del hipotálamo: en el NPV, en el núcleo supraóptico y en la comisura anterior, esta se transporta vía axones hacia otras áreas del cerebro y hacia la hipófisis posterior, ahí es almacenada y liberada a la sangre durante el parto y el amamantamiento (Leng, Meddle & Douglas, 2008). La liberación de oxitocina produce la disminución de la progesterona plasmática, seguido de un incremento en la misma para provocar la distensión vagino-cervical-uterina y las contracciones del músculo liso del útero (Fahrbach, Morrell & Pfaff, 1984). La oxitocina participa en iniciar la CM, esto se mostró al administrar oxitocina en los ventrículos laterales a hembras vírgenes sin ovarios y tratadas con estrógenos, estas hembras se mostraron maternas (Pedersen *et al.*, 1982), en el mismo estudio se aclaró que sin la presencia de estrógenos previos a la administración de oxitocina la CM no se induce. Por lo que se concluyó que los efectos de la oxitocina dependen de la presencia de los estrógenos. La oxitocina también facilita el mantenimiento de la CM, facilitando la eyección de leche, y reduciendo la ansiedad (Feldman, 2012). Durante las dos primeras semanas de lactancia la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la corticosterona van aumentando progresivamente, y su presencia va disminuyendo el tiempo que la madre pasa dentro del nido (Adels & Leon, 1986).

Esto último concuerda con los resultados de Fameli y colaboradores, los cuales concluyen que la ACTH inhibe el despliegue de conductas maternas (Fameli, Kitraki & Stylianopoulou, 1995), lo que demuestra el papel de estas hormonas en regular el término de la conducta materna.

Las hormonas no ejercen su acción en la CM de manera lineal, como ejemplo, la PRL y el lactógeno placentario tienen efectos luteotrópicos y promueven la secreción de progesterona del cuerpo lúteo durante la gestación (Kletzky *et al.*, 1985). De igual manera la corticosterona suprime la respuesta inmune de la madre hacia el producto (Seth, Lewis & Galbally, 2016). También se ha reportado que los estrógenos aumentan el número de receptores a oxitocina en el núcleo de la base de la estria terminalis y en el hipotálamo ventromedial (Fahrbach, Morrell & Pfaff, 1985). Además la infusión de antagonistas para la oxitocina más benzoato de estradiol a hembras que carecen de útero y de ovarios al día 16 de la gestación inhibe la CM en el 60% de las hembras y aumenta la latencia de acarreo de las crías al nido (Fahrbach, Morrell & Pfaff, 1985), probando el papel esencial de la oxitocina en la CM. Todo lo anterior muestra que el inicio de la CM es la suma de las acciones de las distintas hormonas que aumentan en la preñez y en la lactancia.

---

### 3.2.1.9 EXPERIENCIA MATERNA.

Las hembras que han pasado por el parto y el cuidado de su progenie, muestran mayores niveles de responsividad hacia las crías en situaciones futuras de manera independiente de su perfil hormonal. Por ejemplo, las hembras que recién terminaron la lactancia se muestran maternas a crías extrañas hasta por 80 días después de su experiencia materna (Scanlan, Byrnes & Bridges, 2006). También se ha descrito que varias experiencias maternas tienen un efecto aditivo sobre la CM, porque desde los primeros estudios se describió que las madres multíparas responden más a las crías que las madres primíparas (Moltz & Robbins, 1965), esto es debido a los cambios en el sustrato cerebral y a que las hembras multíparas tienen menor liberación de corticosterona a estímulos estresantes que las hembras nulíparas y primíparas (Rima *et al.*, 2009). El efecto de la experiencia materna

reajusta el cerebro de tal manera que crías hembras que fueron cuidadas de manera negligente, cuando tienen su propia camada mejoran su desempeño maternal con el paso de experiencias maternas, pasan de un desempeño deficiente a una CM promedio (Ruppenthal, 1976).

La “memoria materna” parece formarse inmediatamente después del parto, y no por la acción de parir en sí misma, puesto que las ratas que paren por vía cesárea y se reúnen con sus crías después de la anestesia no demoran en mostrar las conductas maternas, mientras que si paren por cesárea y se les aleja de las crías por 24 horas a las ratas, despliegan las conductas maternas de forma normal hasta el día diez postparto, parecido a las hembras nulíparas sensibilizadas (Cohen & Bridges, 1981; Orpen & Fleming, 1987). Los dos sitios importantes para que se retenga la memoria materna son: la corteza del núcleo accumbens y la porción central y medial de la amígdala (Li & Fleming, 2003) en estas áreas se reestructuran las sinapsis durante la experiencia materna para dar como resultado la “memoria materna” (Abbott, 1991), la cual se manifiesta como una respuesta más eficaz a los estímulos endocrinos, por ejemplo, la sensibilidad para la prolactina aumenta a través de su receptor, el cual se encuentra regulado a la alta en hembras con experiencia materna, la sensibilidad a la prolactina también aumenta por la mayor actividad de la vía STAT-5 que medía las acciones de la unión PRL (Anderson *et al.*, 2006). Si se administra cicloheximida, un inhibidor de la síntesis de proteínas que interfiere con la formación de nuevas memorias, a madres primíparas, en pruebas futuras estas demoran más en mostrarse maternas a crías extrañas en comparación con las que no reciben cicloheximida (Fleming, Cheung & Barry, 1990), mostrando así la importancia de la memoria en la mejora de la CM a través de varias experiencias maternas.

---

### 3.2.1.10 EL EFECTO DE LOS CUIDADOS MATERNOS EN LAS CRÍAS.

El cuidado parental influye en el desarrollo físico y psicológico de la progenie y es importante para aprender a socializar (Beach & Jaynes, 1954). En general los animales requieren de estimulación táctil, ya sea que esta provenga de la madre,

de otro adulto o de sus hermanos para un correcto desarrollo y crecimiento somático (Melo, 2015). El nido y la madre proveen a las crías de una gran variedad de estímulos que deben reconocer, aprender y usar como referencia para la etapa adulta (Gonzalez *et al.*, 2001). La influencia que las crías reciben en el periodo postnatal temprano afecta la organización y el desarrollo de los sistemas neuroanatómicos, neuroquímicos, fisiológicos y conductuales que persisten a largo plazo (Meaney *et al.*, 1991).

La variedad de estímulos que la madre proporciona a las crías confluyen simultáneamente, sin embargo se puede dilucidar el efecto específico de un estímulo en el desarrollo de diferentes sistemas (Hofer, 1973). Por ejemplo, la restricción de la estimulación táctil en las ratas recién nacidas, ya sea que se anestesia a la madre o que las crías sean separadas de la camada por periodos de tiempo variable, reducen el crecimiento a través de la disminución de los niveles de la enzima ornitín Descarboxilasa, este efecto se observa en tejidos como el cerebro, el corazón, el hígado, los riñones y el bazo, si se devuelve la cría a su madre, o se simula el lamido con pinceles con agua los niveles de esta enzima regresan a la normalidad en tan solo 2 horas (SCHANBERG & KUHN, 1985), por lo que los autores concluyeron que es el lamido corporal lo que mantiene los niveles normales de dicha enzima. También cuando se miden las concentraciones de hormona del crecimiento en el plasma de las crías recién separadas se reporta una disminución de dicha hormona y de las respuestas somáticas, pero no se presenta disminución en la prolactina o en la hormona estimuladora de la tiroides (Schanberg & Field, 1987). En el mismo trabajo se reportó que la estimulación táctil suave empleando un pincel con cerdas de cabello mantiene los niveles normales de la hormona de crecimiento.

La ingestión de leche, un estímulo indirecto, también produce efectos en el desarrollo, ya que se ha descrito que la distensión gástrica participa en el desarrollo del control autonómico del sistema cardio-respiratorio y del estado de sueño-vigilia (Hofer, 1994); (Hofer & Weiner, 1971). La combinación de estímulos como son los

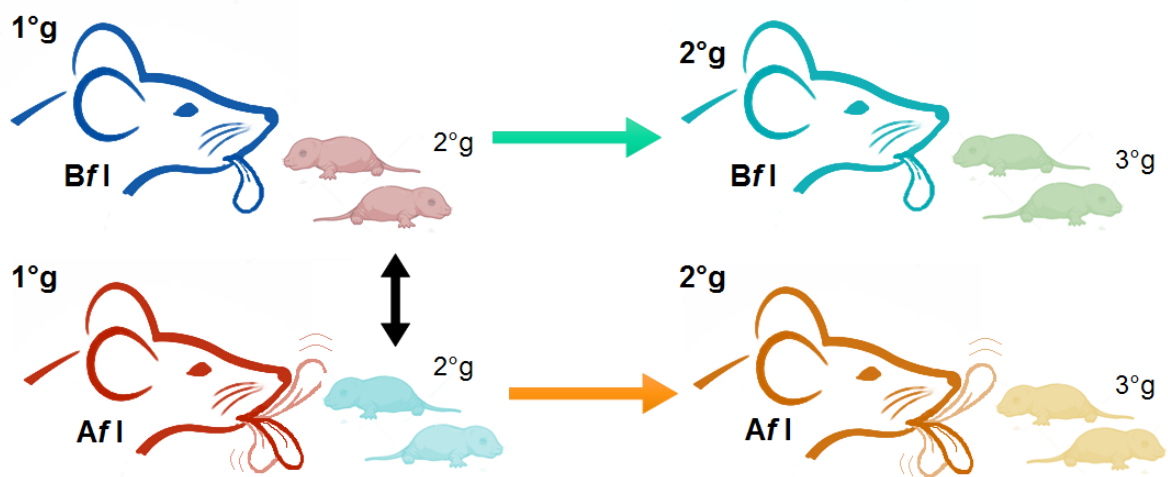
táctiles y la ingestión de alimento proporcionan la base para una respuesta normal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Suchecki, Rosenfeld & Levine, 1993).

El protocolo de separación materna total, en el que la cría está desprovista de todo cuidado materno y solo se alimenta por una sonda gástrica, afecta negativamente la respuesta al estrés, ya que se ha reportado una mayor liberación de corticotropina y adrenalina en el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), en la amígdala, y en el locus coeruleus, un incremento en la sensibilidad a la hormona corticotropa y una disminución de los receptores a glucocorticoides en el hipocampo, y en el NPV (Liu *et al.*, 1997). De igual manera se ha reportado un aumento en la concentración de corticosterona y de la hormona ACTH en el plasma y una disminución para los receptores GABA-A en la amígdala, en los núcleos basolateral y central (Caldji *et al.*, 1998). De manera opuesta las crías que son lamidas por sus madres, tienen mayor densidad de receptores para las benzodiazepinas y de los adrenoreceptores  $\alpha_2$  (Kuhn & Schanberg, 1998).

Los efectos de la separación materna total se pueden revertir con tan solo incluir una cría más en el área de aislamiento (Melo *et al.*, 2006). Este efecto puede ser mediado por la prolactina, ya que se ha reportado que se libera menos prolactina si la rata se encuentra con un conoespecífico cuando se le presentan los estímulos estresantes (Wilson, 2001); también que la prolactina disminuye la liberación de corticosterona y de la ACTH en una situación de estrés (Torner *et al.*, 2002). Por último, se ha descubierto la presencia de receptores de prolactina en la amígdala (Paut-Pagano *et al.*, 1993). Todo esto apunta a que la prolactina beneficia el correcto desarrollo a la respuesta al estrés cuando están presentes los estímulos de la madre y de los hermanos.

Se ha descrito que los estímulos somatosensoriales que reciben las crías tienen un efecto en la producción de factores endógenos, como la prolactina, y tienen el poder de influir en la emocionalidad de las hembras y en consecuencia su conducta materna en la edad adulta (Ellis, Mastro & Picciano, 1996). Se ha reportado que los

efectos de la conducta materna se transmiten de manera intergeneracional hasta por dos generaciones, tanto en su fisiología como en su conducta, véase Figura 9. Por ejemplo cuando una madre es negligente con sus crías, estas serán negligentes con la siguiente generación (Lovic, Gonzalez & Fleming, 2001). Esto apunta a que las ratas aprenden a ser madres durante los primeros días de la lactancia, dicha experiencia influye en el desarrollo de los sistemas neurobiológicos involucrados en la regulación de la conducta materna, de tal forma que cuando esa hembra llegue a ser madre sabe responder a los estímulos de las crías (Fleming, O'Day & Kraemer, 1999). Los efectos que produce la CM sobre las crías no se relacionan a todo el periodo de la lactancia hasta el destete, ya que el periodo clave para la intervención epigenética es antes de los 10 días postnatales (Peña, Neugut & Champagne, 2013).



**Figura 9. Transmisión epigenética de la conducta del lamido.** Igual que en lo fisiológico el lamido de la madre impacta la forma en que se comportan maternalmente las hembras hacia su progenie, de tal forma que las crías más lamidas, lamerán más a su propia progenie y viceversa (Francis *et al.*, 1996). La transmisión de esta conducta no es genética puesto que los resultados del intercambio de crías entre madres que lamen mucho y madres que lamen poco son consistentes de manera que las hembras adultas lamen mucho o poco si fueron criadas por madres con igual frecuencia de lamido (Fleming *et al.*, 2002). AfI-Alta frecuencia de lamido, BfI-Baja frecuencia de lamido, g- Generación.

### **Efecto de la conducta materna en la expresión de genes asociados a esta.**

En estudios realizados en ratones se ha podido mostrar que los diversos genes relacionados con la producción de hormonas sexuales, de neurotransmisores y de

sus respectivos receptores en el cerebro, se asocian al inicio y mantenimiento de la CM (Kuroda *et al.*, 2011). Por ejemplo, el protocolo de sensibilización y el parto tienen un efecto en la expresión de los genes relacionados con la dopamina, con la liberación de glucocorticoides, con el receptor a opioides mu-1 y con los receptores de GABA y de serotonina en el APOM (Akbari *et al.*, 2013). De igual manera las crías con madres que lamen mucho presentan mayores niveles de ARNm del receptor a estrógeno  $\alpha$  en el APOM, que aquellas crías con madres que lamen poco (Champagne, 2012), demostrando que el cuidado materno modula la expresión de genes en las crías.

## 3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

---

### 3.2.1 FUNCIONES NORMALES DE ÁREAS NEURALES COMPROMETIDAS EN LA RATA *TAIEP*

---

#### 3.2.1.1 GANGLIOS BASALES

Los ganglios basales comprenden al núcleo del putamen, al globo pálido externo, al globo pálido interno y el núcleo del caudado. Este circuito es indispensable para cambiar de movimientos automáticos hacia movimientos voluntarios (Florio *et al.*, 2018).

Los ganglios basales tienen poca actividad cuando un estímulo sensorial determina el inicio de un movimiento, al contrario, están más activos cuando el individuo tiene que elegir el inicio del movimiento por voluntad propia (Turner & Anderson, 2005). Los ganglios basales modulan el aprendizaje de hábitos, esto ocurre de una manera lenta y progresiva donde se asocian los estímulos y sus respuestas. Diferentes zonas del estriado se especializan en la adquisición y expresión de hábitos, y su activación depende de las entradas de dopamina, de la corteza y del propio circuito de los ganglios basales (Florio *et al.*, 2018).

Se ha descrito que los ganglios basales son indispensables para aprender los sistemas de recompensa y se les adjudica un rol en la modulación del movimiento según la motivación del individuo (Dudman & Krakauer, 2016).

---

### 3.2.1.2 CEREBELO.

La función más conocida del cerebelo es la de mantener el equilibrio y la coordinación motora, además de ser la zona que alberga el 50% del total de neuronas en el encéfalo, y por tanto un enorme número de sinapsis (Williams & Herrup, 1988).

En el cerebelo los potenciales de acción que entran a través de las fibras paralelas excitan a una célula de Purkinje tras otra, después cada célula de Purkinje retransmite un mensaje inhibitorio hacia las neuronas de los núcleos del cerebelo y desde estos hacia núcleos en el tallo cerebral, dependiendo de la porción: vestibulo, espinal o cerebral. Estos a su vez envían información hacia el tálamo y el mesencéfalo (Beckinghausen & Sillitoe, 2019), de tal manera que daños en el cerebelo producen dificultad para realizar movimientos rápidos que requieren certeza y provoca efectos parecidos a la intoxicación por alcohol (Miall, 2014). El cerebelo es importante para tareas que requieren calcular el tiempo, de tal forma que dependiendo de cuáles y cuántas fibras paralelas estén activas pueden estimular sólo a las primeras células de Purkinje o a una larga serie de estas (Ivry & Diener, 1991), así cuantas más células de Purkinje sean excitadas, tanto mayor será la respuesta colectiva y entonces se generan más ráfagas de potenciales de acción. Si se activan pocas neuronas el mensaje es breve, si se activan muchas el mensaje durará más. Los mensajes de las células de Purkinje controlan el inicio y el término de los movimientos (Thier et al., 2000).

Se ha descrito que el cerebelo también se activa ante estímulos sensoriales y que participa en establecer nuevos programas motores que permiten al individuo ejecutar una secuencia de acciones entera (KEELE & IVRY, 1990). Por lo tanto daños en el cerebelo también pueden afectar el aprendizaje motor.

Bostan y Strick en su revisión del 2018 proponen que el cerebelo influye sobre los ganglios basales y que esto es mediado a través del núcleo talámico intralaminar que incide sobre el estriado a través de la vía indirecta de los ganglios basales. En la misma revisión los autores proponen que los ganglios basales pueden influenciar la actividad del cerebelo a través de conexiones disinápticas que pasan por el núcleo subtalámico hasta llegar al núcleo dentado del cerebelo. La integración neuronal de ambas zonas genera que las señales de los ganglios basales relacionadas a la motivación, mandan al cerebelo a optimizar y darles temporalidad a los parámetros del movimiento (Bostan & Strick, 2018).

---

### 3.2.1.3 TRACTO CORTICO-ESPINAL

El tracto cortico-espinal es la mayor vía neuronal que activa las funciones motoras voluntarias, sus proyecciones van desde la corteza cerebral hacia la médula espinal. Se divide en dos la porción lateral y la medial, y casi todos los movimientos utilizan una combinación de ambas vías, pero dependiendo del tipo de movimiento se emplea más una que la otra (Rong et al., 2014).

El tracto cortico-espinal lateral está compuesto por axones que van desde la corteza motora primaria y el núcleo rojo, se encarga de controlar los movimientos de los dedos, las manos, los brazos y áreas periféricas del lado contralateral, mientras que el tracto cortico-espinal medial incluye axones de muchas partes del encéfalo, de la corteza motora primaria, el *tectum* mesencefálico, la formación reticular y los núcleos vestibulares. Los axones proyectan a ambos lados de la médula espinal y controlan los movimientos del tronco (Bordoni, 2018).

El tracto cortico-espinal tiene la función de inhibir los movimientos para preparar los nuevos comandos motores, al mismo tiempo tiene la capacidad de abortar comandos de movimiento de manera abrupta (Duque et al., 2017).

La médula espinal en combinación con otras áreas motoras, son las encargadas de comandar la combinación correcta de los músculos para que se genere un movimiento específico (Scott, 2004).

---

#### 3.2.1.4 EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO CENTRAL DE LA RATA *TAIEP*

(Debería poner los resultados preliminares de las mediciones de dopamina?)

Referente a los receptores dopaminérgicos del SNC se ha descrito que las ratas *taiep* tienen significativamente más receptores D1 que las SD en el caudado del putamen (Cpu), núcleo entopeduncular (NEp) y en la sustancia *nigra* (SN), y esta configuración de los receptores cambia poco cuando envejecen las ratas (Flores et al., 2002). La función de los receptores D1 es iniciar el movimiento, controlar el tono muscular (Hemsley & Crocker, 2001), y producir conductas estereotípicas en la zona oral, como el bostezo (Mittleman, LeDuc & Whishaw, 1993).

---

#### 3.2.2 LA MOTIVACIÓN RESPECTO AL DESEMPEÑO

La motivación se define como la fuente de deseo de un individuo para realizar una acción en particular, se puede originar a partir de deseos internos, como pueden ser los intereses personales, o de una compensación externa, como el dinero, además la motivación modula la responsividad a los sistemas de recompensa (Linke et al., 2010).

Para entender el concepto de desempeño se tiene que diferenciar entre la acción o conducta y el resultado de tal acción. Así el aspecto conductual hace referencia a qué acción realiza un individuo en su contexto. El desempeño también se mide por sus resultados, de tal manera que una definición hace referencia a las habilidades motoras y la otra a los resultados que le dan esas habilidades (Campbell, 1999), por lo que una acción es parte del desempeño solo si es útil al individuo y si puede ser contabilizada para su evaluación (Campbell *et al.*, 1993).

Tanto la motivación como el desempeño están moduladas por vías dopaminérgicas, la motivación por la vía mesolímbica y el desempeño motor por la vía nigroestriatal (Frank & Fossella, 2011). El globo pálido y el núcleo *accumbens* se encargan de traducir las entradas límbicas en actividad motora (Love, 2014).

---

#### 3.2.4 ANTECEDENTES DE CONDUCTA MATERNA EN LA RATA *TAIEP*.

En la rata *taiep* se ha descrito el despliegue materno entre *taiep* heterocigotas y homocigotas, teniendo estas últimas mejores puntajes respecto a la calidad del nido

que construyen y una menor latencia al primer acarreo. En el mismo estudio no se encontraron diferencias entre el tiempo que emplean las madres en regresar la camada al nido, ni en la agresión ante la presencia de intrusos. En el estudio se compararon a las *taiep* homocigotas con *taiep* heterocigotas y con las ratas HY, la antecesora de la rata *taiep* (Avendaño et al., 2005).

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La rata *taiep* es un mutante de mielina y un modelo animal de enfermedad desmielinizante del grupo de las leucodistrofias, en particular las tubulinopatías (Eguibar et al., 2019). Su nombre proviene del acrónimo de los signos neurológicos progresivos motores que la caracterizan, los cuales son: temblor, ataxia, inmovilidad, epilepsia y parálisis (Holmgren et al., 1989).

La rata *taiep* es usada en diversas líneas de investigación, ya que es un modelo animal adecuado para estudiar las interacciones neurona-glia, por tanto este modelo es empleado para estudiar epilepsia del tipo de las crisis de ausencia, la narcolepsia, la cataplejía y enfermedades desmielinizantes como son las leucodistrofias, por lo anterior, la rata *taiep* es un modelo ideal para estudiar todas las posibles consecuencias de los procesos desmielinizantes (Eguibar et al., 2014). Actualmente es un modelo válido de tubulinopatía (Garduño-Robles et al., 2020). Los signos neurológicos de la rata *taiep* al no ser inducidos a través de técnicas de laboratorio se pueden estudiar, de forma sencilla dos tipos de fenómenos: el desarrollo natural de la enfermedad y, la acción de fármacos, hormonas y factores moduladores.

Las líneas de investigación de las ratas *taiep* están encaminadas a dilucidar los procesos fisiopatológicos, por lo que los estudios enfocados a la conducta y desarrollo de la rata *taiep* son incipientes. Sin embargo, el factor ambiental es muy importante en la aparición y desarrollo de algunas enfermedades hereditarias, y uno de los factores ambientales que más influye, especialmente en los mamíferos, es el cuidado materno, el cual puede impactar profundamente en el sistema nervioso y en la conducta de la progenie (Nephew & Murgatroyd, 2013). Al respecto, se ha

descrito que en crías normales la exposición al estrés proveniente de la madre lleva a la disminución de IL10 y IL1 beta en plasma (Dimatelis et al., 2012), cambio que también acontece en las ratas *taiep* (Soto-Rodriguez et al., 2015), por lo que la disminución en estas interleucinas en la rata *taiep* puede deberse a que la madre y su mala coordinación motora esté causando estímulos estresantes en las crías.

En la rata *taiep* no se sabe si el daño neurológico provocado por la tubulinopatía afecta el despliegue de conductas maternas, ni si su crianza pudiera tener algún efecto, positivo o negativo sobre la desmielinización que estas presentan. Tampoco se sabe cómo cambian otros componentes de la conducta materna en las ratas *taiep*, ni si la conducta materna cambia entre experiencias de crianza, tampoco si las crías de ratas *taiep* presentan diferentes estímulos para las hembras y por tanto puedan influir en su despliegue maternal.

## HIPÓTESIS

H1: Las alteraciones de mielina en la rata *taiep* afectarán el despliegue motor de las conductas maternas, pero no su motivación.

Hipótesis nula: No existen diferencias en el cuidado materno de las ratas *taiep* con respecto a las Sprague-Dawley.

Hipótesis alterna: El cuidado materno de las ratas *taiep* es diferente al de las ratas Sprague-Dawley.

## 5. OBJETIVOS.

### 5.1 OBJETIVO GENERAL.

Describir los diferentes componentes de la conducta materna de la rata *taiep*, y compararla con ratas Sprague-Dawley.

## 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- I. Analizar la duración de las conductas maternas y las no maternas de hembras *taiep* primíparas y compararlas con ratas SD primíparas.
- II. Analizar la duración de las conductas maternas y las no maternas de hembras *taiep* bíparas y compararlas con ratas SD bíparas.
- III. Determinar la latencia de sensibilización materna en ratas hembras *taiep* nulíparas, con crías *taiep* ajenas y compararlas con ratas nulíparas SD, con crías SD ajenas.
- IV. Analizar y comparar las medidas alométricas de las crías *taiep* y SD.

## 6. METODOLOGÍA

Este estudio fue de tipo observacional, ya que no se controló ninguna de las variables. Se describió la conducta materna del modelo en ratas primíparas y bíparas. También se observó la latencia a mostrarse maternal en hembras nulíparas.

### 6.1 MATERIALES

Para este trabajo de tesis se emplearon 46 ratas hembras 23 *taiep* y 23 Sprague-Dawley del bioterio de investigación del laboratorio de Neurofisiología de la conducta y control motor del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, de 4 a 6 meses de edad. Las ratas empleadas fueron hembras nulíparas, primíparas y bíparas, según el grupo de estudio.

La obtención de los datos fue realizada en el cuarto de conducta materna del Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor en el Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Antes de los experimentos los animales se mantuvieron en un ambiente limpio y saludable, permanecieron en cajas con medidas de 47 x 32 x 20 cm y se realizó el cambio de caja los días lunes, miércoles y viernes y se les colocaba viruta de

madera presurizada (Aspen Chip®, Estados Unidos de América) para roedores limpia, además se les nutrió con alimento balanceado para roedores (LabDiet 5001, Purina Mills, Estados Unidos de América) y agua potable Ciel™ (Coca Cola Company, México) en bebederos de plástico de propilometileno de 500 mL. Para reducir el estrés del cambio de caja en las ratas madres, no se realizó el cambio de caja antes descrito, en su lugar, solo se removió la viruta de madera que se encontraba fuera del nido, se colocó nueva viruta de madera y paja especial para nido (7093 Teklad™ shredded aspen bedding, Estados Unidos de América) en la misma caja.

El peso de las crías fue determinado empleando una balanza gramataria (Mettler Toledo modelo SB8000, Estados Unidos de América), con una sensibilidad de 1 gr. Los materiales de cirugía están descritos en la metodología 2.

Todos los videos fueron grabados con la cámara Sony Handycam (modelo HDR-PJ260V®, Japón). Los datos obtenidos se transfirieron a tablas de Microsoft Office Excel 2007. Para el análisis estadístico de los datos se usó el programa R v.3.4.1 (R Core Team, 2013). El programa Sigma Plot v.11.0 y R v.3.4.1 se usaron para representar de forma gráfica los datos.

## 6.2 MÉTODOS

Todos los procedimientos se realizaron conforme a la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999 para el cuidado y uso de animales de laboratorio, que siguen la norma de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América que se encuentra escrita en la guía denominada “Guide for the care & use of laboratory animals, eighth edition, 2011”.

---

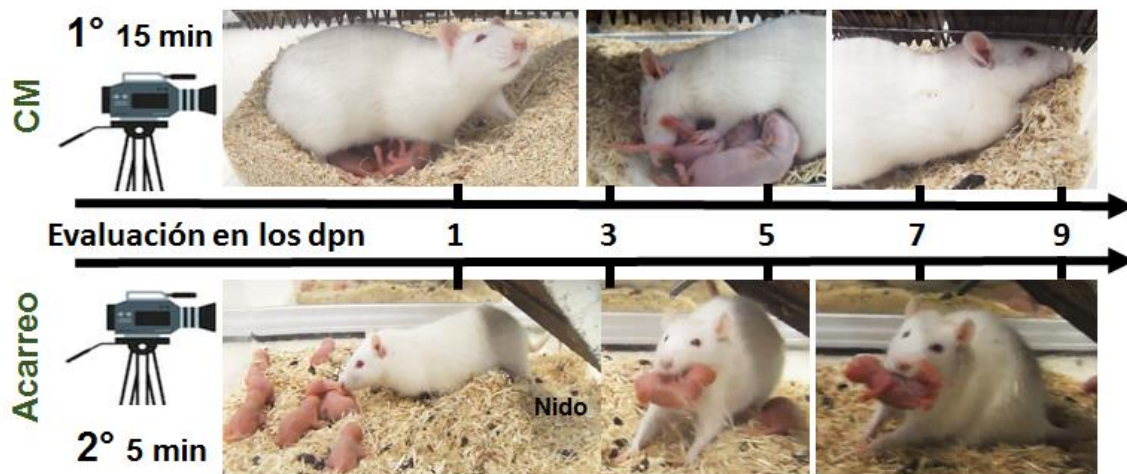
### 6.2.1 METODOLOGÍA 1

Después de recibir a las ratas preñadas procedente del Bioterio de Investigación, se les colocaron en una caja individual y se realizaron las actividades de mantenimiento hasta el día del parto. En el día del parto (día 0) se revisaron a las

crías nacidas para contar el número de crías vivas y muertas, así como la cantidad de hembras y machos. Se ajustaron las camadas a 8 crías, preferentemente formado por 4 hembras y 4 machos.

Se tomó una muestra de su conducta materna en los días 1, 3, 5, 7 y 9 posparto. Primero se calificó la calidad del nido, luego se grabó con la cámara Sony Handycam (modelo HDR-PJ260V®, Japón) durante 15 minutos, sin ningún tipo de intervención del observador.

Al término del primer video se movió a la madre de la caja a una de menor tamaño para reducir su estrés durante la manipulación de las crías, en seguida se tomó viruta de madera del nido y se frotó entre los dedos del experimentador con el fin de impregnar el olor del nido a los guantes, de esta forma se evitó que las crías se contaminen con otros aromas, después se sacaron a las crías del nido y se colocaron en la caja de forma equidistante entre ellas y alejadas también del nido. Más adelante se introdujo a la madre a la caja original y se grabó su comportamiento durante 5 minutos. Véase Figura 10.



**Figura 10. Protocolo de evaluación de la CM.** Los videos de 15 minutos siempre fueron los primeros y se usaron para evaluar los componentes maternos, excepto la conducta de acarreo, la cual se evaluó en los videos de 5 minutos, que siempre se realizaron después. CM- componentes maternos, dpn- días post-natales, min- minutos.

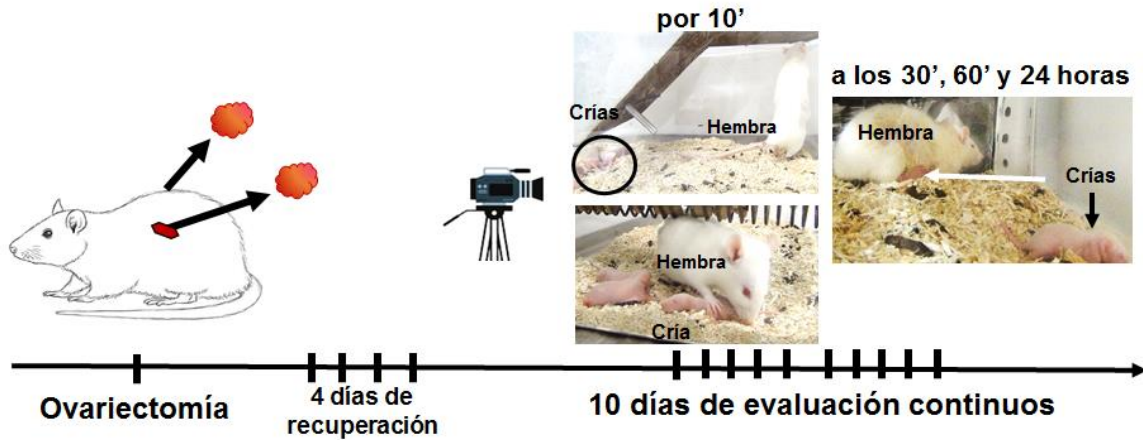
Para reducir la amenaza de validez de los resultados debido a las oscilaciones circádicas, los videos que evaluaron la conducta materna se realizaron siempre entre las 10.30 y 11:45 de la mañana, mientras que los videos que evaluaron el acarreo se grabaron de 10:45 a 12:15 horas del día.

---

### 6.2.2 METODOLOGÍA 2

Después de recibir a las ratas nulíparas y las preñadas del Bioterio de Investigación, se les colocó en pareja en una caja individual. Las ratas preñadas donadoras tuvieron el mismo cuidado previo que las ratas de la metodología I hasta el comienzo de las pruebas. Cuatro días antes de empezar las pruebas se les realizó una ovariectomía para evitar el posible efecto del ciclo estral y sus concomitantes cambios hormonales en las conductas a medir, después se realizaron las actividades de mantenimiento hasta el día dos post-natal de la primera rata preñada en parir, momento en el cual comenzaron las pruebas.

La prueba consistió en colocar 3 crías del mismo factor control-mutación en la caja de la hembra nulípara y hacer videograbaciones de 10 minutos con la cámara Sony Handycam (Japón) en un horario entre 8:30 a 10:30 horas del día, después se checaron a los 30, 60 minutos y a las 24 horas. Finalizada la evaluación, se devolvieron las crías a su madre original. La evaluación se realizó a diario por 10 días consecutivos, como se muestra en la Figura 11.



**Figura 11. Protocolo de evaluación de la sensibilización.** A las hembras nulíparas se les practicó la ovariectomía, se dejó pasar 4 días de recuperación y en los siguientes 10 días, se evaluaron sus respuestas a 3 crías extrañas. Cada día se realizaron videograbaciones de 10 minutos en los cuáles se evaluó la ubicación de la hembra respecto de la cría y sus acciones hacia estas, ya en los chequeos consecutivos se evaluaron solo las acciones. Los criterios de ubicación y las acciones se describen más adelante.

Las ratas preñadas donadoras proveyeron crías estímulo a las hembras nulíparas. Las crías para la prueba de sensibilización fueron de 2-9 días posparto y fueron del mismo grupo control-mutación, al de la hembra nulípara.

### 6.2.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los videos fueron transformados a formato AVI para luego ser analizados mediante el programa The Observer XT (Noldus Technologies, Países Bajos) v. 11.0, el cual es un programa diseñado para la adquisición, administración y análisis de datos observacionales.

Se usó un diseño factorial de 2 vías para comparar los grupos de *taiep* primíparas, *taiep* bíparas, SD primíparas y SD bíparas (Tabla 1). Para comparar a los dos grupos de nulíparas se usó una muestra pareada (Tabla 2).

Tabla 1. Diseño factorial 2x2x8

	SD	<i>taiep</i>
Primípara	N=8	N=8
Multípara	N=8	N=8

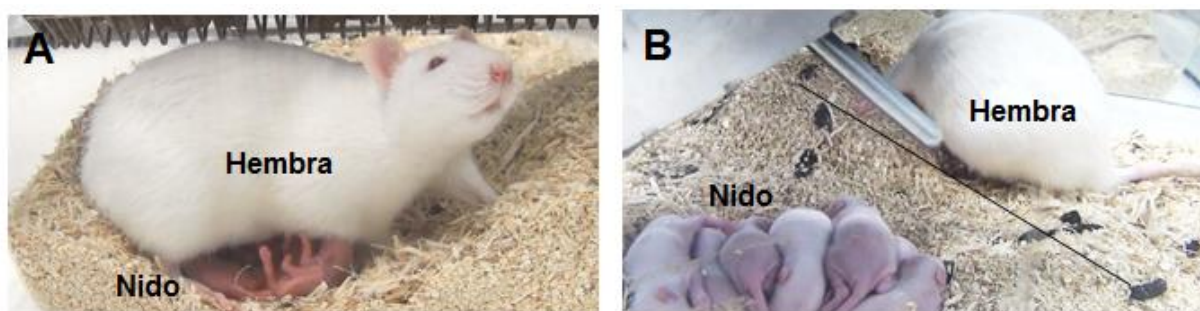
Tabla 2. Muestra Pareada

	SD	taiep
Nulíparas	N=7	N=5

### 6.2.3.1 CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES ANALIZADAS.

#### 6.2.3.1.1 Tiempo dentro/fuera del nido

Respecto a la relación tiempo dentro/fuera del nido se tomó en cuenta el cambio de ubicación cuando el 75% del cuerpo de la hembra salió o entró al nido y fue confirmado solo si la hembra realizó el cambio de ubicación. Ver Figura 12.



**Figura 12. Ubicación de la madre respecto al nido.** En la foto **A)** la madre se encuentra dentro del nido con las crías, en **B)** la hembra explora la caja y se encuentra fuera del nido lejos de las crías.

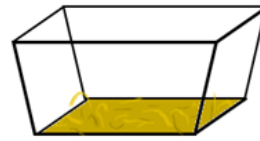
#### 6.2.3.1.2 Calidad del nido

La calidad del nido fue calificada en base a la escala propuesta por Rosenblatt (1969). Esta escala establece que cuando las hembras no construyen nido se evalúe como un nido tipo 1, si construyen un nido sin altura y laxo se tiene un valor de 2. Si el nido que construyen es compacto, pero con altura menor a cinco centímetros su valor es de 3 y finalmente si las hembras construyen el nido de forma compacta y con altura igual o mayor a cinco centímetros entonces tiene un valor de 4. Véase Figura 13.

### Vista superior de la caja

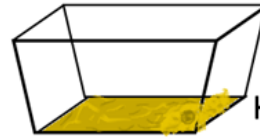
### Vista lateral de la caja

#### Puntaje 1



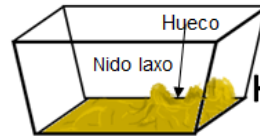
Material  
esparcido

#### Puntaje 2



2 cm de  
elevación

#### Puntaje 3



5 cm de  
elevación

#### Puntaje 4

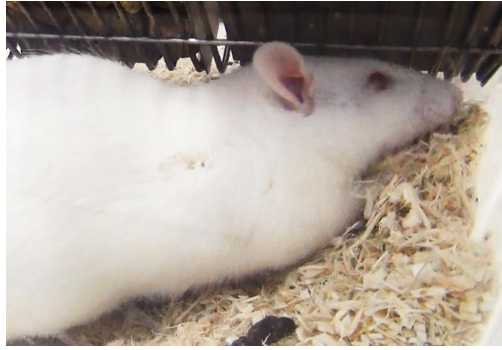


Más de 5  
cm de  
elevación

**Figura 13. Puntaje del nido.** Los diferentes puntajes de nido se otorgan con base a la altura y compactación.

#### 6.2.3.1.3 Reconstrucción del nido

Se identificó como reconstrucción del nido cualquier acción que lleve a la hembra a mover el material hacia dentro del nido, ya sea con el hocico o con las patas, también fueron tomadas en cuenta las acciones que moldearon al nido, como es compactar la paja o formar el orificio de entrada hacia el nido. Véase Figura 14.



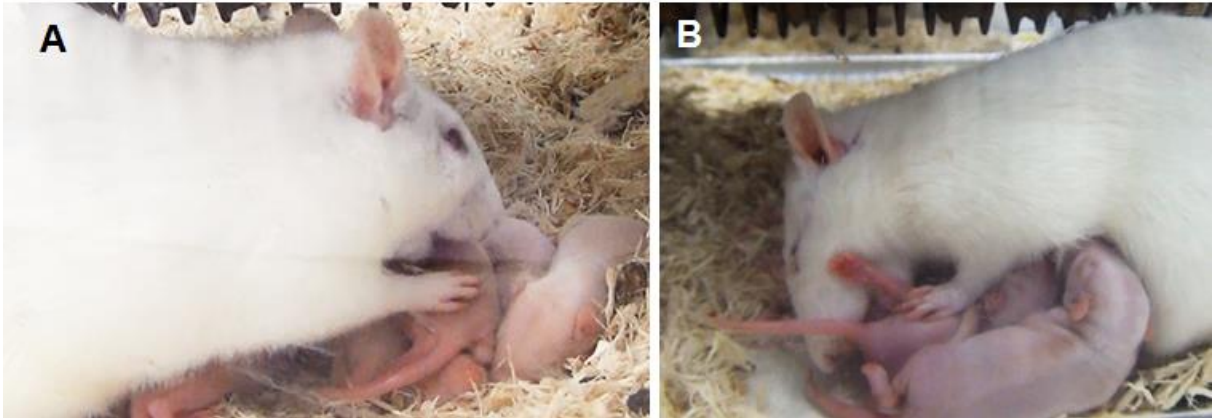
**Figura 14. La madre en el proceso de construcción del nido.** Note que la hembra eleva el material del nido sobre la caja.

#### **6.2.3.1.4 Lamido corporal**

El lamido corporal fue identificado cuando la hembra usó su lengua para lamer de manera continua el cuerpo de, por lo menos, una cría desde la zona que corresponde al tronco posterior de la cría hasta la zona anterior. Cuando la hembra no se encontró directamente en el campo visual, se identificó el lamido corporal con los movimientos repetidos de flexión y extensión de la cabeza de la hembra que son características de esta acción.

#### **6.2.3.1.5 Lamido ano-genital**

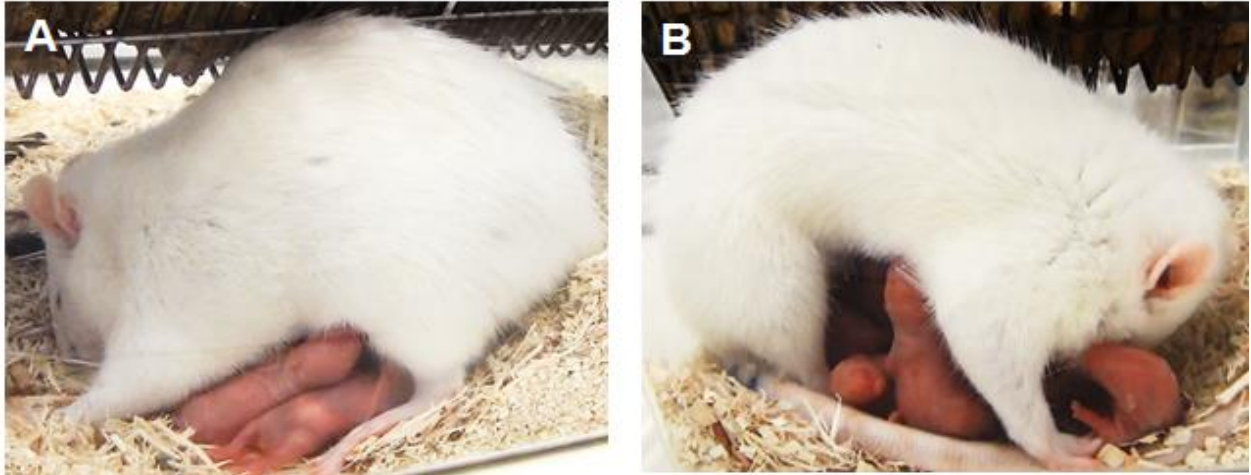
De manera similar al lamido corporal, el lamido ano-genital se identificó cuando la hembra usó su lengua para lamer de manera continua el área anal y genital de una cría. Cuando la hembra no se encontró directamente en el campo visual, se identificó el lamido ano-genital con la vibración que presentan en la cabeza las hembras cuando realizan esta conducta. (Véase figura 15).



**Figura 15. Conducta de aseo hacia las crías.** En la foto **A)** se observa a una hembra lamando el torso de una cría, lo que representa al lamido corporal. En la foto **B)** se muestra a una hembra lamando el área ano-genital, note la extensión de la extremidad posterior de la cría.

#### **6.2.3.1.6 Amamantamiento**

Respecto al amamantamiento de alta xifosis fue reconocido cuando la hembra realizó una pronunciada ventroflexión de la columna vertebral, se mantuvo inmóvil, con las extremidades posteriores separadas y con la cabeza en dirección al vientre, mientras que en el amamantamiento de baja xifosis la hembra solo requirió mantener una posición que hiciese disponibles a los pezones para las crías, puede adoptar una posición similar al amamantamiento de alta xifosis con menos espacio en la zona ventral, al igual que puede encontrarse recostada de forma lateral. Las posturas que adoptó la hembra se consideraron dentro del amamantamiento, cuando al menos una cría estuvo sujeta firmemente a los pezones (Véase Figura 16).



**Figura 16. Posiciones de amamantamiento.** **A)** Se muestra a una hembra realizando el amamantamiento de baja xifosis, note que la madre se sostiene sobre las crías durante el amamantamiento. **B)** Se muestra el amamantamiento en la posición de alta xifosis, la diferencia es la posición intensa para que se forme un domo donde se localizan las crías.

#### **6.2.3.1.7 Tipos de acarreo**

Se midió la cantidad de acarreos adecuados, atípicos, nulos y reacarreos. Un acarreo adecuado fue aquel donde la madre sujetó a la cría de la piel en la zona dorsal del cuello y no lo soltó hasta llegar al nido, un acarreo atípico fue aquel en el que la hembra sujetó a la cría en otra zona diferente del cuerpo de la cría que no sea la zona dorsal del cuello. Cuando las crías regresaron solas al nido o no fueron acarreadas en el tiempo de evaluación se consideraron como un acarreo nulo. Si la madre empezó a acarrear a una cría, la depositó fuera del nido y en otro intento la regresó al nido se evaluó como un reacarreo, siguiendo lo propuesto por Ugarte y cols en el 2011. Cada cría contó como un acarreo, una cría fue equivalente a un acarreo adecuado, uno atípico, uno nulo, o como reacarreo (Véase figura 17). En cada video se contaron cuántos acarreos de cada tipo realizó la madre.



**Figura 17. Conducta de acarreo.** A) Se muestra un acarreo adecuado donde la hembra sujeta a la cría del dorso del cuello, lo que induce un reflejo de inmovilidad que facilita el transporte hacia el nido. B) Se observa un acarreo atípico donde la hembra sujeta de la espalda posterior cerca de la zona de la cola. C) Se observa un acarreo nulo donde una cría regresa al nido sin la intervención de la madre.

#### 6.2.3.1.8 Latencia al primer acarreo

La latencia al primer acarreo fue considerado como el tiempo entre el comienzo de la prueba y el momento en que la hembra sujetó a una cría para llevarla al nido. El destino de la primera cría acarreada fue el nido, cuando la madre a evaluada sujetó y soltó a la primera cría antes de llegar a este no fue tomado en cuenta como primer acarreo.

#### 6.2.3.1.9 Tiempo de acarreo de cada cría

Para este trabajo se tomó en cuenta el tiempo promedio que tardaron las madres en acarrear a cada cría al nido. El tiempo empezó a contar desde que la hembra sujetó a la cría hasta que la misma fue devuelta al nido. El valor de cada día fue el promedio del tiempo de acarreo de las 6-8 crías que constituyeron la camada.

#### 6.2.3.1.10 Acarreo de la camada

Se midió el tiempo total que tardó la madre en acarrear toda la camada al nido, el inicio de esta conducta fue identificado cuando la hembra sujetó a la primera cría que llevo al nido y terminó cuando la hembra depositó en el nido a la última cría.

#### 6.2.3.1.11 Conductas no maternas

Las conductas no maternas se midieron de igual forma como las maternas. La conducta no maternal de exploración de la caja fue identificada cuando la madre se encontró en movimiento alrededor de la caja o la conducta de erguido. En cuanto al auto-aseo se estableció cuando la madre usó su lengua para lamerse el cuerpo, y

cuando se acicaló la cabeza. La última conducta no maternal a evaluar fue la alimentación que se caracterizó por la obtención de comida del depósito, su ingesta y cuando bebió agua del bebedero (Véase figura 18).



**Figura 18. Despliegue de conductas no maternales.** A) Se observa a una hembra explorando la caja. B) Una madre alimentándose del depósito. C) se observa a una hembra auto-aseándose el cuerpo.

#### **6.2.3.1.12 Fertilidad**

La fertilidad fue medida como la cantidad de crías que parió una hembra. En el día del parto se contaron cuántas crías nacieron, estuvieran vivas o muertas.

#### **6.2.3.1.13 Supervivencia**

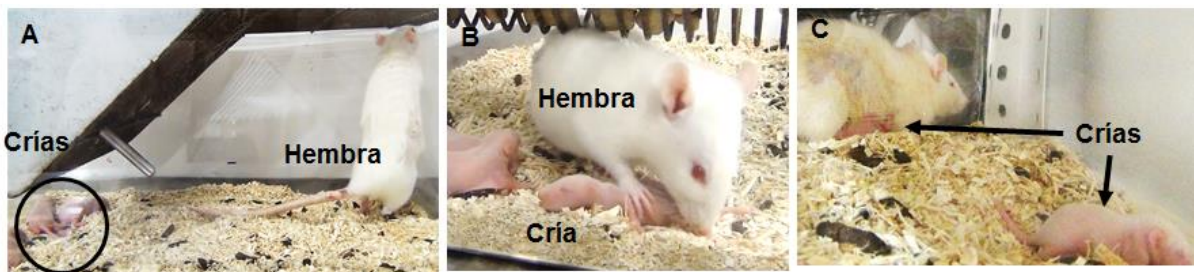
Para medir si las madres pudieron criar una camada exitosa, se contaron el número de decesos que se presentaron en cada camada. Una muerte de cría fue aquella donde el cuerpo de la cría sin vida fue encontrado intacto, sin mordidas ni partes del cuerpo faltantes. En cambio un infanticidio fue aquel donde desapareció completamente una cría o cuando se encontraron restos de la cría escondidos entre la paja de la caja. Se registró cada tipo de muerte y la madre en la que se presentó estos eventos.

#### **6.2.3.1.14 Monitoreo del peso de las crías y de las madres**

El crecimiento de las crías fue medido a través del área bajo la curva que se produjo al promediar el peso de las crías de una camada una vez a la semana, por cinco semanas después del parto. El área bajo la curva se determinó mediante el método de sumas por promedio de Riemann (Siero *et al.*, 2012). Se usó el mismo método para monitorear el peso de las madres.

### 6.2.3.1.15 Sensibilización

Para evaluar la sensibilización materna se tomaron varios criterios en consideración, estos fueron la aproximación a las crías, la construcción de nido, el acarreo de las crías y el ovillarse sobre las mismas. Se consideró que una hembra se aproxima a las crías si esta se acerca a por lo menos una cría y le olfatea el cuerpo completo. En el caso del protocolo de sensibilización materna la construcción del nido se definió cuando la hembra mueva con las extremidades anteriores paja hacia las crías sin cubrirlas, si las cubre esta acción se denominó como enterramiento de las crías. En este protocolo el acarreo de las crías fue demarcado cuando la hembra trasladó a una cría de un punto de la caja a otro cualquiera con la condición de que lo realice con el hocico sobre el dorso del cuello. Se consideró que una hembra se ovilló sobre las crías cuando activamente buscó cubrirlas con su cuerpo o cuando permitió, sin evadirlas, que las crías se posicionaran en el centro de su vientre. También se anotaron conductas aversivas hacia las crías, como mordidas, infanticidio y enterrarlas con paja. El quinto criterio de la sensibilización materna fue anotado si los cuatro criterios anteriores se cumplen dos días seguidos. La latencia a ser completamente maternal se usó para comparar ambos grupos de ratas. De igual manera se evaluó el tiempo que la hembra estuvo en contacto con las crías, el criterio es el mismo al de la aproximación de las crías, también se midió el tiempo que las hembras estuvieron lejos de las crías, específicamente cuando se posicionaron en la zona contraria a donde estaban las crías (Véase figura 19).



**Figura 19. Variables evaluadas en la sensibilización.** A) Una hembra nulípara, se mantiene lejos de las crías en el lado contrario a estas. B) Una hembra teniendo contacto con una cría, la olfatea en su zona posterior. C) Se muestra a una hembra 24 horas después de dejarle las crías, se observa que acarreo solo a una cría al nido y se ovilla sobre ella, mientras que deja a otra fuera del nido.

### 6.2.3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para garantizar la normalidad de los datos se realizó la prueba Shapiro-Francia proveniente del paquete “nortest” del programa R. Por ser un diseño balanceado se procedió directamente a analizar los datos con pruebas de ANOVA de dos vías. A los resultados significativos se les realizó una prueba *post-hoc* de Tukey-Kramer (HSD). Cuando un grupo de datos violó el parámetro de normalidad se procedió a garantizar la homocedasticidad de las varianzas con la prueba de Bartlett, y en seguida se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, cuando un resultado fue significativo se realizó la prueba *post-hoc* de pares de la U de Mann-Whitney con corrección de significancia Holm 1979.

Las variables ordinales, discretas y de proporción fueron analizadas por medio de la prueba chi cuadrada. Los datos de sensibilización materna fueron analizados con una prueba t de Student para dos muestras (R Core Team, 2013).

El nivel de significancia para todas las pruebas fue de  $\alpha=0.05$ .

## 7. RESULTADOS

Las hembras primíparas se evaluaron en edades similares ( $t=1.24$ ,  $gl=11.56$ ,  $p>0.05$ ), mientras los grupos de las bíparas difirieron significativamente en la edad, véase Tabla 3. La edad se consideró como el número de días.

**Tabla 3. Edades de las hembras evaluadas.**

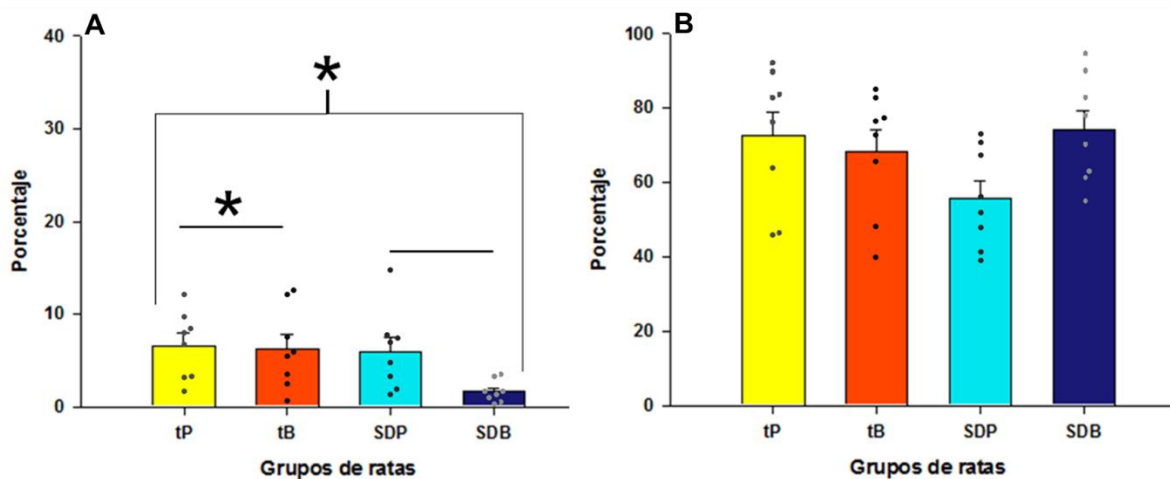
Días de vida (Al inicio de las pruebas)		
	<i>taiep</i>	Sprague-Dawley
Primípara	109.75 ± 4.86	105.63 ± 7.98
Bípara	173.38** ± 9.72	153.13 ± 7.23

Se compararon con una t de Student el grupo de las *taiep* primíparas con las SD primíparas, y las *taiep* bíparas con las SD bíparas ( $t=4.72$ ,  $gl=12.93$ ,  $n=8$ ,  $**P<0.001$ ). En la tabla se presenta la media y  $\pm$ E.E.M.

### 1) Amamantamiento

Las ratas *taiep* invierten más tiempo en la posición de alta xifosis, siendo significativo entre el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=4.43$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2_p=0.136$ ), no se encontró diferencia en la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=3.34$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.106$ ), ni en la interacción entre estas ( $F_{(1,28)}=2.38$ ,  $p=0.134$ ,  $\eta^2_p=0.078$ ). La post-prueba de Tukey mostró diferencias entre el grupo de las *taiep* primíparas y las SD bíparas,  $p=0.044$ , véase figura 20A.

Al evaluar el amamantamiento de baja xifosis se obtuvo un aumento visible del tiempo invertido en esta conducta entre las SD primíparas y las SD bíparas, esta dinámica se ve revertida en los grupos *taiep* de manera menos evidente, véase Figura 20B, sin embargo no se encontró ninguna diferencia en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=0.966$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.033$ ), ni en la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=2.139$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.071$ ), pero si existe una tendencia en la interacción entre ambos factores ( $F_{(1,28)}=4.078$ ,  $p=0.053$ ,  $\eta^2_p=0.127$ ). En general las hembras realizan por más tiempo la postura de baja xifosis que la de alta xifosis.



**Figura 20. A) Tiempo de amamantamiento de alta xifosis.** Existen diferencias significativas entre las sublíneas ( $F_{(1,28)}=4.43$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2_p=0.136$ ). Note que las SD bíparas son las que menos tiempo mantienen la postura de alta xifosis y este grupo tiene diferencia significativa contra las *taiep* primíparas (Tukey HSD,  $*P<0.05$ ). **B) Tiempo de amamantamiento de baja xifosis.** Se observa que ambos grupos de *taiep* se mantienen de forma similar mientras que en las SD las bíparas

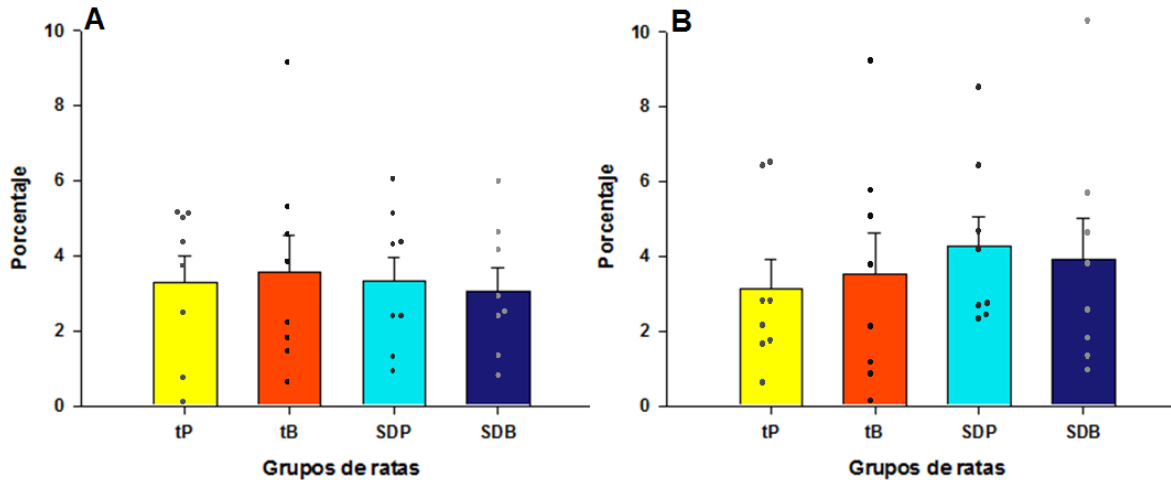
superan a las primíparas. Las barras representan la media  $\pm$ E.E.M y cada punto representa a un individuo. tP- *taiep* primíparas, tB-*taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB-SD bíparas.

## 2) Lamido a las crías

Cabe la pena destacar que ambos tipos de lamido no sobrepasaron los 10 minutos del tiempo total.

Se obtuvo que en el grupo de las *taiep* primíparas son las que tuvieron el valor más bajo de lamido corporal y que en el grupo de las *taiep* bíparas tuvieron el más alto. Mientras que ambos grupos de madres SD no se obtuvieron diferencias en el tiempo que invierten en esta conducta (Véase Figura 21A). El análisis estadístico revela que no se obtuvieron diferencias significativas en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=0.126$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.004$ ), ni en el factor de experiencia materna ( $F_{(1,28)}=0.007$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.0002$ ), ni en la interacción de ambos factores ( $F_{(1,28)}=0.141$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.004$ ).

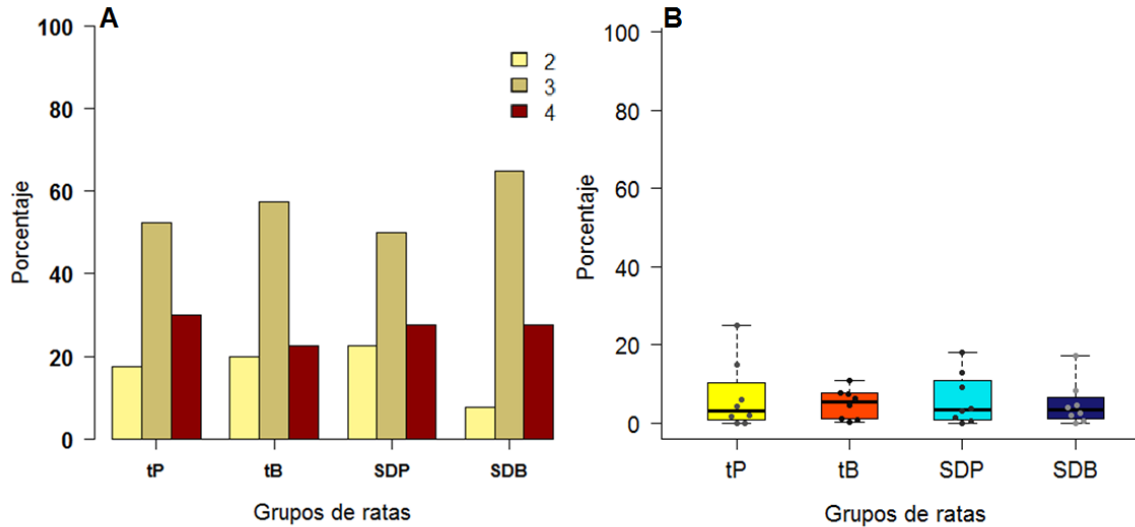
Los resultados del lamido ano-genital arrojan una mayor variabilidad respecto a lo obtenido en el lamido corporal dentro de cada grupo de ratas (Véase Figura 21B). La estadística revela que no se obtuvieron diferencias significativas en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=0.615$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.021$ ), tampoco tuvo efecto la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=0.01$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.0003$ ), ni en la interacción de ambos factores ( $F_{(1,28)}=0.168$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.005$ ).



**Figura 21. A) Lamido corporal a las crías.** Todos los grupos muestran un lamido corporal a sus crías similar. **B) Lamido ano-genital a las crías.** Note que, similar al lamido corporal, los valores entre grupos no difieren. Las barras representan la media  $\pm$ E.E.M y cada punto representa a un individuo. tP- *taiep* primíparas, tB-*taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB-SD bíparas.

### 3) Evaluación de la calidad y reconstrucción del nido.

Respecto a la calidad del nido, todos los grupos tuvieron proporciones similares entre las cuatro categorías que se usó para evaluar la calidad del nido. El nido con mayor porcentaje fue el de calificación 3, el segundo con mayor porcentaje fue el nido de calificación 4, el de menor porcentaje fue el nido de calificación 2, y no se obtuvo ninguna calificación 1. La prueba de  $\chi^2$  cuadrada muestra que no hay diferencia estadística en la proporción de las distintas categorías de nido que las madres construyeron, ( $\chi^2=4.449$ , g.l=6,  $p>0.05$ ,  $\phi=0.117$ ); (Véase Figura 22A). De la misma manera no hay diferencias entre los grupos de madres en el tiempo que la hembra realiza la reconstrucción del nido. La ANOVA de Kruskal-Wallis no mostró diferencias entre grupos de madres ( $\chi^2=0.96$ , g.l=3,  $p>0.05$ ,  $\eta^2=003$ ) (Véase Figura 22B).

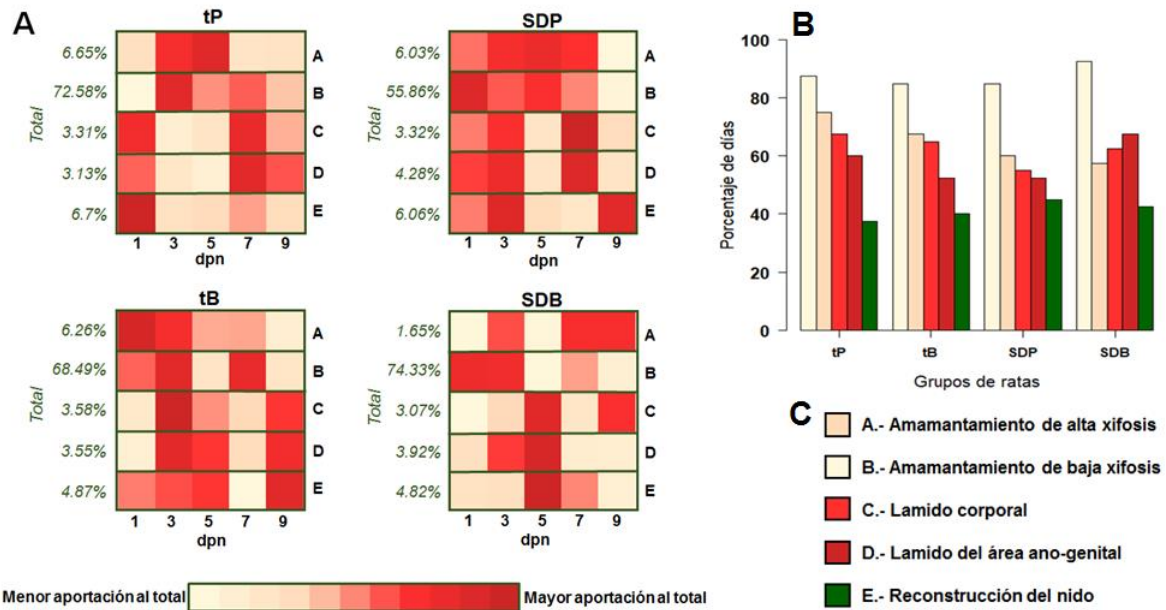


**Figura 22. Evaluación de la calidad y construcción del nido. A)** Se representa el porcentaje de tipos de nido que construyeron las madres. Note que ningún grupo presentó la calificación 1, razón por la cual no se graficó. Las SD bíparas construyeron con menor frecuencia nidos de calificación 2, siendo las SD primíparas las que construyeron con mayor frecuencia nidos de calificación 2. Las hembras *taiep* primíparas son las que construyeron más nidos de calidad 4, y las *taiep* bíparas construyeron menos nidos de calificación 4. Cada barra representa el porcentaje normalizado de las 40 observaciones para cada grupo. **B)** Determinación de la reconstrucción del nido. Note que varios individuos no mostraron la conducta de reconstrucción del nido (Valor 0). Cada caja representa la mediana, el rango intercuartilar y el rango total. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB-*taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB-SD bíparas.

#### 4) Frecuencia de despliegue de las conductas maternas.

Los cuatro grupos de madres estudiadas presentaron una distribución distinta entre ellas. En las madres *taiep* primíparas el lamido corporal y el ano-genital están principalmente distribuidos en el 1° y el 7° día, mientras que ambos tipos de amamantamiento se concentran más en el 3° y 5° día de evaluación, respecto a las madres *taiep* bíparas todas las conductas maternas se distribuyen de manera similar entre los días de evaluación con excepción del 7° día (Véase Figura 23A). La conducta de amamantamiento de baja xifosis es la más frecuente en todos los grupos de hembras, la siguiente conducta más común fue el amamantamiento de alta xifosis, seguido del lamido corporal y después del lamido anogenital, por último la conducta materna que menos despliegan las hembras durante los 5 días de evaluación fue la reconstrucción del nido. Al analizar la proporción de las

frecuencias no se encontraron diferencias significativas, entre los grupos de hembras ( $\chi^2=2.543$ , g.l=12,  $p>0.05$ ,  $\phi=0.041$ ); (Véase Figura 23B).

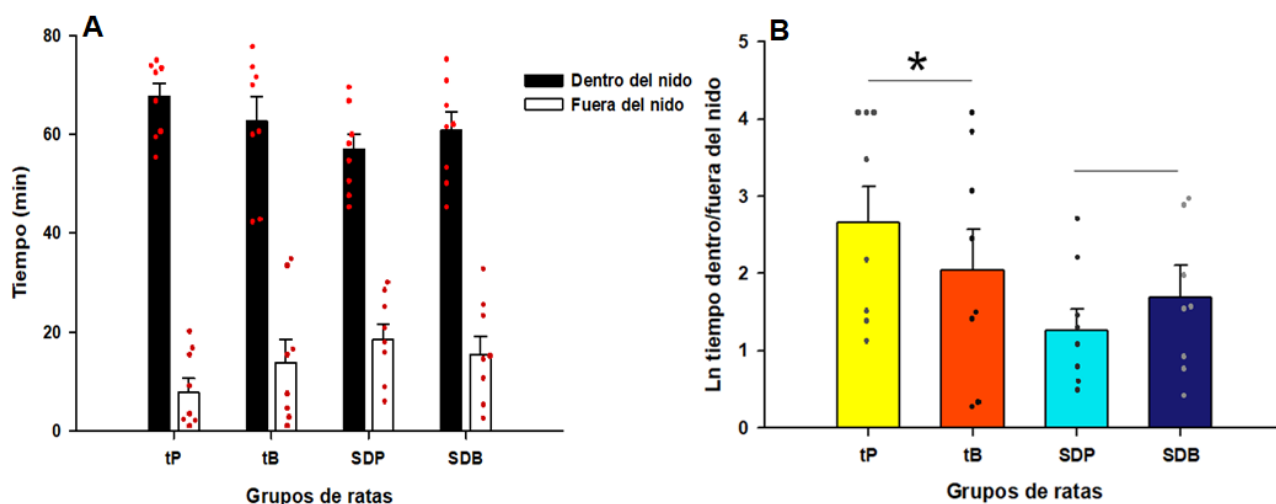


**Figura 23. Distribución y frecuencia de días que presentaron conductas maternas. A)** Note que las madres *taiep* primíparas y las SD bíparas concentran las conductas maternas en días particulares, en cambio las madres *taiep* bíparas y las SD primíparas distribuyen las conductas maternas de manera similar en los días de evaluación. **B)** Note que en el grupo de las SD bíparas, al contrario que los otros grupos, su segunda conducta que más frecuente es el lamido ano-genital, seguido del lamido corporal y del amamantamiento de alta xifosis. El amamantamiento y la reconstrucción del nido se mantienen en la misma proporción respecto a lo obtenido en los otros grupos de hembras. **C)** Código de colores y letras para A y B. Cada barra representa la sumatoria de los días que se presentó cada conducta de los 8 individuos de cada grupo. El porcentaje se normalizó con respecto a los 40 días de observación de todos los sujetos. dpn.- días post-natales, tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

## 5) Tiempo de permanencia de las madres dentro del nido

Todos los grupos de hembras evaluados permanecieron una mayor cantidad de tiempo dentro del nido, en este sentido se calculó el logaritmo natural de la proporción tiempo dentro del nido con respecto al tiempo fuera del nido. (Véase Figura 24A). Los dos grupos de SD tienen menos variabilidad respecto de las *taiep*. Se obtuvo una diferencia significativa en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=5.707$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2_p=0.169$ ), pero no en relación a la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=0.158$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.005$ ), ni en la interacción de ambos factores ( $F_{(1,28)}=1.107$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.038$ ). El análisis *post-hoc* no arrojó ninguna diferencia entre los grupos. Se

tomó el valor 4 como máximo de la proporción, esto se presentó cuando una hembra permaneció el 100% del tiempo dentro del nido. Solo los grupos de ratas *taiep* presentaron esta proporción extrema (Véase Figura 24B).



**Figura 24. Tiempo empleado que permanecieron dentro o fuera del nido. A)** Las hembras pasan más tiempo dentro del nido que fuera de este. Las barras representan la media y el  $\pm$ E.E.M. Los puntos representan a cada uno de los individuos. **B)** Los grupos de las *taiep* tienen mayores proporciones dentro que fuera del nido ( $F_{(1,28)}=5.707$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2_p=0.169$ ). Cada caja representa la mediana, el rango intercuartil y el rango total. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

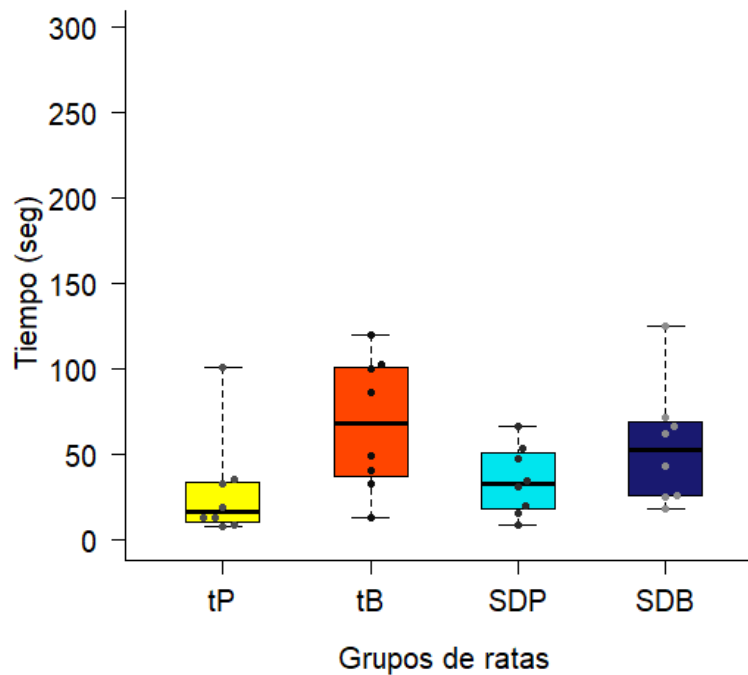
### 7.1.1 EVALUACIÓN DE LA CONDUCTA DE ACARREO DE LAS CRÍAS.

Para establecer un dato por hembra se promedió el valor obtenido de cada componente del acarreo en los 5 días de evaluación, a diferencia de los rubros anteriores donde se sumaron los valores de cada uno de los 5 días. Debido a que la prueba de acarreo requirió manipulación cada vez que comenzaba, y por lo tanto no se puede considerar como una observación continua.

#### 6) Latencia al primer acarreo

La latencia de acarreo de las *taiep* primíparas fueron las que mostraron menores latencias al primer acarreo entre los cuatro grupos de madres, mientras que la latencia de las hembras *taiep* bíparas tuvieron mayores latencias al primer acarreo

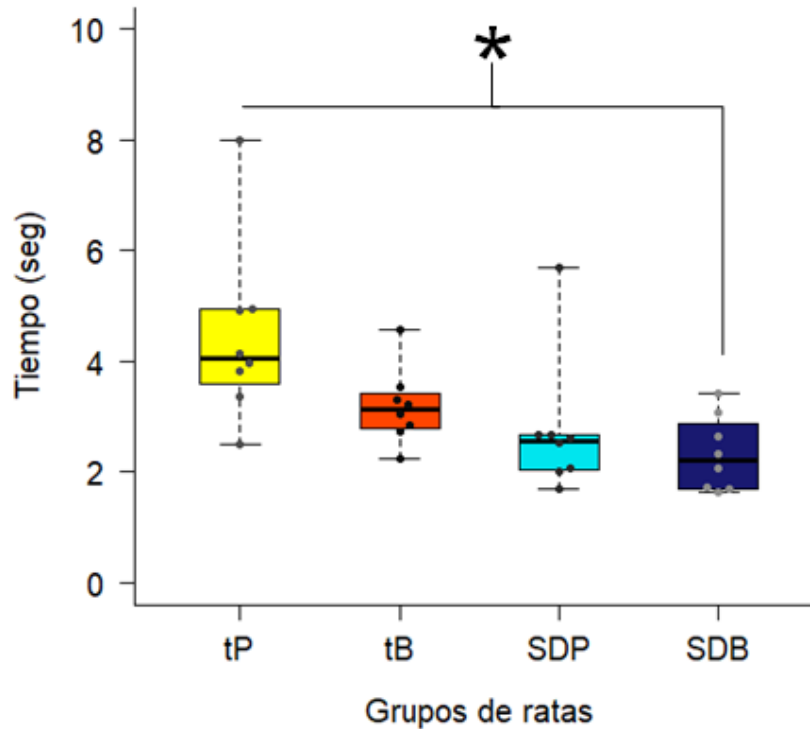
que los otros grupos, sin que se obtuvieran diferencias significativas entre los grupos ( $\chi^2=6.775$ , g.l=3,  $p>0.05$ ,  $\eta^2=0.211$ ); (Véase Figura 25).



**Figura 25. Latencia de acarreo.** Note que los promedios de las latencias se encuentran en la primera mitad del tiempo total de la prueba que fue de 300 segundos. Cada caja representa la mediana, el rango intercuartil y el rango total. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

## 7) Tiempo de acarreo de cada cría

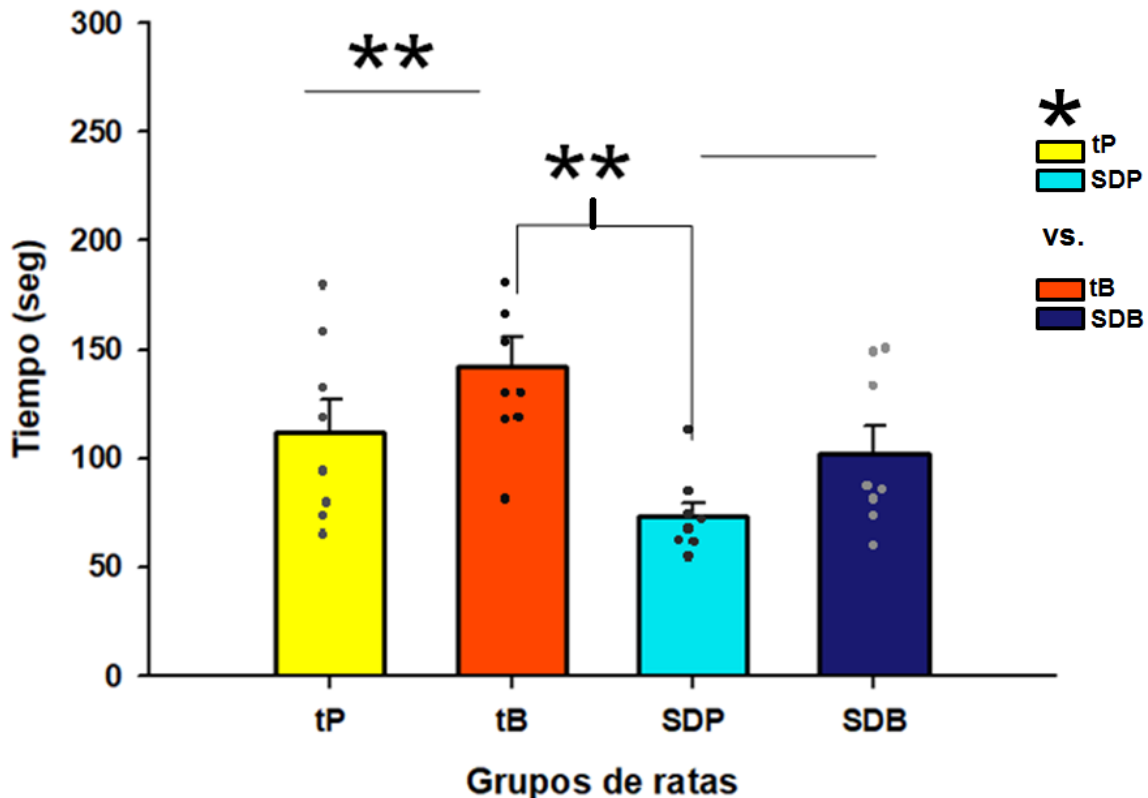
El tiempo que tardan las madres entre que sujeta a una cría y la lleva al nido se observa que las ratas *taiep*, de ambos grupos, tardan más en realizar esta acción en relación a lo obtenido en las madres SD ( $\chi^2=13.213$ , g.l=3,  $p<0.01$ ,  $\eta^2=0.371$ ); (Véase Figura 26).



**Figura 26. Tiempo de acarreo de cada cría.** Note que las hembras SD realizan en menos tiempo el acarreo de cada cría en comparación con lo obtenido en las hembras *taiep*.. El ANOVA Kruskal-Wallis muestra diferencias significativas ( $\chi^2=13.213$ , g.l=3,  $p<0.01$ ,  $\eta^2=0.371$ ), y la prueba pares de Wilcoxon muestra que las *taiep* primíparas son estadísticamente diferentes a las SD bíparas ( $p<0.05$ ). Cada caja representa la mediana, el rango intercuartilar y el rango total. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

### 8) El tiempo de acarreo de la camada completa en los diferentes grupos de madres

Los resultados obtenidos del tiempo que tardaron las hembras en acarrear a toda la camada al nido muestran que las SD primíparas regresan en menos tiempo a las crías al nido; mientras que son las madres *taiep* bíparas las que significativamente demoran más, tanto en la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=4.778$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2_p=0.145$ ), como en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=9.307$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2_p=0.249$ ), pero no en la interacción de ambos factores ( $F_{(1,28)}=0.081$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.002$ ); (Véase Figura 27).

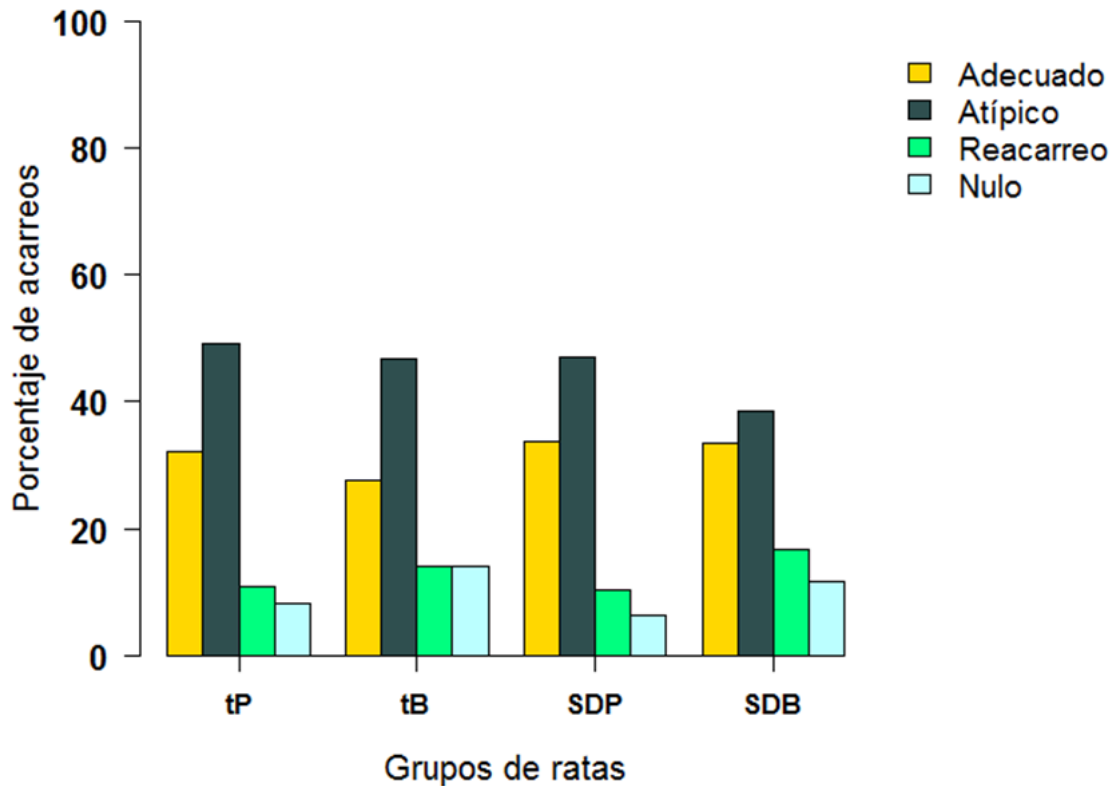


**Figura 27. Acarreo de la camada al nido.** Note que los grupos de las bíparas tienen mayores promedios que las primíparas. Se encontraron diferencias entre la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=4.778$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2_p=0.145$ ), como en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=9.307$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2_p=0.249$ ). La prueba de Tukey revela que existen diferencias significativas entre las SD primíparas y las *taiep* bíparas (\*\* $p<0.01$ ). Cada barra representa la media  $\pm$  E.E.M. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

### 9) Determinación de la calidad de los acarreos realizados por los diferentes grupos de madres

Para cada grupo se contabilizaron y evaluaron alrededor de 300 acarreos, que corresponden a las ocho hembras del grupo, multiplicado por los cinco días de evaluación y por el número de crías de cada camada. En las *taiep* primíparas se evaluaron  $7.4 \pm 0.84$  D.E.M en promedio por camada, con un total 295 acarreos, en el grupo de las SD primíparas se evaluaron en promedio  $7.5 \pm 0.87$  D.E.M, con un total de 300 acarreos, en las madres *taiep* bíparas se evaluaron en promedio  $7.75 \pm$  D.E.M, con un total de 309 acarreos, finalmente en el grupo de las madres SD bíparas se evaluaron en promedio  $7.8 \pm 0.51$  D.E.M 311 acarreos. En total se

evaluaron 1215 acarreos. Se evaluó la proporción de acarreos adecuados, atípicos, reacarreos o de acarreos nulos, los cuáles están representados en la Figura 28. El acarreo atípico fue el que más desplegaron todos los grupos de madres, seguido del acarreo adecuado.



**Figura 28. Proporción de los acarreos desplegados por las madres.** Note que la proporción entre acarreos adecuados entre la *taiep* primípara y la *taiep* bípara es similar, mientras que entre la SD bípara muestra menos acarreos atípicos en relación a los adecuados que la SD primípara. La prueba chi cuadrada arroja diferencias entre las proporciones de los grupos ( $\chi^2=23.64$ , g.l=9,  $p<0.001$ ,  $\phi=0.08$ ). Cada barra representa la sumatoria de cada tipo de acarreo. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

## 7.2 EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS NO MATERNALES EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE MADRES

Cabe destacar que todas las conductas no maternas no sobrepasaron los 20 minutos del tiempo total correspondiente al 25% del total de tiempo de observación.

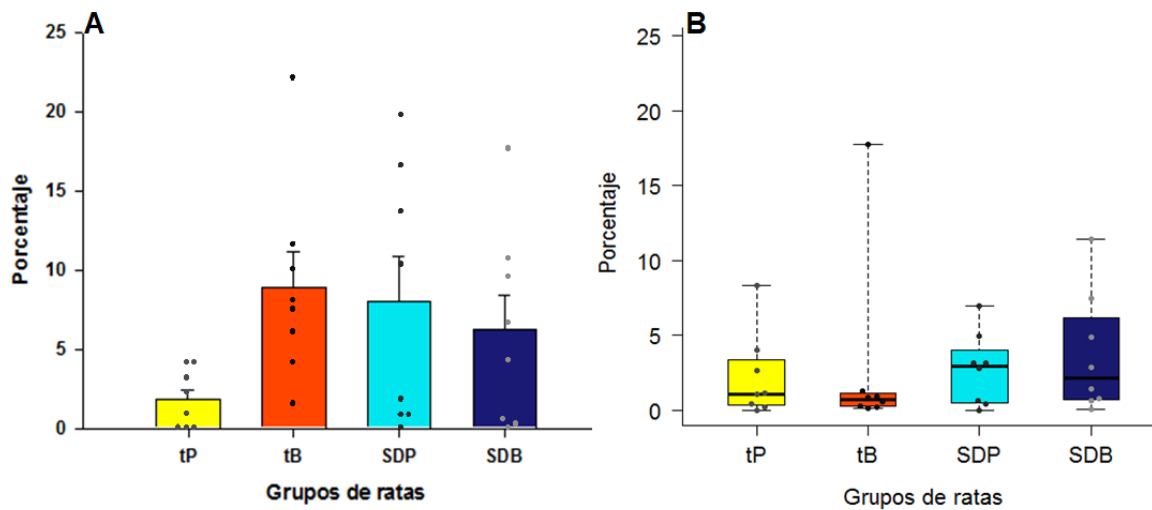
### 10) Evaluación de la conducta de alimentación.

Las ratas *taiep* primíparas muestran los valores más bajos en cuanto al tiempo dedicado a alimentarse. El ANOVA arrojó que existe una tendencia en la interacción

de ambos factores ( $F_{(1,28)}=4.184$ ,  $p=0.05$ ,  $\eta^2_p=0.13$ ), pero no mostró diferencias en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=0.654$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.022$ ), ni con respecto a la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=1.638$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.022$ ); (Véase Figura 29A).

### 11) Tiempo dedicado a la exploración de la caja de vida

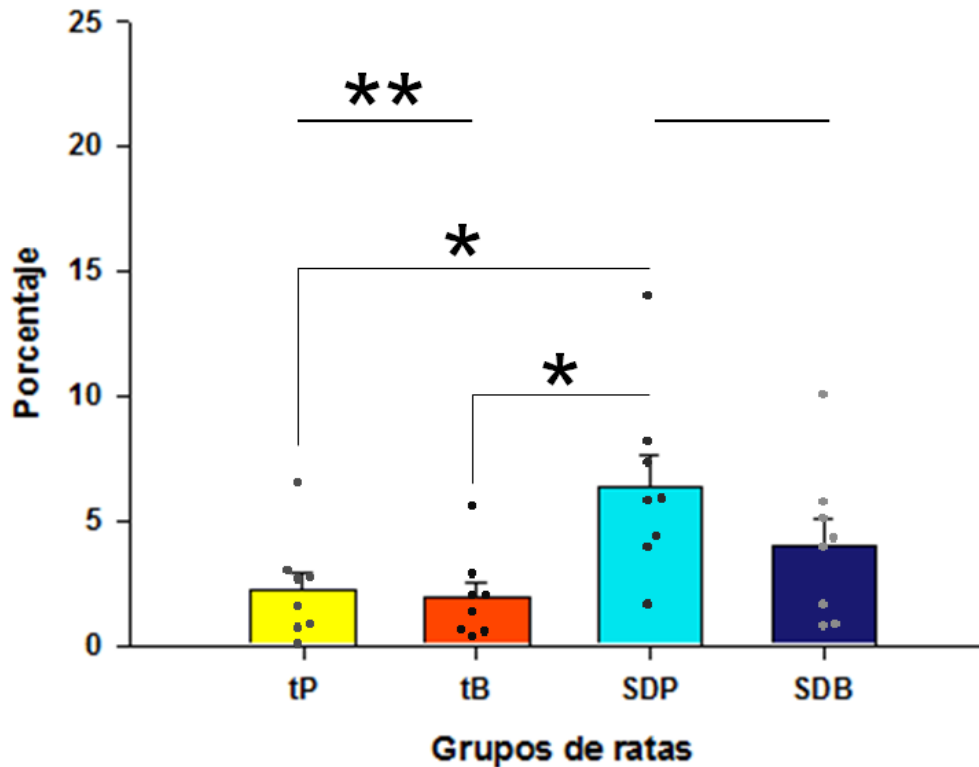
Los resultados muestran que las ratas *taiep* bíparas ( $\chi^2=2.091$ ,  $g.l=3$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2=0.07$ ); (Véase Figura 29B).



**Figura 29. A) Tiempo empleado en alimentarse.** Note que existe una menor variación en el grupo de las *taiep* primíparas. También se puede notar que en el mismo grupo no se alimentaron 3 hembras. Cada barra representa la media  $\pm$  E.E.M. Los puntos representan a cada uno de los individuos. **B) Tiempo dedicado a la exploración de la caja.** Note que las *taiep* bíparas tienen valores de exploración menores a otros grupos. Cada caja representa la mediana, el rango intercuartilar y el rango total. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

### 12) Determinación del tiempo empleado en autoasearse por los diferentes tipos de madres

El tiempo que las madres se autoasearon fue menor en el grupo de las hembras *taiep* en comparación con las madres SD ( $F_{(1,28)}=10.19$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2_p=0.266$ ). Mientras que las madres primíparas emplearon tiempos similares con respecto a lo obtenido en las bíparas ( $F_{(1,28)}=1.765$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.059$ ), y no se obtuvieron diferencias en la interacción entre ambos factores ( $F_{(1,28)}=1.001$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.034$ ) véase Figura 30.

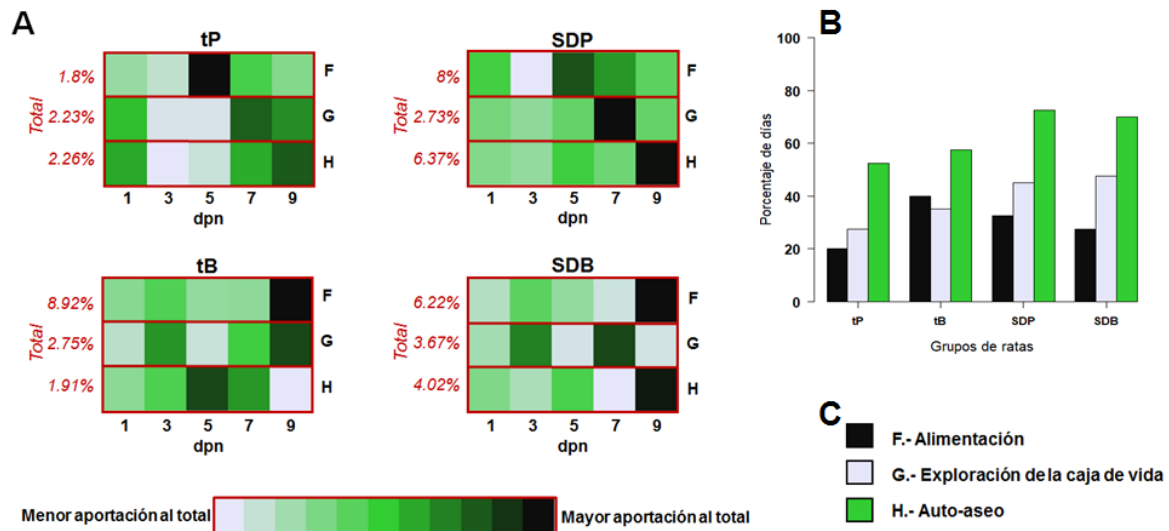


**Figura 30. Tiempo empleado en autoasearse.** Note que el grupo que más presenta esta conducta es el de las SD primíparas, mientras que ambos grupos de *taiep* presentan valores similares. El ANOVA arroja diferencias significativas en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=10.19$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2_p=0.266$ ). La prueba de Tukey muestra que existen diferencias significativas entre las *taiep* primíparas y las SD primíparas ( $*p<0.05$ ), también hay diferencias entre las *taiep* bíparas y las SD primíparas ( $*p<0.05$ ). Cada barra representa la media  $\pm$  E.E.M. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

### 13) Frecuencia con que se presentan las conductas no maternas

Las conductas no maternas son menos frecuentes que las maternas. Los grupos de madres casi no presentan conductas no maternas en el primer día de evaluación, con excepción de las hembras *taiep* primíparas. La conducta no maternal más común fue el autoaseo, la siguiente fue la exploración de la caja de vida, por último la conducta no materna que menos desplegaron las madres durante los 5 días de evaluación fue la de alimentación. Al analizar la proporción de estas frecuencias en los cuatro grupos de ratas con una chi cuadrada no se obtuvieron

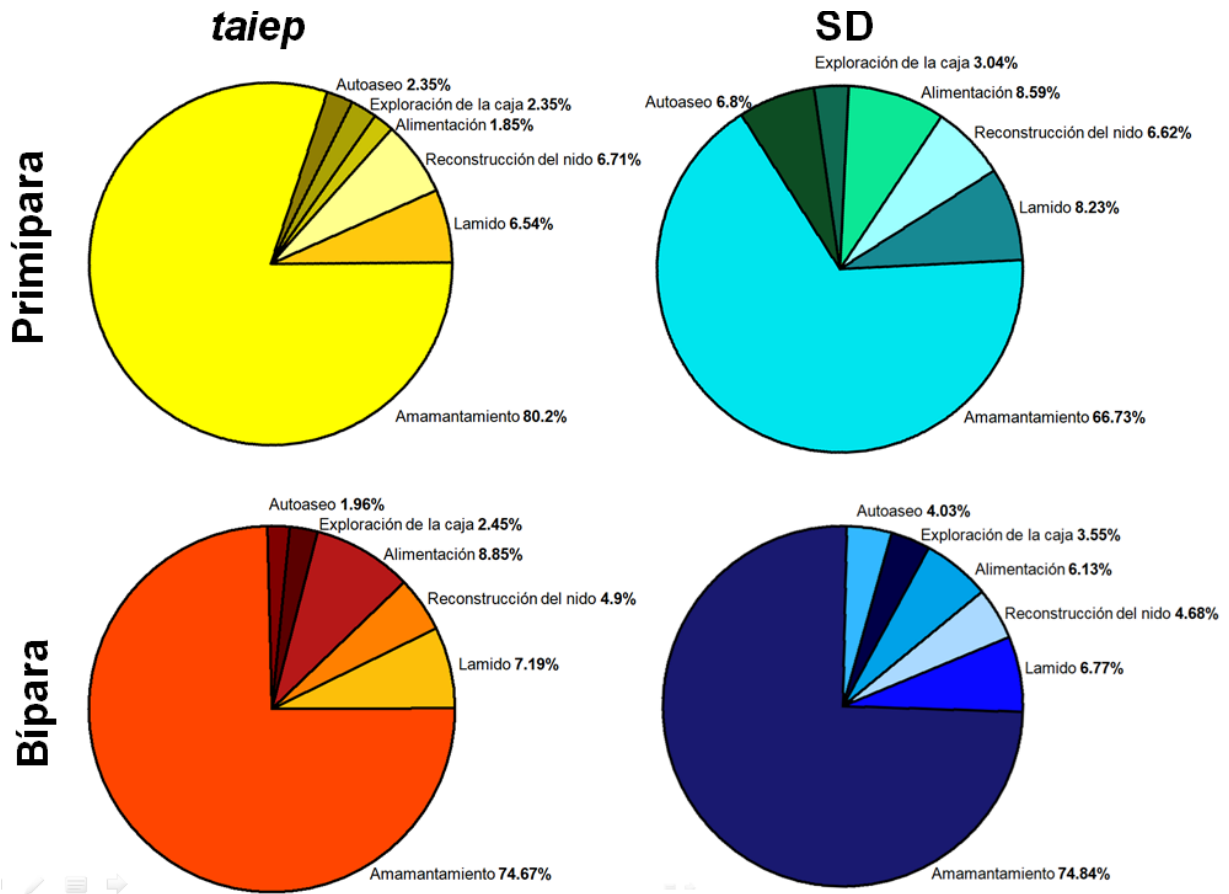
diferencias significativas entre el despliegue de estas conductas ( $\chi^2=2.663$ , g.l=6,  $p>0.05$ ,  $\phi=0.079$ ); (Véase Figura 31B).



**Figura 31. Distribución y frecuencia de despliegue de las conductas no maternas. A)** Note que en los días 7 y 9 de evaluación se concentran más las conductas no maternas. **B)** Note que el grupo de las *taiep* bíparas invierte el orden de frecuencia de la exploración de la caja y la alimentación con respecto a otros grupos, también note que las *taiep* primíparas son las que tienen menos frecuencia de las conductas no maternas presenta. Cada barra representa la sumatoria de los días que se presentó cada conducta de los 8 individuos de cada grupo. El 100% corresponde a los 40 días de evaluación. **C)** Código de colores y letras para A y B. dpn.- días postnatales, tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

#### 14) Distribución del tiempo empleado entre conductas maternas y no maternas.

Las hembras evaluadas invierten mayor cantidad de tiempo realizando el amamantamiento de las crías, con alrededor de un 75% del tiempo de observación. Las conductas de lamido de las crías y alimentación son las segundas más frecuentes con un porcentaje similar cercano a un 7%. Las conductas con menor porcentaje fueron las de exploración de la caja y el autoaseo con alrededor de un 3% (véase Figura 32).

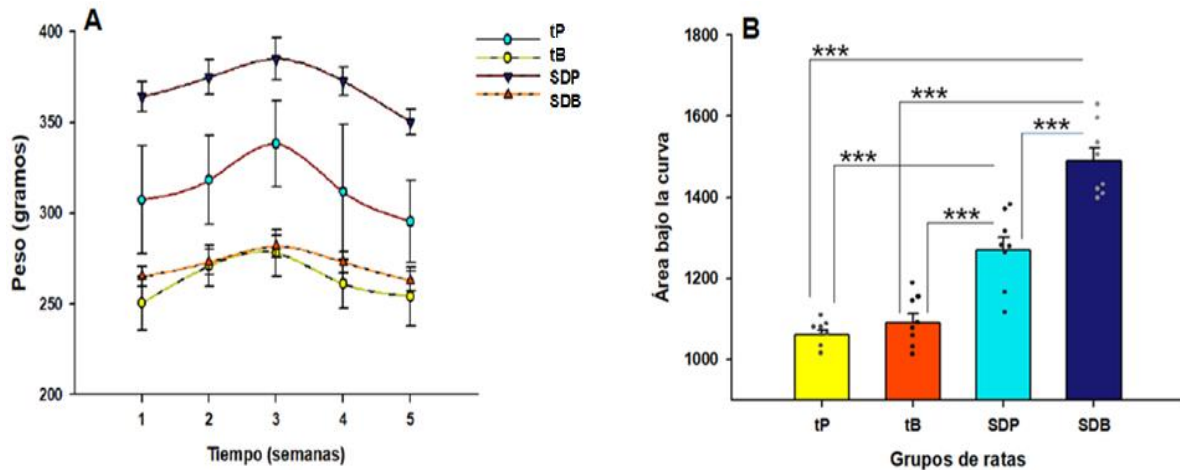


**Figura 32. Distribución del tiempo empleado en el despliegue de las conductas maternas y de las no maternas.** Note que las *taiep* primíparas pasan mayor tiempo realizando el amamantamiento que las SD primíparas, esta relación no se observa en los grupos de las bíparas. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

### 7.3 EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES ALOMÉTRICAS

#### 15) Evaluación del peso de las madres

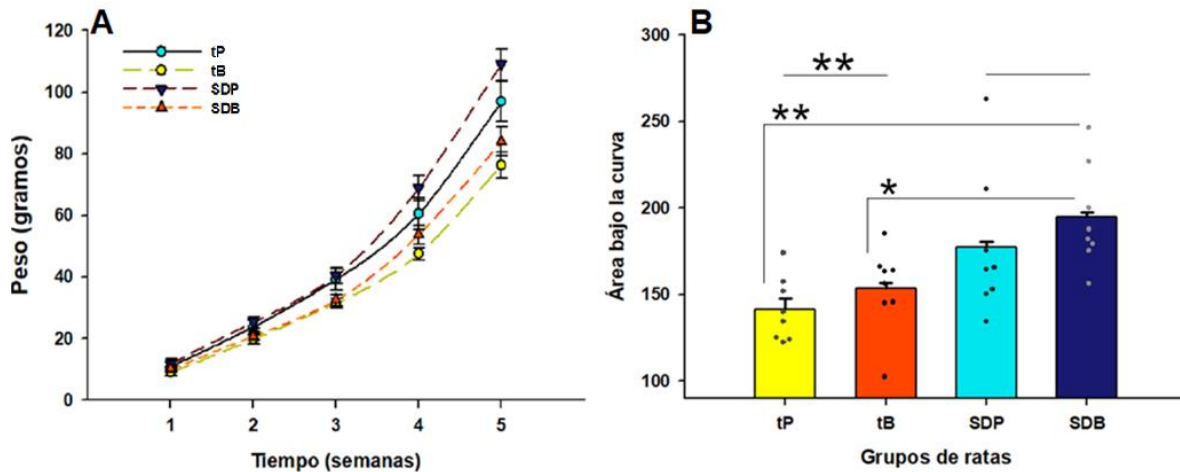
Por cinco semanas se registró el peso de las madres, los resultados se muestran en la Figura 33A. Las madres *taiep* pesaron menos en comparación con las SD ( $F_{(1,28)}=135.69$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.828$ ), también se obtuvieron diferencias entre la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=22.85$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.449$ ) y en la interacción de ambos factores ( $F_{(1,28)}=13.59$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.326$ ), véase Figura 33B. Cabe destacar que las hembras, en la última semana, regresan a un peso cercano con el que iniciaron después del parto.



**Figura 33. Evaluación del peso de las madres en los distintos grupos de ratas. A)** Note que en la tercera semana, cuando las crías tienen alrededor de 17 días de edad las hembras tienen el mayor peso en todos los grupos. Cada punto representa la media  $\pm$ E.E.M. **B)** Existen diferencias significativas en el factor control mutación ( $F_{(1,28)}=135.69$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.828$ ), entre experiencias maternas ( $F_{(1,28)}=22.85$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.449$ ) y en la interacción de ambos factores ( $F_{(1,28)}=13.59$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0.326$ ). La prueba Tukey muestra que existen diferencias significativas entre todos los grupos ( $***P<0.001$ ), pero no entre *taiep* primíparas y las *taiep* bíparas. Cada barra representa la media  $\pm$  E.E.M con un  $n=8$ . Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

## 16) Evaluación del seguimiento del peso de las crías

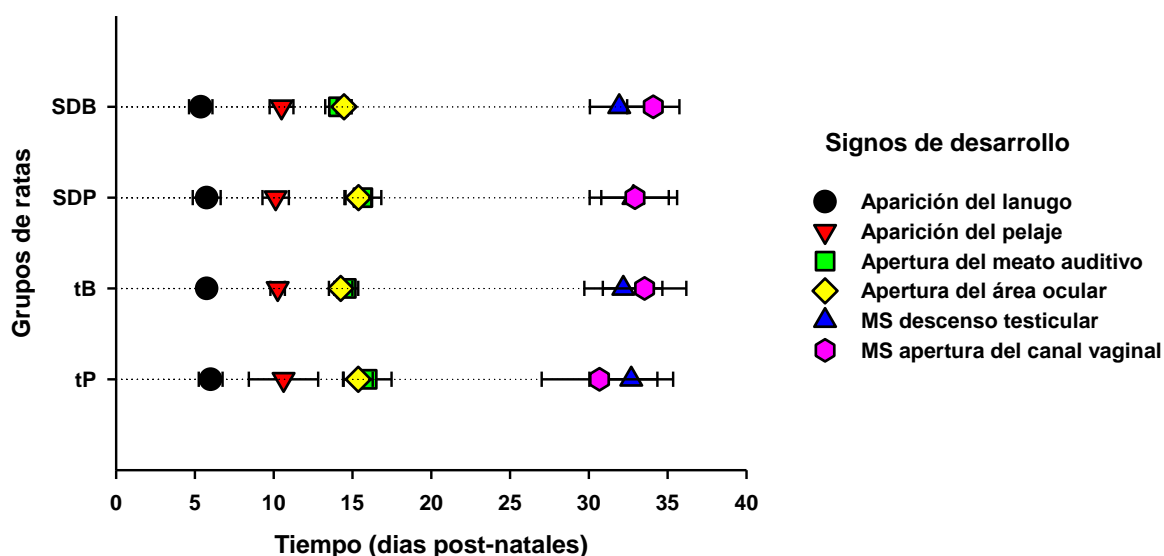
El crecimiento semanal de las crías se muestra en la Figura 34A. Note que en la primera semana los grupos evaluados son similares, ya a la quinta difirieron los pesos de las crías. Los resultados mostraron que existe una diferencia significativa en el factor control-mutación ( $F_{(1,28)}=13.385$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2_p=0.323$ ), pero no entre la experiencia materna ( $F_{(1,28)}=2.004$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.066$ ), ni en la interacción de ambos factores ( $F_{(1,28)}=0.055$ ,  $p>0.05$ ,  $\eta^2_p=0.001$ ); (Véase la Figura 34B).



**Figura 34. Evaluación del peso de las crías en los distintos grupos de ratas. A)** Note que los grupos de crías *taiep* van quedando rezagadas en su peso al paso de las cinco semanas. Cada punto representa la media  $\pm$ E.E.M. **B)** El grupo de las *taiep* primíparas son las que mostraron menor crecimiento en las cinco semanas de evaluación, de igual manera las *taiep* bíparas tienen menores valores que las SD bíparas ( $F_{(1,28)}=13.385$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2_p=0.323$ ), la post-prueba de Tukey muestra que hay diferencias significativas entre las *taiep* primíparas y SD bíparas (\*\* $P<0.01$ ), y entre las *taiep* bíparas y las SD bíparas (\* $P<0.05$ ). Cada barra representa la media  $\pm$  E.E.M. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

### 17) Determinación de los signos de desarrollo de las crías

Todos los signos de desarrollo evaluados son similares entre las crías *taiep* y SD ( $\chi^2=3.59$ ,  $g.l=15$ ,  $p>0.05$ ,  $\phi=0.02$ ). Sin embargo en la apertura del canal vaginal las crías de las *taiep* primíparas muestran una media menor con respecto a los otros grupos evaluados, sin que esta diferencia sea significativa (Véase Figura 35).

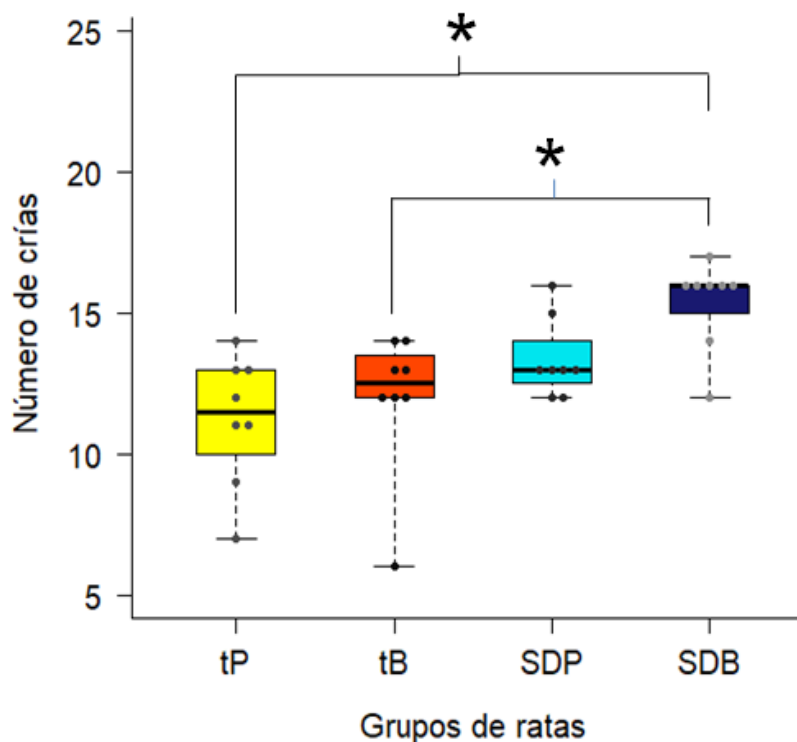


**Figura 35. Signos de desarrollo.** Note que no hay diferencias en la aparición de cada signo de desarrollo en los cuatro grupos de ratas. Cada barra representa la media  $\pm$ D.E.M. MS- signo de maduración sexual, tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

## 7.4 SUPERVIVENCIA DE LAS CRÍAS

### 18) Tasa de fertilidad

El grupo de las hembras *taiep* primíparas es el único que presenta una mayor varianza en el número de crías que pare. Ambos grupos de *taiep* tienen una fertilidad similar a las SD primíparas. Las madres *taiep* no muestran el aumento de crías paridas en su segunda camada como se obtuvo en las madres SD (Véase Figura 36).



**Figura 36. Número de crías al parto.** Note que las hembras *taiiep* muestran menor cantidad de crías por parto con respecto a las SD. El ANOVA Kruskal-Wallis muestra diferencias entre grupos de madres ( $\chi^2=13.301$ , g.l=3,  $p<0.01$ ,  $\eta^2=0.373$ ). La prueba de Tukey mostró diferencias significativas entre las *taiiep* primíparas y las hembras SD bíparas ( $*P<0.05$ ), y entre el grupo de las *taiiep* bíparas y SD bíparas ( $p<0.05$ ). Cada caja representa la mediana, el rango intercuartilar y el rango total. Los puntos representan a cada uno de los individuos. tP- *taiiep* primíparas, tB- *taiiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

Para medir el éxito reproductivo también es necesario saber si las crías sobreviven al destete.

Las muertes en las camadas fueron la principal causa que provocó la disminución en la supervivencia en todos los grupos. La mayor cantidad de muertes se registró en ambos grupos de bíparas, véase Tabla 4. El mayor porcentaje de hembras donde se presentó al menos una muerte fue en el grupo de las SD bíparas, al mismo tiempo el porcentaje más bajo se presentó en las SD primíparas. Ambos grupos de *taiiep* tuvieron porcentajes similares.

En todas las hembras evaluadas se presentó con poca frecuencia la conducta de infanticidio, sin embargo en todos los grupos hubo por lo menos una hembra que lo

realizó. El mayor porcentaje y número de infanticidios se presentó en las ratas *taiep* primíparas.

**Tabla 4. Supervivencia de las crías.**

	Entre el parto y el 1° dpn					Lactancia					Totales			Madres					Supervivencia	
	M	M%	I	I%	P	M	M%	I	I%	C	MT	IT	DT	M	M%	I	I%	ME	CS	SA%
<b>tP</b>	4	4.12%	1	1.03%	97	0	0.00%	3	4.62%	65	4	4	8	3	33%	3	33%	9	62	95.38%
<b>tB</b>	2	1.83%	1	0.92%	109	5	7.35%	0	0.00%	68	7	1	8	3	33%	1	11%	9	63	92.65%
<b>SDP</b>	0	0.00%	0	0.00%	119	0	0.00%	1	1.47%	68	0	1	1	0	0%	1	11%	9	67	98.53%
<b>SDB</b>	2	1.53%	1	0.76%	131	5	7.35%	1	1.47%	68	7	2	9	4	44%	2	22%	9	62	91.18%

El grupo con mayor supervivencia fueron las SD primíparas, seguido de las *taiep* primíparas, después las *taiep* bíparas y por último las SD bíparas. M-Muertes, M%-Porcentaje de muertes, I-Infanticidio, I%-Porcentaje de infanticidos, P-Crías paridas, C-Crías después del corte de camada, MT-Muertes totales, IT-Infanticidios totales, DT-Decesos totales, ME-Madres evaluadas, CS-Crías sobrevivientes al destete, SA%- Porcentaje de supervivencia artificial en relación a las crías después del corte de camada. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

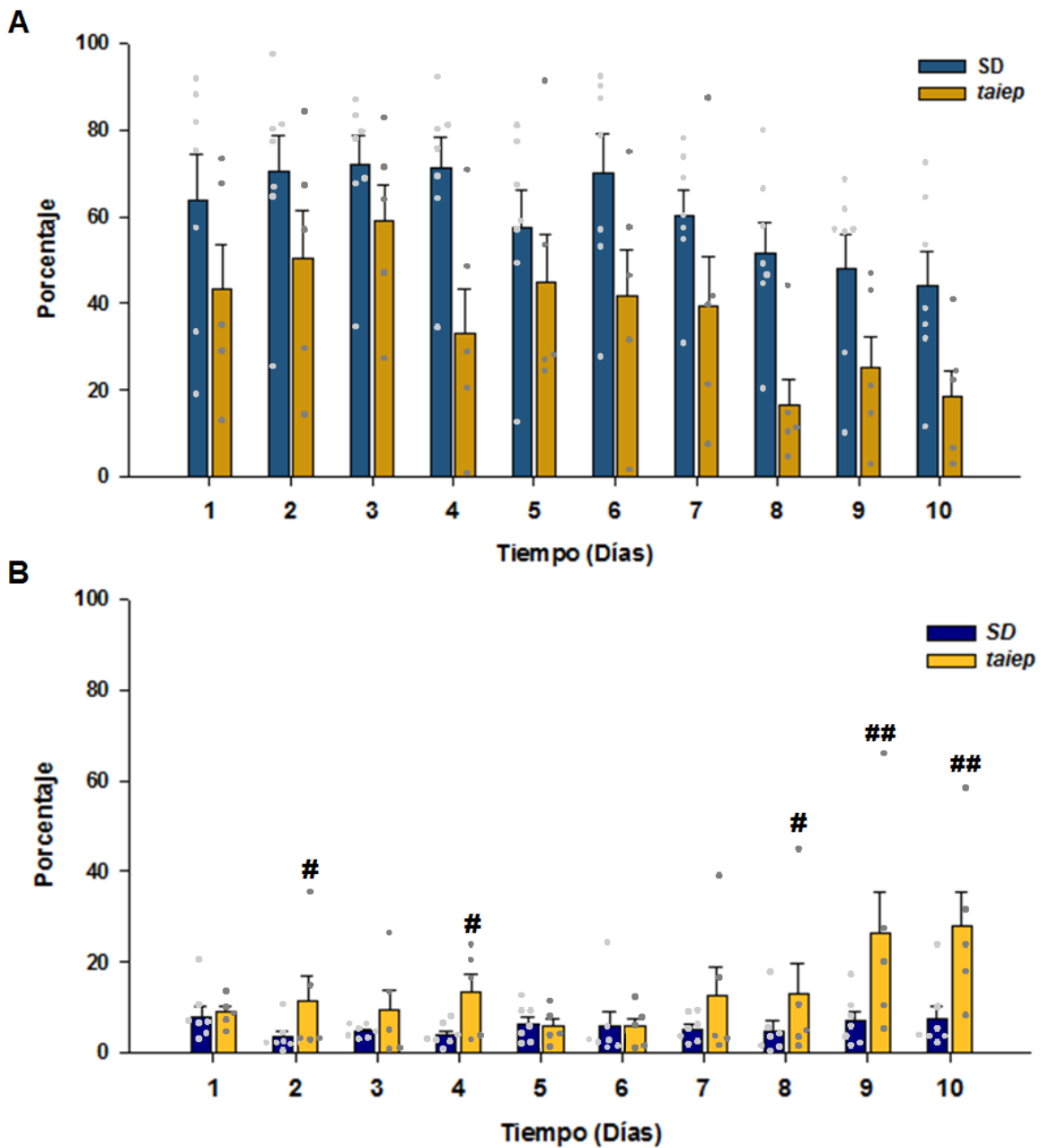
#### 7.5 PROCESO DE SENSIBILIZACIÓN DE LAS HEMBRAS NULÍPARAS A CRÍAS

En el primer video de 10 minutos tanto ratas *taiep* como ratas SD no muestran diferencias estadísticamente significativas ni en el factor control-mutación ( $F_{(1,90)}=4.1$ ,  $p>0.05$ ), ni en la interacción entre ambos factores ( $F_{(9,90)}=0.715$ ,  $p>0.05$ ), mientras que el factor tiempo sí fue significativo ( $F_{(9,90)}=5.282$ ,  $p<0.001$ ). Sin embargo, en la comparación entre grupos no hubo significancia. Véase Figura 37A.

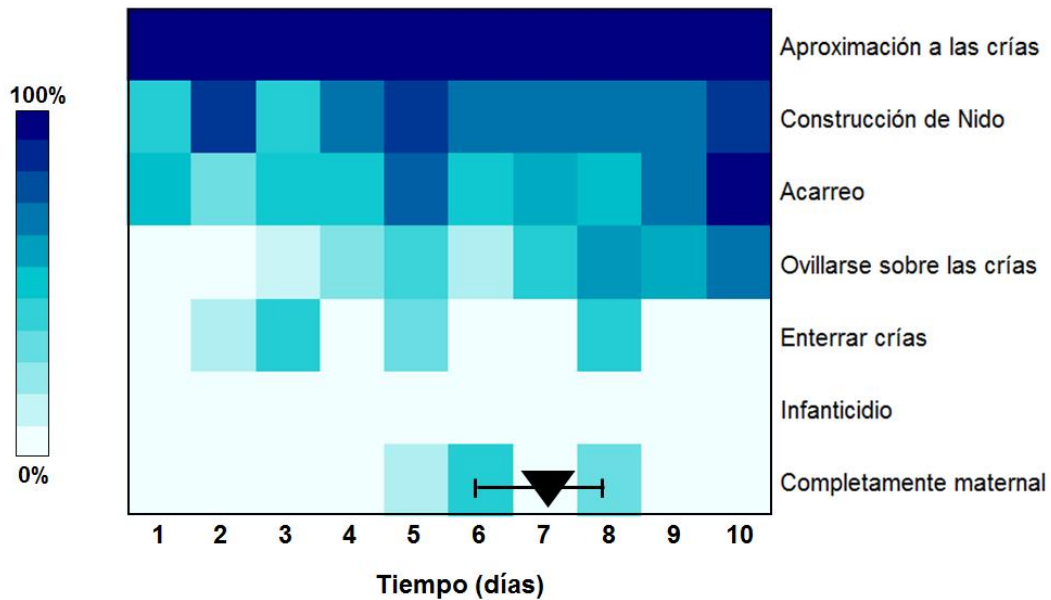
En el parámetro de entrar en contacto con las crías las ratas *taiep* muestran un aumento a través de los 10 días de evaluación, mientras que las ratas SD se mantienen constantes. El análisis estadístico mostró diferencias significativas en el factor control-mutación ( $F_{(1,90)}=5.048$ ,  $p<0.05$ ), en el factor tiempo ( $F_{(9,90)}=2.711$ ,  $p<0.01$ ), y en la interacción entre ambos factores ( $F_{(9,90)}=2.1$ ,  $p<0.05$ ). Véase Figura 37B. Sin embargo en esta última prueba se violó la homocedasticidad de las varianzas.

Los resultados conductuales registrados posterior al video de 10 minutos están representados en la Figura 38 para las ratas *taiep* y en la Figura 39 para las ratas control. En la prueba t de Student no se obtuvo diferencias significativas entre

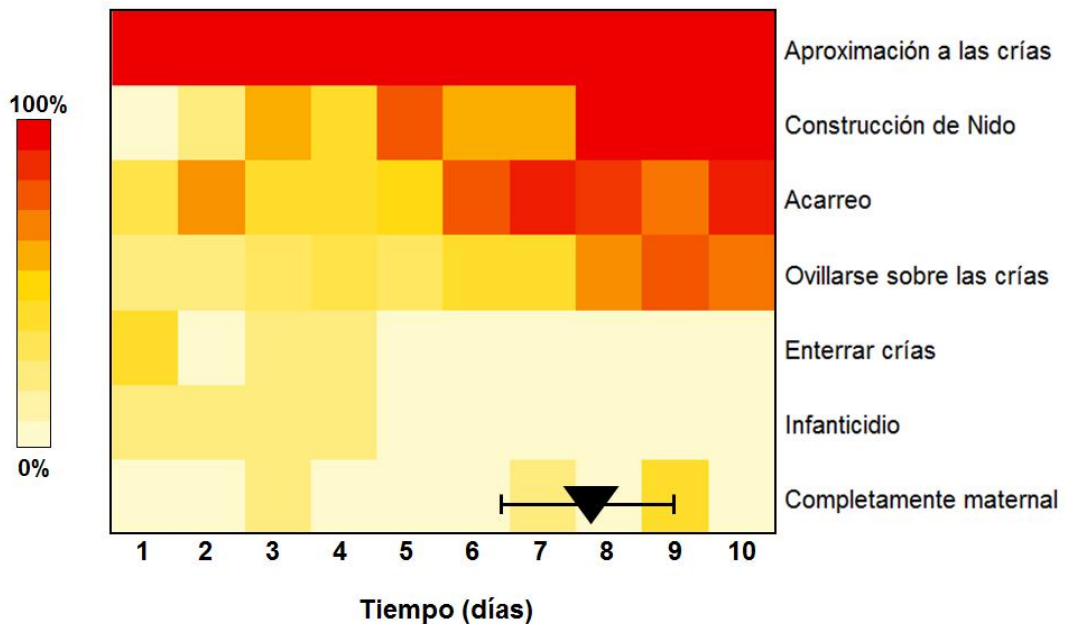
ambos grupos de rata cuando se compara el día que se cumple el criterio de completamente maternales ( $t=0.42$ ,  $gl=6.53$ ,  $p>0.05$ ).



**Figura 37. Posición de la hembra respecto a las crías. A)** Note que entre el primer y último día ambos grupos de rata disminuyen el tiempo en que evitan a las crías, y que las ratas *taiep* siempre muestran menores tiempos de evasión que las ratas SD. **B)** Note que las ratas *taiep* muestran en general, mayor contacto con las crías que las ratas SD. En la post-prueba de Holm-Sidak se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los días 2, 4, 8 (# $P<0.05$ ), 9 y 10 (## $P<0.001$ ). Cada barra representa la media  $\pm$  E.E.M. Los puntos representan a cada uno de los individuos.



**Figura 38. Sensibilización de las ratas SD.** Note que al quinto día se oscurecen más los cuatro criterios de la sensibilización, dos días antes del promedio que fue de 7.14. Al noveno y décimo día es cuando el mayor porcentaje de ratas presenta los cuatro criterios de sensibilización. El triángulo negro representa la media  $\pm$  E.E.M. La intensidad del color representa el porcentaje de ratas que realizó cada conducta en los días de evaluación.



**Figura 39. Sensibilización de las ratas taiep.** Note que los últimos 3 días de evaluación la mayoría de las ratas mostraba los 4 criterios maternos. El triángulo negro representa la media  $\pm$  E.E.M. La intensidad del color representa el porcentaje de ratas que realizó cada conducta en los días de evaluación.

## 7.6 RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Cada variable de la conducta materna fue evaluada con diferentes pruebas estadísticas, aquellas que pasaron la prueba de normalidad y homocedasticidad de las varianzas se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5. Resumen de los resultados evaluados con la prueba ANOVA**

Resumen de resultados ANOVA											
Grupos		AXA	AXB	LC	LA	D/F N	AC	Alim	AA	Pma	PCr
Control-Mutación	tP/SDP	■			■		■		■	■	■
	tB/SDB	■					■			■	■
Experiencia Materna	tP/tB						■			■	
	SDP/SDB		■				■			■	
Interacción	tP/SDB	■	■					■		■	■
	tB/SDP		■				■	■		■	■

Los colores representan el tamaño de la significancia ■-  $p < 0.001$ , ■-  $p < 0.01$ , ■-  $p < 0.05$  ■-  $p = 0.05$ , ■- diferencias sin resultados estadísticamente significativos. AXA- Amamantamiento de xifosis alta, AXB- Amamantamiento de xifosis baja, LC- Lamido corporal, LA- Lamido anogenital, D/F N- Proporción dentro entre fuera del nido, AC- Acarreo de la camada completa, Alim- alimentación de la madre, AA- Autoaseo, Pma- Seguimiento del peso de las madres, PCr- Seguimiento del peso de las crías. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

Aquellas variables que no pasaron la prueba de normalidad, pero sí la homocedasticidad de las varianzas se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6. Resultados de la prueba ANOVA de Kruskal-Wallis**

Resultados ANOVA Kruskal-Wallis					
Grupos	CP	RN	EC	LA	CA
tP/SDP					
tB/SDB	■				
tP/tB				■	■
SDP/SDB					
tP/SDB	■				■
tB/SDP				■	

Los colores representan el tamaño de la significancia ■-  $p < 0.001$ , ■-  $p < 0.01$ , ■-  $p < 0.05$  ■-  $p = 0.05$ , ■- diferencias sin resultados estadísticamente significativos. CP- Número de crías al parto, RN- Reconstrucción del nido, EC- Exploración de la caja, LA- Latencia al primer acarreo, CA- Acarreo de cada cría. tP- *taiep* primíparas, tB- *taiep* bíparas, SDP- SD primíparas, SDB- SD bíparas.

Aquellas variables en las que se compararon las proporciones se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7. Resultados de la prueba chi cuadrada.**

Resultados $\chi^2$	
Calidad Nido	
Frec. Maternas	
Calidad del acarreo	
Frec. no Maternales	
Frec. Totales	
Sig.Desarrollo	

Los colores representan el tamaño de la significancia ■  $p < 0.001$ , ■  $p < 0.01$ , ■  $p < 0.05$  ■  $p = 0.05$ , ■ diferencias sin resultados estadísticamente significativos.

Finalmente los resultados de las pruebas de sensibilización se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8. Resultados de Sensibilización de hembras nulíparas.**

Resultados de Sensibilización												
	Grupos	Tiempo	Grupos*Tiempo									
Pruebas	<i>taiep</i> /SD		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Evadir crías												
Contacto con crías												
t de Student												

Los colores representan el tamaño de la significancia ■  $p < 0.001$ , ■  $p < 0.01$ , ■  $p < 0.05$  ■  $p = 0.05$ , ■ diferencias sin resultados estadísticamente significativos.

## 8. DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo de tesis de licenciatura en Biomedicina ampliaron el conocimiento sobre el impacto de la mutación en la rata *taiep* sobre el despliegue de su conducta materna.

La hipótesis de este trabajo planteó que las alteraciones de mielina en la rata *taiep* afectan el despliegue motor de las conductas maternas, pero no su motivación. Este

supuesto se cumplió en los componentes evaluados del acarreo, ya que todas las ratas *taiep* presentaron acarreo y su latencia se mantuvo en niveles similares a lo mostrado por las madres SD, pero la velocidad de acarreo fue menor en las ratas *taiep*. En otros componentes de la CM no se obtuvo lo mismo, tanto la motivación como el desempeño se mantuvieron en niveles similares entre ambos grupos. El tiempo invertido en el lamido corporal, en el anogenital, en la reconstrucción del nido y en la calidad de los nidos, son similares en todos los grupos, esto apunta a que tanto la motivación como el desempeño para realizar estas conductas se encuentran presentes en el mutante.

La frecuencia de las conductas maternas es tan importante como el tiempo en que las realizan. En este rubro todos los grupos tienen frecuencias similares tanto en las conductas maternas como en las no maternas, aunque se hace notar que las conductas maternas de ambos grupos de *taiep* se asemejan más a lo que ocurre con las SD primíparas, y que en las conductas no maternas, las ratas *taiep* primíparas presentan una menor frecuencia de aparición de estas. Todos estos resultados en conjunto indican que los niveles alterados de estradiol y progesterona que presenta la rata *taiep* en la edad adulta no tuvieron un efecto en la aparición y mantenimiento de la CM, por lo que es posible que el patrón hormonal de la preñez sea normal, este supuesto requerirá estudios posteriores. De la misma manera estos resultados significan que las vías dopaminérgicas de la rata *taiep* están respondiendo lo suficiente para activar estas conductas y tener un desempeño similar a las normales. Es posible que el aumento en la cantidad de receptores de la familia D1 en áreas de los ganglios basales (Flores *et al.*, 2002), podría estar compensando fallas en el circuito y así manteniendo un desempeño igual al de las ratas control. Los resultados de esta tesis no apuntan a fallas en el hipocampo ya que la motivación materna está presente (KIMBLE, ROGERS & HENDRICKSON, 1967) y la organización espacial del nido y del acarreo se encuentran normales en las ratas *taiep*, ya que estas construyeron un nido a la vez y regresaban a las crías al nido en las pruebas de acarreo. Todo esto a pesar de que existe desincronía

monosináptica en las células piramidales de hipocampo de ratas *taiep* (Bonansco et al., 2007).

El porcentaje de amamantamiento entre ambos grupos de bíparas fue similar a lo descrito en la literatura, que es de alrededor del 75% (Rosenblatt, 1965). En cambio las madres SD primíparas, emplearon menos tiempo amamantando y las madres *taiep* primíparas fueron las que más tiempo emplearon amamantando, posiblemente esto sea resultado de no tener experiencia materna, esto se discute más adelante. Todas las madres evaluadas tuvieron similar duración del amamantamiento de baja xifosis, mientras que el de alta xifosis es mayor en las hembras *taiep* primíparas que en las SD bíparas, sin embargo la estrategia que usa la SD bípara tiene mejores resultados porque sus crías aumentan más su peso, con respecto a las crías de las hembras *taiep*, aunque esta diferencia podría deberse a la producción de leche de ambos tipos de ratas. El contenido nutricional normal de la leche de las ratas es de 19.4 mg/μL de proteínas, 17% grasa, 3.4 g/L de monosacáridos y en menor proporción, oligosacáridos, macroelementos, oligoelementos y hormonas (Hallam et al., 2014). En la rata *taiep* no se conoce la composición de la leche materna que producen las hembras, y se deberán hacer análisis de este factor en el futuro. El menor peso de las crías *taiep* también podría deberse a una disminución en la liberación de oxitocina y prolactina necesarias para la producción y eyección de la leche (Freeman et al., 2000). La prolactina sería un candidato menos atractivo a estudiar ya que datos no publicados del laboratorio de Neurofisiología de la conducta y control motor acerca del efecto de la prolactina en la rata *taiep* muestran que la prolactina, aún a los 8 meses de edad, es capaz de incrementar la duración y la frecuencia de las crisis de ausencia (Hernández, Tesis de maestría), lo que indicaría que la prolactina es funcional en la rata *taiep*.

Adicionalmente, se sabe que la prolactina y la oxitocina son reguladas por la vía dopaminérgica tuberoinfundibular y dado que se ha mostrado que existen diferencias en la regulación dopaminérgica del bostezo en el número de episodios de aseo en las ratas HY (Eguibar, Romero-Carbente & Moyaho, 2003). Y dado que

las ratas *taiep* provienen de las HY, es factible que existan diferencias en cómo opera su sistema dopaminérgico y que afecte los mecanismos de regulación de estas hormonas fundamentales para la lactancia (Grattan, 2015), provocando que no se liberen en cantidades suficientes durante el amamantamiento. Además está reportado que las crías HY también tienen menor ganancia de peso que las SD (Ugarte *et al.*, 2011) lo que podría indicar que algún paso del proceso de amamantamiento está mal en ambas ratas, y no es la conducta materna, ya que ambas presentan diferentes patrones maternos con sus crías, las HY tienen menores latencias de acarreo, pasan menos tiempo dentro del nido, y presentan mayor inversión en conductas no maternas contra ratas SD, al contrario las madres *taiep* tienen igual latencia de acarreo, pasan más tiempo en el nido y en general presentan menos conductas no maternas.

Otro factor que podría estar afectando la variable del aumento de peso de las crías, son ellas mismas, las crías *taiep*, podrían estar succionando con menor intensidad, alimentándose menos debido a una hipotonía muscular que se presenta en individuos con afectaciones en la mielina (McGuire *et al.*, 2007). Estudiar la cantidad y el flujo de leche almacenado en el estómago podría ayudar a dilucidar la causa de su menor tasa de ganancia de masa corporal. Si las crías succionan con menor intensidad, a las madres *taiep* no parece que las lleve a modificar su conducta de amamantamiento, ya que es igual o mayor que lo reportado en las controles SD, a pesar de que está descrito que una menor estimulación de los pezones conlleva a un menor tiempo de amamantamiento (Stern & Johnson, 1990).

A pesar de que las crías *taiep* crecen a menor tasa que las crías SD, en todos los signos de desarrollo, todos los grupos tuvieron similar día de aparición, lo que indica que no hay retrasos en el desarrollo de la rata *taiep*, este mismo resultado se reportó en Eguibar y cols 2019, en el cuál los signos de desarrollo que evaluaron durante los primeros 15 días presentaron resultados similares con las ratas control. Esto último podría indicar que la prolactina esté en concentraciones normales en la leche materna, ya que esta también juega un papel fundamental en el desarrollo y

maduración de las crías (Melo, 2015). Ya los resultados de la apertura del canal vaginal contradice lo descrito en Muñoz y cols., (2018) en el que las ratas *taiep* juveniles tienen la apertura del canal vaginal antes que las SD, sin embargo las hembras de crías *taiep* primíparas muestran un menor promedio de la apertura del canal vaginal que otros grupos, aunque esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente diferente (Véase Figura 35).

Es relevante discutir que ambos grupos de ratas *taiep* incrementan el tiempo que permanecen dentro del nido, en comparación con los grupos SD, esto puede deberse a una baja cantidad de corticosterona, o bien a una baja cantidad de prolactina que también participa de manera indirecta en aumentar la temperatura en el APOM (Woodside & et al, 1981). También se puede explicar este resultado por la ataxia que presenta la rata *taiep*, que reorganizan su despliegue locomotor para ser eficientes a pesar del temblor y la ataxia que les afecta (Eguibar et al., 2020), por lo que permanecen en un solo cuadrante de la caja en vez de deambular en ella, ya que se ha observado que las ratas *taiep* tienen menos actividad locomotora en un campo abierto (Díaz, 2018, datos no publicados). Esta información puede explicar la disminuida exploración de la caja en las *taiep* bíparas, que tienen más pronunciada la desmielinización por su edad (Garduño-Robles *et al.*, 2020). En especial porque el ratón *tubb4A*, otro modelo de mutación en el gen *TUBB4A*, con desmielinización también presenta deambulación disminuída (Sase *et al.*, 2020).

El mayor cambio entre las *taiep* primíparas y las *taiep* bíparas es en el porcentaje de conductas no maternas, véase Figura 32. Las ratas *taiep* emplean menos tiempo autoaseándose que las SD, esto se debe a que presentan una enfermedad neurodegenerativa, y está reportado que modelos animales con enfermedades neurodegenerativas como lo son el Huntington, el Alzheimer y el Parkinson presentan menores tiempos de autoaseo y un patrón más flexible de esta conducta estereotipada (Kalueff *et al.*, 2016). En este trabajo no se analizó el patrón del autoaseo de las madres *taiep*, y conocer de manera más precisa la frecuencia y el patrón podría incrementar la evidencia de que las enfermedades

neurodegenerativas afectan a las conductas estereotipadas. En la misma revisión del doctor Kalueff y sus colaboradores, recopilaron investigaciones que muestran que el estrés aumenta la conducta de autoaseo, de manera que la rata *taiep* podría no estar respondiendo ante estímulos estresantes, de ahí la importancia de estudiar esta conducta en el mutante.

El tiempo empleado en alimentarse es menor en las ratas *taiep* primíparas, por lo que la leptina podría no estar ejerciendo su efecto en estas ratas y por esto estén invirtiendo menos tiempo en comer, aunque la cantidad de comida consumida por cada grupo no fue evaluada. Se sabe que esta disminución no se debe a que las neuronas orexinérgicas ya que estas se encuentran normales en la rata *taiep* a lo largo del primer año de vida (Espinoza, 2020), ni a los niveles de orexinas en el líquido cefalorraquídeo ya que son similares en ratas macho SD y *taiep* (Eguibar y cols., 2020 AASM meeting virtual) y en hembras probablemente sea similar.

Este trabajo de tesis midió el peso de las madres por 5 semanas desde el parto. Los resultados muestran que ambos grupos de ratas *taiep* tienen sistemáticamente menor peso que las SD, lo que concuerda con lo antes reportado, que las ratas *taiep* tienen menores pesos que las ratas SD (Munoz-de-la-Torre *et al.*, 2018). Los nuevos resultados muestran que las ratas *taiep* no incrementan su peso durante la lactancia como las SD, esto podría indicar que se encuentran con una condición de menor nutrición durante el periodo de lactancia, esto a pesar de que todos los grupos tuvieron alimento *ad libitum* con un contenido de proteína al 23.9% de la marca Purina 5001 de los Estados Unidos de América. Se ha descrito que las ratas lactantes desnutridas pasan más tiempo dentro del nido amamantando para que las crías puedan desarrollarse (Rocha, Soares & de Mello, 2002), lo que concuerda con lo mostrado en las ratas *taiep*. Rocha, Soares y Mello (2002) muestran que las hembras lactantes tienen deficiencia en las conductas maternas dirigidas hacia las crías solo cuando estas son sometidas a situaciones estresantes, como son las pruebas clásicas de acarreo que se repiten por varios días. Estos autores muestran que al paso de cada prueba las hembras acarrean a menos crías, esto no ocurre en

las ratas *taiep*, las cuales casi no presentan acarreo nulos, a pesar de que se repitió cinco veces la prueba de acarreo (Véase Figura 28).

Rosenblatt y Lehrman (1963) mostraron que la motivación materna se expresa a través del acarreo de las crías. Los resultados de esta tesis demuestran que la motivación materna está presente en la rata *taiep* porque la latencia al primer acarreo es igual en todos los grupos, aunque se ve una diferencia no significativa entre las ratas *taiep* primíparas y *taiep* bíparas (Véase Figura 25), siendo esta última la que muestra una mayor latencia entre todos los grupos de ratas estudiadas. En las ratas *taiep* la velocidad con la que acarrear a cada cría al nido es más lenta que las SD, esto en todos los acarreos. En esta variable se obtuvieron diferencias significativas entre las *taiep* primíparas y las SD bíparas. En el tiempo que tardan en acarrear a toda la camada al nido tanto el factor experiencia materna como el factor control-mutación son significativos, con diferencias entre la *taiep* bípara y la SD primípara. Es claro que esto es un reflejo del temblor de intención y la ataxia que muestra el mutante y se correlaciona con la disminución de su desplazamiento en una pasarela (Eguibar et al., accepted for publication Elsevier Ltd.; Ahumada-Juárez), por lo que no se originaría en la sustancia *nigra pars compacta* porque si esta área estuviera dañada en la rata *taiep*, no se presentaría ni el acarreo ni el amamantamiento (Numan & Nagle, 1983), y ambas conductas están presentes en el mutante, tampoco los ganglios basales estarían fallando ya que la secuencia de movimientos del acarreo está ordenada en la rata *taiep*, la falla tampoco está en los núcleos de la emocionalidad, o sea, la amígdala y el APOM, porque el acarreo se presenta de manera similar a las SD, además de que aparece en el contexto requerido, cuando las crías se posicionan fuera del nido. Entonces la lentitud con la que acarrear a las crías las hembras *taiep* puede deberse a fallas en las funciones del tallo cerebral o en el cerebelo ya que ambas zonas están significativamente desmielinizadas en la rata *taiep* (Lunn, Clayton & Duncan, 1997). La lentitud del acarreo se explica por la marcha atáxica de la rata *taiep* que retrasa el regreso de cada cría al nido. Esto último puede deberse a fallas en la función del cerebelo, ya que este se encarga de la coordinación y control de movimientos finos y precisos

(Miall, 2014), como lo requiere el acarreo, además se ha descrito que la carencia de mielina afecta el aprendizaje motor (Kato *et al.*, 2020), necesario para mejorar una tarea motora. En este sentido la proporción de la calidad de los acarreos difiere estadísticamente entre los grupos de hembras evaluadas, se pueden observar diferencias notorias entre las *taiep* bíparas y las SD bíparas, las *taiep* bíparas tienen un mayor número de acarreos atípicos en relación a los adecuados cuando se comparan con las SD bíparas, estas a su vez muestran mayor cantidad de reacarreos que los otros grupos. Ambos grupos de *taiep* presentan menor número de acarreos adecuados, que los dos grupos de madres SD, todo lo anterior indica que la coordinación fina del acarreo está comprometida en el modelo.

Esta tesis solo reporta diferencias significativas entre grupos con diferente experiencia materna en la conducta de amamantamiento, y el acarreo de la camada al nido, posiblemente porque solo una experiencia materna no sea suficiente para que el cambio en varios aspectos sea notorio, ya que el cambio más notable descrito en la literatura entre experiencias maternas es entre las madres primíparas y las múltiparas (Rima *et al.*, 2009). El cambio en ambas posturas de amamantamiento puede deberse a que las madres bíparas saben ajustarse más a las necesidades de las crías. Mientras que el cambio en el acarreo se deba a que las madres bíparas estén menos estresadas, ya que se ha descrito que modelos animales de estrés acarren más rápido a la camada (Ugarte *et al.*, 2011). En este sentido los resultados obtenidos se ajustan a la teoría, las SD primíparas tardan menos en el acarreo de la camada, mientras que las *taiep* bíparas son las que tardan más, porque a esta última también se le suma el debilitamiento de la marcha. A pesar de que en la calidad del nido no hubo diferencias significativas vale la pena mencionar que las SD bíparas sí disminuyeron el nido de calidad 2, lo que se podría tomar como una mejora por la experiencia materna. Este patrón no ocurrió entre los grupos de *taiep*. Por último, cabe resaltar que cuando se compararon las ratas control contra las mutantes fue cuando más diferencias se obtuvieron.

Las *taiep* bíparas se evaluaron a mayores edades (Véase tabla 3), porque se ha reportado que es más complicado que queden preñadas (Holmgren *et al.*, 1989; Muñoz-de-la-Torre *et al.*, 2018). La baja tasa de preñez de la rata *taiep* puede explicar que su fertilidad reportada es menor que el de las SD (Véase Figura 36). Por lo descrito en los trabajos antes mencionados se esperaría que las ratas *taiep* bíparas tuvieran menor cantidad de crías al parto que las ratas *taiep* primíparas, pero ambos grupos tuvieron un número similar de crías al parto, probablemente debido a que la afectación de los folículos ováricos no está tan pronunciada a la edad estudiada tanto en primíparas como en bíparas.

La supervivencia en todos los grupos fue similar, más del 90% en todos los grupos. Sin embargo en los grupos de *taiep* se presentaron más crías muertas (Véase tabla 4). En las ratas *taiep* primíparas, que presentaron el menor crecimiento de peso corporal, se presentaron el doble de muertes, que los otros grupos entre el parto y el 1° dpn, esto concuerda con el estudio de Steele y Langworth (1966) que mostraron que un menor peso de las madres y de las crías está correlacionado con una menor supervivencia de la camada, de modo que la tasa de mortalidad es cuatro veces mayor en crías de menor peso que en crías de peso normal (Steele & Langworth, 1966).

Las ratas *taiep* primíparas también fueron las que mayor número de infanticidios presentaron en el periodo de lactancia, esto puede ser explicado por los niveles de testosterona altos en la etapa juvenil de la rata *taiep* reportados por Muñoz de la Torre y cols.(2018), ya que está descrito que el tratamiento con testosterona entre el día 1 y el 30 aumenta la incidencia de infanticidios (Miley, Blustein & Kennedy, 1982).

En el periodo de lactancia las muertes de crías no se presentaron, con una camada reducida a 8 crías, todas las madres fueron capaces de cuidar de manera adecuada a sus crías, es importante notar que las 5 muertes del grupo de las *taiep* bíparas reportadas en el periodo de lactancia correspondieron a una sola hembra, la cual fue eliminada del estudio de conducta materna por morir en el día 2 postnatal. Este

sujeto a pesar de tener una diferencia marginal de edad con las otras madres evaluadas (191 vs  $173.38 \pm 9.72$  días de vida) no presentó conductas maternas en el primer día postnatal, ni en el video de 15 minutos ni en la prueba de acarreo, lo cual indica que este sujeto en particular no tenía motivación materna, esto puede deberse al proceso neuroinflamatorio en el diencéfalo que ocurre en la rata *taiep* a los 6 meses de edad (Leon-Chavez *et al.*, 2001), y a su consecuente activación de todas las óxido sintasas asociadas al incremento de las especies reactivas de oxígeno (Leon-Chavez *et al.*, 2006), que este proceso haya dañado los núcleos asociados a la conducta materna en este sujeto. Se podría medir la responsividad materna más allá del periodo fértil de las ratas *taiep* al exponerlas a crías después de una experiencia materna a los 7 meses de edad o en una edad mayor, si la responsividad materna no aparece se podría apuntar que la mutación de la rata *taiep* afecta la CM solo hasta que la astrocitosis afecta al hipotálamo.

Los resultados de esta tesis sobre la supervivencia de las crías difieren con lo descrito por Holmgren y cols. (1989), ya que ellos reportan que la mortalidad perinatal es alta y que solo algunas hembras *taiep* pudieron criar a una camada exitosa por lo que mantenían al fenotipo *taiep* con crías portadoras de la mutación heterocigotas, mientras que este trabajo reporta una supervivencia similar a lo mostrado en ratas control SD. Es posible que desde las primeras descripciones del modelo hasta la fecha en que se realizaron los experimentos se haya modificado su CM, ya que está descrito que con varias experiencias maternas mejora la CM y que las crías se comportan tan maternas como lo fueron sus madres (Fleming *et al.*, 2002). Otro factor que pudiera estar ayudando a la supervivencia de las camadas de la *taiep* es la dieta de las madres, ya que durante las primeras descripciones de la rata *taiep* se les proporcionaba alimento balanceado de fabricación nacional, mientras que actualmente se les alimenta con LabDiet 5001 de Purina Mills de Estados Unidos de América, la cual contiene proteína al 23.9%, carbohidratos al 47.8%, grasas al 5.7%, y variados minerales y vitaminas. Al respecto se ha descrito que bajo una dieta restringida de proteínas durante la preñez y/o la lactancia provoca en las crías menor ganancia de peso, retraso de la madurez sexual,

desbalance hormonal, y ciclos estrales irregulares (Guzmán *et al.*, 2006). Ya en ratones con una dieta cetogénica (sin carbohidratos, con menor cantidad de proteína) durante y después del parto, provoca en la madre menor masa corporal, menor fertilidad, menor número de crías por camada e infanticidio, y en las crías menor peso al parto y muerte de la camada por cetoacidosis en la madre, en el mismo estudio con un protocolo diferente bajo una dieta cetogénica las crías presentaron menor crecimiento de masa corporal, menor crecimiento de la corteza cerebral, el hipocampo y el cuerpo calloso, con un aumento en el hipotálamo y el tallo cerebral (Sussman, Ellegood & Henkelman, 2013), estos estudios muestran la importancia de la dieta materna en la salud y desarrollo de las crías. Es importante atender la variable del peso de las crías ya que a mayor ganancia de peso en el periodo postnatal, mayor supervivencia de las crías (MacRae *et al.*, 2011). Todo esto contribuye a la hipótesis de que el cambio de dieta ayudó a las madres *taiep* a aumentar la supervivencia de sus crías. De igual manera la rata *taiep* comparte el menor peso de masa corporal de la madre y de las crías, el desbalance hormonal y, los ciclos irregulares con las madres bajo dietas restringidas de proteínas, y con las madres en dieta cetogénica comparte la menor masa corporal, además del menor número de crías por camada que ratas con dietas estándar, esto quiere decir que la conducta de alimentación o el metabolismo de la rata *taiep* es la que se encuentra alterada, ya que la dieta actual de la *taiep* es balanceada.

La conducta materna en otros modelos de desmielinización, como el ratón jimpy, donde solo los machos tienen síntomas, muestra que las madres “prefieren” a las crías jimpy, esto basado en el orden de acarreo de la crías (Bolivar & Brown, 1995). Esto desafía el presupuesto de que las madres escogen a las crías más sanas que podrían pasar sus genes, ya que las crías macho jimpy tienen poco peso, son menos activas y realizan menos vocalizaciones ultrasónicas, características que deberían disminuir el interés de la madre. En humanos se ha reportado que las familias con hijos con la enfermedad Pelizaeus-Merzbacher (PMD), la cual, afecta las habilidades de comer, ir al baño, caminar y comunicarse, lo cual impacta en las actividades físicas de la familia, consumiendo más atención parental que en familias

con hijos sin enfermedades (McGuire *et al.*, 2007). Sin embargo, este mismo estudio reporta que el 83% de los cuidadores sienten que las necesidades de sus hijos están cubiertas, y que la PMD no afecta la cohesión familiar, la autoestima de los padres, la conducta en general y la salud mental de la familia, además la familia también reporta que sus familiares con PMD son “fáciles” de cuidar. Mostrando que la conducta menos activa de la progenie no altera las conductas parentales.

Ya en la rata *taiep* no se ha estudiado la conducta de las crías, sin embargo es posible que sea similar a las crías jimpy, y que el mismo tipo de estímulo que activa la responsividad materna en las madres jimpy esté activando la conducta materna de la rata *taiep*, aunque se debe hacer la distinción de que la madre jimpy no presenta síntomas y la madre *taiep* sí. Sobre las preferencias de la madre jimpy a crías con síntomas Bolivar y Brown (1995) discuten que las condiciones de un laboratorio no proveen un escenario de vida o muerte, por lo tanto no se pueden medir las preferencias en cuanto a la supervivencia. De igual manera la rata *taiep* ha sido y fue estudiada en condiciones artificiales, estudios en condiciones seminaturales podrían dilucidar la motivación materna de la rata *taiep* en un ambiente más hostil, donde se le presente disyuntivas de supervivencia.

Llevando los resultados de esta tesis al ámbito humano, se ha reportado que mujeres con Esclerosis Múltiple (EM) y modelos animales de EM remiten durante el embarazo, esto explicado por la generación de nuevos oligodendrocitos y el aumento en el número de axones mielinizados, causados por la combinación de hormonas del embarazo (Gregg *et al.*, 2007). Es posible que la rata *taiep* también tenga esos beneficios de la preñez, especialmente por los resultados preliminares de la tesis de maestría de Hernández, pero se requerirá estudios más detallados al respecto.

En el mismo ámbito, las madres *taiep* tienen similitudes conductuales con mujeres con EM, las cuales reportan que a pesar de las dificultades significativas que enfrentan, como limitaciones físicas que requieren el uso de equipo y de servicios de apoyo, ellas encuentran satisfactoria la maternidad en sus vidas, también

reportan que las restricciones no obstaculizan sus habilidades parentales, mientras que sus hijos no reportan frustraciones contra sus madres.(Van Acker, 2004). De igual manera la rata *taiep* presentó motivación materna con dificultades motoras, aunque la motivación materna no es propiamente satisfacción de la maternidad. De igual manera se debe considerar que las ratas no se desarrollan en un marco socio-cultural, mientras que las mujeres con EM sí, ya que son concebidas como asexuales y que cuando expresan el deseo de tener hijos son desalentadas por familiares, desconocidos y el personal médico, por lo impredecible de la enfermedad, otras mujeres con discapacidades reportan actitudes similares lo que causa en muchas ocasiones que las necesidades específicas de estas sean desatendidas (Blackford, Richardson & Grieve, 2000). Quitando el factor socio-cultural, tanto mujeres con EM como ratas *taiep* crían progenies de manera exitosa.

Referente a los resultados de sensibilización las ratas *taiep* aumentaron su contacto con las crías en los últimos días con respecto a las SD, también en general las ratas *taiep* pasaron menos tiempo evadiendo a las crías, esto puede deberse al proceso neurodegenerativo de la rata *taiep*, ya que se ha reportado que las enfermedades neurodegenerativas reducen la capacidad olfativa (Doty, 2012) y en concreto la desmielinización puede producir anosmia (Garcia-Gonzalez *et al.*, 2013), produciendo que el circuito del bulbo olfatorio y la amígdala no genere una respuesta aversiva hacia las crías (No se recibió observación no. XII, sigo atenta a las correcciones de esta sección). En la rata *taiep* no se ha evaluado la capacidad olfativa, ni si esta degenera junto con la desmielinización por lo que estudios en este rubro podrían corroborar este resultado

La mayoría de ratas nulíparas de este estudio no presentaron la conducta de infanticidio, a pesar de que se les practicó la ovariectomía, posiblemente porque se mantuvieron en el mismo cuarto que las hembras donadoras y se ha reportado que la emisión de feromonas durante la preñez elimina la conducta infanticida en hembras nulíparas (Mennella & Moltz, 1989). Para medir mejor esta variable y dilucidar con más precisión la agresividad de las ratas *taiep* nulíparas hacia las crías

extrañas se podría separar en cuartos distintos a las hembras donadoras y a las hembras de prueba para descartar este efecto.

Las ratas nulíparas SD mostraron una latencia a la sensibilización similar a los reportado por Rosenblatt en 1967, mientras que las ratas *taiep* se sensibilizaron un día después, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados coinciden con lo reportado por Seip y Morrell en el 2008, ellos realizaron también un protocolo prolongado de sensibilización y reportan que las ratas se sensibilizaron entre los días 8 y 15 de exposición. En este trabajo solo se evaluó hasta el día 10, sin embargo solo 1 hembra de cada grupo no se sensibilizó dentro del rango estudiado. Seip y Morrell discuten que la sensibilización de una hembra se debe al aumento de dopamina mesolímbica y la secreción de prolactina que produce estar en constante contacto con crías. Los resultados de sensibilización de esta tesis reafirman que el circuito motivacional en la rata *taiep* se encuentra funcional.

## 9. CONCLUSIONES

1. El proceso de desmielinización de la rata *taiep* no interrumpen la aparición, ni el mantenimiento de la conducta materna durante su periodo fértil, pero sí el desempeño de las actividades motoras finas asociadas al desempeño maternal.
2. La maduración de la rata *taiep* durante la lactancia es normal, con excepción de la variable alométrica del peso.
3. Las madres y crías *taiep* presentan signos de desnutrición.
4. Las ratas *taiep* nulíparas adultas tienen más interés por las crías y se sensibilizan igual que las Sprague-Dawley.

## PERSPECTIVAS

1. Dado que las ratas *taiep* mostraron una mayor preferencia por estar dentro del nido, se propone que se analice el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con el propósito de dilucidar cómo opera.
2. Se debe medir el metabolismo de la rata *taiep* ya que esta mostró significativamente menor peso en el periodo de lactancia.
3. Para analizar el impacto de la CM de la rata *taiep* en sus crías de adultos se propone realizar el protocolo de entrecruzamiento de camadas y después analizar cambios bioquímicos y conductuales en la progenie adulta.
4. Por último, se propone analizar la capacidad olfativa, ya que este sentido es primordial en los roedores para el reconocimiento de las crías y conoespecíficos.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

Abbott, D. H. (1991) 'Mammalian parenting: Biochemical, neurobiological & behavioural determinants', *Trends in Neurosciences.*, **14**: 318.

Adels, L. E. y Leon, M. (1986) 'Thermal control of mother-young contact in Norway rats: Factors mediating the chronic elevation of maternal temperature', *Physiology & Behavior*, **36**: 183-96.

Afonso, V. M. *et al.* (2007) 'Medial Prefrontal Cortex Lesions in the Female Rat Affect Sexual & Maternal Behavior & Their Sequential Organization', *Behavioral Neuroscience*. **121**: 515.

Ahdieh, H. B., Mayer, A. D. y Rosenblatt, J. S. (1987) 'Effects of brain antiestrogen implants on maternal behavior & on postpartum estrus in pregnant rats', *Neuroendocrinology*. **46**: 522-531.

Akbari, E. M. *et al.* (2013) 'The effects of parity & maternal behavior on gene expression in the medial preoptic area & the medial amygdala in postpartum & virgin female rats: A microarray study', *Behavioral Neuroscience*. **127**: 913.

- Alberts, J. R. (1978) 'Huddling by rat pups: Group behavioral mechanisms of temperature regulation & energy conservation', *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, **92**: 231.
- Anch, A. M., et al. (2000) 'Locomotor Analysis of *taiep* rat', *The Journal of General Psychology*, **127**: 412–425.
- Anderson, G. M. et al. (2006) 'Reproductive experience increases prolactin responsiveness in the medial preoptic area & arcuate nucleus of female rats', *Endocrinology*, **147**: 4688-4694.
- Avendaño, M. et al. (2005) 'Fisiología de la conducta: la experiencia de un laboratorio', En *Fisiología y Conducta Aspectos moleculares y celulares*. 1ra ed por Morales, F. L. y Gómora, P.. Puebla: Textos Científicos Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 123–152.
- Bateman, A. J. (1948) 'Intra-sexual selection in *Drosophila*', *Heredity*, **2**: 349-368.
- Beach, F. A. y Jaynes, J. (1954) 'Effects of early experience upon the behavior of animals', *Psychological Bulletin*, **51**: 239.
- Beaulieu, J.-M. y Gainetdinov, R.R. (2011) 'The Physiology, Signaling & Pharmacology of Dopamine Receptors', *Pharmacological Reviews*, **63**: 182–217.
- Beckinghausen, J. y Sillitoe, R. V. (2019) 'Insights into cerebellar development & connectivity', *Neuroscience Letters*, **688**: 2-13.
- Binart, N. (2017) 'Prolactin', en *The Pituitary*. 4a ed. por Shlomo M., Elsevier, 689-701.
- Blackford, K. A., Richardson, H. y Grieve, S. (2000) 'Prenatal education for mothers with disabilities', *Journal of Advanced Nursing*. **32**: 898-904.
- Bloom, C. M. et al. (2013) 'Behavioral assessment of visual deficits in the *taiep* mutant', *Degenerative Neurological & Neuromuscular Disease*, **3**: 15.
- Boison, D. et al. (1995) 'Adhesive properties of proteolipid protein are responsible for the compaction of CNS myelin sheaths', *Journal of Neuroscience*, **15**: 5502-5513.
- Bolivar, V. J. y Brown, R. E. (1995) 'Selective retrieval of jimpy mutant pups over normal male littermates by lactating female B6CBACa-Aw-J/A-Ta jp mice', *Behavior Genetics*, **25**: 75-80.
- Bonansco, C. et al. (2002) 'Tetanic stimulation of schaffer collaterals induces rhythmic bursts via NMDA receptor activation in rat CA1 pyramidal neurons', *Hippocampus*. **12**: 434-446.

Bonansco, C. *et al.* (2007) 'Asynchronic transmission in the CA3-CA1 hippocampal synapses in the neurological mutant *taiep* rat', *Journal of Neuroscience Research*. **85**: 223-229.

Bonansco, C., Fuenzalida, M. y Roncagliolo, M. (2004) 'Altered synaptic & electrical properties of lumbar motoneurons in the neurological glial mutant *taiep* rat', en *Experimental Brain Research*. **156**: 104-110.

Bostan, A. C. y Strick, P. L. (2018) 'The basal ganglia & the cerebellum: Nodes in an integrated network', *Nature Reviews Neuroscience*, **19**: 338-350.

Bridges, R. *et al.* (1972) 'Differences in maternal responsiveness between lactating & sensitized rats', *Developmental Psychobiology*. **5**: 123-127.

Bridges, R. S. *et al.* (1985) 'Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats', *Science*. **227**: 782-784.

Bridges, R. S. (1990). Endocrine regulation of parental behavior in rodents. En *Mammalian parenting: Biochemical, neurobiological, & behavioral determinants*. 3ra ed. por Krasnegor N. A. & Bridges R. S. Oxford University Press, 93–117.

Bridges, R. S. (2012) 'Neuroendocrine Regulation of Maternal Behaviour', *Frontiers in neuroendocrinology*, 1: 233–245.

Bridges, R. S., Rosenblatt, J. S. y Feder, H. H. (1978) 'Stimulation of maternal responsiveness after pregnancy termination in rats: Effect of time of onset of behavioral testing', *Hormones & Behavior*, **10**: 235-245.

Brouette-Lahlou, I., Vernet-Maury, E. y Chanel, J. (1991) 'Is rat-dam licking behavior regulated by pups' preputial gland secretion?', *Animal Learning & Behavior*, **19**: 177-184.

Butt, A. M. *et al.* (1995) 'Biochemical subtypes of oligodendrocyte in the anterior medullary velum of the rat as revealed by the monoclonal antibody rip', *Glia*, **14**: 185-197.

Butt, A. M., Ibrahim, M. y Berry, M. (1998) 'Axon-myelin sheath relations of oligodendrocyte unit phenotypes in the adult rat anterior medullary velum', *Journal of Neurocytology*, **27**: 205-217.

Caldji, C. *et al.* (1998) 'Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**: 5335-5340.

Campbell, J.P., McCloy, R.A., Oppler, S.H. y Sager, C.E. (1993) A Theory of Performance. En *Personnel Selection in Organizations*. 1a ed por Schmitt, N. y Borman, W.C. Jossey-Bass Publishers, San Francisco, 35-70.

Campbell, J. P. (1999) 'The definition & measurement of performance in the new age', En *The changing nature of performance: Implications for staffing, motivation, & development*. 1a ed por Ilgen R. D., Pulakos D. E., Wiley 215-217.

Del Cerro, M. C. R. *et al.* (1991) 'Bilateral lesions of the bed nucleus of the accessory olfactory tract facilitate maternal behavior in virgin female rats', *Physiology & Behavior*. **50**: 67-71

Champagne, F. A. (2012) 'Interplay Between Social Experiences & the Genome: Epigenetic Consequences for Behavior', en *Advances in Genetics*. **77**: 35-57.

Chávez, A. E. *et al.* (2003) 'The retinal anatomy & function of the myelin mutant *taiep* rat', *Brain Research*, **964**: 144–152.

Cohen, J. y Bridges, R. S. (1981) 'Retention of maternal behavior in nulliparous & primiparous rats: Effects of duration of previous maternal experience', *Journal of Comparative & Physiological Psychology*. **95**: 450-459.

Colman, D. R. *et al.* (1982) 'Synthesis & incorporation of myelin polypeptides into CNS myelin', *Journal of Cell Biology*. **95**: 598-608.

Corodimas, K. P. *et al.* (1993) 'Neurons in the lateral subdivision of the habenular complex mediate the hormonal onset of maternal behavior in rats.', *Behavioral Neuroscience*. **107**: 827-843.

Cortés, M. del C., Arias-Montaño, J. A. y Eguibar, J. R. (2007) 'Prazosin increases immobility episodes in *taiep* rats without changes in the properties of  $\alpha$ 1receptors', *Neuroscience Letters*, **412**: 159–162.

Couve, E. *et al.* (1997) 'Binding of microtubules to transitional elements in oligodendrocytes of the myelin mutant *taiep* rat', *Journal of Neuroscience Research*, **47**: 573–581.

Curiel, J. *et al.* (2017) 'TUBB4A mutations result in specific neuronal & oligodendrocytic defects that closely match clinically distinct phenotypes', *Human Molecular Genetics*. **26**: 4506-4518.

Dawson, T. M., Golde, T. E. y Lagier-Tourenne, C. (2018) 'Animal models of neurodegenerative diseases', *Nature Neuroscience*. **21**: 1370-1379.

Dimatelis, J. J. *et al.* (2012) 'Early maternal separation leads to down-regulation of cytokine gene expression', *Metabolic Brain Disease*. **27**: 393-397

Doty, R. L. (2012) 'Olfaction in Parkinson's disease & related disorders', *Neurobiology of Disease*. **46**: 527-552.

Dudman, J. T. y Krakauer, J. W. (2016) 'The basal ganglia: From motor commands to the control of vigor', *Current Opinion in Neurobiology*. **37**: 158-166.

Duncan, I. D. *et al.* (1992) 'The *taiep* rat: A myelin mutant with an associated oligodendrocyte microtubular defect', *Journal of Neurocytology*, **21**: 870–884.

Duncan, I. D. *et al.* (2017) 'A mutation in the Tubb4a gene leads to microtubule accumulation with hypomyelination & demyelination', *Annals of Neurology*, **81**: 690–702.

Duque, J. *et al.* (2017) 'Physiological Markers of Motor Inhibition during Human Behavior', *Trends in Neurosciences*. **40**: 219-236.

Ebeid, T. A. *et al.* (2008) 'Effects of catecholamines on ovary morphology, blood concentrations of estradiol-17 $\beta$ , progesterone, zinc, triglycerides & rate of ovulation in domestic hens', *Theriogenology*. **69**: 870-876

Eddleston, M. y Mucke, L. (1993) 'Molecular profile of reactive astrocytes-Implications for their role in neurologic disease', *Neuroscience*. **54**: 15-36.

Eguibar, J. R. *et al.* (2014) 'The myelin mutant rat *taiep* as a model of neuroimmunological disease', *Advances in Neuroimmune Biology*, **5**: 9–17.

Eguibar, J. R. y Cortés, M. del C. (2010) 'El mutante de mielina *taiep* como un modelo de crisis de ausencia', *Gaceta Médica de México*, **146**: 11–18.

Eguibar, J. R., Romero-Carbente, J. C. y Moyaho, A. (2003) 'Behavioral differences between selectively bred rats: D1 versus D2 receptors in yawning & grooming', *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. **74**: 827-832.

Ellis, L. A., Mastro, A. M. y Picciano, M. F. (1996) 'Milk-borne prolactin & neonatal development.', *Journal of mammary gland biology & neoplasia*. **1**: 259-269.

Fahrbach, S. E., Morrell, J. I. y Pfaff, D. W. (1984) 'Oxytocin induction of short-latency maternal behavior in nulliparous, estrogen-primed female rats', *Hormones & Behavior*. **18**: 267-286.

Fahrbach, S. E., Morrell, J. I. y Pfaff, D. W. (1985) 'Possible role for endogenous oxytocin in estrogen-facilitated maternal behavior in rats', *Neuroendocrinology*. **40**: 526-532.

Fahrbach, S. E., Morrell, J. I. y Pfaff, D. W. (1986) 'Identification of medial preoptic neurons that concentrate estradiol & project to the midbrain in the rat', *Journal of Comparative Neurology*. **247**: 364-382.

Fahrbach, S. E. y Pfaff, D. W. (1986) 'Effect of preoptic region implants of dilute estradiol on the maternal behavior of ovariect 57, no 2, p. 397-400. omized, nulliparous rats', *Hormones & Behavior*. **20**: 354-363

Fameli, M., Kitraki, E. y Stylianopoulou, F. (1995) 'Maternal behavior of dams treated with ACTH during pregnancy', *Physiology & Behavior*. **57**: 397-400.

Feldman, R. (2012) 'Oxytocin & social affiliation in humans', *Hormones & Behavior*. **61**: 380-391

Fleischer, S. y Slotnick, B. M. (1978) 'Disruption of maternal behavior in rats with lesions of the septal area', *Physiology & Behavior*. **21**: 189-20

Fleming, A. (1986) 'Psychobiology of Rat Maternal Behavior: How & Where Hormones Act to Promote Maternal Behavior at Parturition', *Annals of the New York Academy of Sciences*. **474**: 234-251.

Fleming, A. S. *et al.* (2002) 'Mothering begets mothering: The transmission of behavior & its neurobiology across generations', *Pharmacology, Biochemistry & Behaviour*. **2**: 61-75.

Fleming, A. S., Cheung, U. S. y Barry, M. (1990) 'Cycloheximide blocks the retention of maternal experience in postpartum rats', *Behavioral & Neural Biology*. **53**: 64-73.

Fleming, A. S. y Luebke, C. (1981) 'Timidity prevents the virgin female rat from being a good mother: Emotionality differences between nulliparous & parturient females', *Physiology & Behavior*. **27**: 863-868.

Fleming, A. S., O'Day, D. H. y Kraemer, G. W. (1999) 'Neurobiology of mother-infant interactions: Experience & central nervous system plasticity across development & generations', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. **23**: 673-685.

Fleming, A. S. y Rosenblatt, J. S. (1974) 'Olfactory regulation of maternal behavior in rats: II. Effects of peripherally induced anosmia & lesions of the lateral olfactory tract in pup-induced virgins', *Journal of Comparative & Physiological Psychology*. **86**: 233-246.

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

Flores, G. *et al.* (2002) 'Mutant *taiep* rats exhibit an increase in D1 binding in basal ganglia', *Brain Research*. **956**: 24-29.

Florio, T. M. *et al.* (2018) 'The Basal Ganglia: More than just a switching device', *CNS Neuroscience & Therapeutics*. **24**: 677-684.

Fok-Seang, J. *et al.* (1995) 'Migration of oligodendrocyte precursors on astrocytes & meningeal cells', *Developmental Biology*. **171**: 1-15.

Foote, A. K. y Blakemore, W. F. (2005a) 'Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination', *Brain*. **128**: 528–539.

Foote, A. K. y Blakemore, W. F. (2005b) 'Repopulation of oligodendrocyte progenitor cell-depleted tissue in a model of chronic demyelination', *Neuropathology & Applied Neurobiology*. **31**: 374–383.

Francis, D. *et al.* (1996) 'The role of early environmental events in regulating neuroendocrine development. Moms, pups, stress, & glucocorticoid receptors', in *Annals of the New York Academy of Sciences*. **794**: 136-152.

Frank, M. J. y Fossella, J. A. (2011) 'Neurogenetics & pharmacology of learning, motivation, & cognition', *Neuropsychopharmacology*. **36**: 133-152.

Freeman, M. E. *et al.* (2000) 'Prolactin: Structure, function, & regulation of secretion', *Physiological Reviews*. **80**: 1523-1631.

Gallagher, E. A. L. *et al.* (2005) 'The effect of low protein diet in pregnancy on the development of brain metabolism in rat offspring', *Journal of Physiology*. **568**: 553–558.

Garcia-Gonzalez, D. *et al.* (2013) 'Olfactory system & demyelination', *Anatomical Record*. **296**: 1424-1434.

Garduño-Robles, A. *et al.* (2020) 'MRI features in a murine model of H-ABC tubulinopathy', *Frontiers in Neuroscience*, **14**: 555.

Giordano, A. L. *et al.* (1990) 'Cytosol & nuclear estrogen receptor binding in the preoptic area & hypothalamus of female rats during pregnancy & ovariectomized, nulliparous rats after steroid priming: Correlation with maternal behavior', *Hormones & Behavior*. **24**: 232-255.

Gonzalez, A. *et al.* (2001) 'Intergenerational effects of complete maternal deprivation & replacement stimulation on maternal behavior & emotionality in female rats', *Developmental Psychobiology*. **38**: 11-32.

Gorski, R. A. *et al.* (1978) 'Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain', *Brain Research*. **148**: 333-346

Grattan, D. R. (2015) '60 Years of Neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis', *Journal of Endocrinology*. **226**: T101-T122.

Gray, J. A. y Lalljee, B. (1974) 'Sex differences in emotional behaviour in the rat: Correlation between open-field defecation & active avoidance', *Animal Behaviour*. **22**: 856-861.

Gregg, C. *et al.* (2007) 'White matter plasticity & enhanced remyelination in the maternal CNS', *Journal of Neuroscience*. **27**: 1812-1823.

Griffiths, I. R. (1996) 'Myelin mutants: Model systems for the study of normal & abnormal myelination', *BioEssays*. **18**: 789-797.

Gross, M. R. (2005) 'The evolution of parental care', in *Quarterly Review of Biology*. **80**: 37-45.

Guzmán, C. *et al.* (2006) 'Protein restriction during fetal & neonatal development in the rat alters reproductive function & accelerates reproductive ageing in female progeny', *Journal of Physiology*. **572**: 97-108.

Hallam, M. C. *et al.* (2014) 'Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition & gut microbiota in rat dams & their offspring', *Obesity*. **22**: 2344-2351.

Hamilton, K. J. *et al.* (2017) 'Estrogen Hormone Biology', in *Current Topics in Developmental Biology*. **125**: 109-146.

Hansen, S. *et al.* (1991) 'The effects of 6-OHDA-induced dopamine depletions in the ventral or dorsal striatum on maternal & sexual behavior in the female rat', *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. **39**: 71-77.

Hemsley, K. M. y Crocker, A. D. (2001) 'Changes in muscle tone are regulated by D1 & D2 dopamine receptors in the ventral striatum & D1 receptors in the substantia nigra', *Neuropsychopharmacology*. **25**: 514-526.

Hofer, M. A. (1973) 'The effects of brief maternal separations on behavior & heart rate of two week old rat pups', *Physiology & Behavior*. **10**: 423-427.

Hofer, M. A. (1994) 'Early relationships as regulators of infant physiology & behavior', *Acta Pædiatrica*. **83**: 9-18

Hofer, M. A. y Weiner, H. (1971) 'Development & mechanisms of cardiorespiratory responses to maternal deprivation in rat pups.'. *Psychosomatic medicine*, **33**: 353-362.

Holmgren, B. *et al.* (1989) 'Sprague Dawley rat mutant with tremor, ataxia, tonic immobility episodes, epilepsy & paralysis.', *Laboratory animal science*, **39**: 226-228.

Hor, H. *et al.* (2011) 'A missense mutation in myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cause of familial narcolepsy with cataplexy', *American Journal of Human Genetics*. **89**: 474-479.

Insel, T. R. y Harbaugh, C. R. (1989) 'Lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus disrupt the initiation of maternal behavior', *Physiology & Behavior*. **45**: 1033-1041.

Ivry, R. B. y Diener, H. C. (1991) 'Impaired velocity perception in patients with lesions of the cerebellum', *Journal of Cognitive Neuroscience*. **3**: 355-366.

Jacobson, C. D. *et al.* (1980) 'Effects of small medial preoptic area lesions on maternal behavior: Retrieving & nest building in the rat'. *Brain Research*, **194**: 471-478.

Kalueff, A. V. *et al.* (2016) 'Neurobiology of rodent self-grooming & its value for translational neuroscience'. *Nature Reviews Neuroscience*, **17**: 45-59.

Kalwy, S. A. y Smith, R. (1994) 'Mechanisms of myelin basic protein & proteolipid protein targeting in oligodendrocytes (review)'. *Molecular Membrane Biology*, **11**: 67-78.

Kato, D. *et al.* (2020) 'Motor learning requires myelination to reduce asynchrony & spontaneity in neural activity'. *Glia*, **68**: 193–210.

Keele, S. W. y Ivry, R. (1990) 'Does the Cerebellum Provide a Common Computation for Diverse Tasks? A Timing Hypothesis'. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **608**: 179-211.

Kimble, D. P., Rogers, L. y Hendrickson, C. W. (1967) 'HIPPOCAMPAL LESIONS DISRUPT MATERNAL, NOT SEXUAL, BEHAVIOR IN THE ALBINO RAT'. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, **63**: 401.

Kletzky, O. A. *et al.* (1985) 'Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, & growth hormone in serum & amniotic fluid throughout normal human pregnancy'. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **151**: 878-884.

Klug, H. y Bonsall, M. B. (2010) 'Life history & the evolution of parental care'. *Evolution*, **64**: . 823-835

Kreis, T. E. (1990) 'Role of microtubules in the organisation of the Golgi apparatus'. *Cell Motility & the Cytoskeleton*, **15**: 67-70.

Kristal, M. B., Whitney, J. F. y Peters, L. C. (1981) 'Placenta on pups' skin accelerates onset of maternal behaviour in non-pregnant rats'. *Animal Behaviour*, **29**: 81-85.

Krsulovic, J., Couve, E. y Roncagliolo, M. (1999) 'Dysmyelination, demyelination & reactive astrogliosis in the optic nerve of the *taiep* rat'. *Biological Research*, **32**: 253-262.

Kuhn, C. M. y Schanberg, S. M. (1998) 'Responses to maternal separation: Mechanisms & mediators'. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **16**: 261-270.

Kuroda, K. O. *et al.* (2011) 'Neuromolecular basis of parental behavior in laboratory mice & rats: With special emphasis on technical issues of using mouse genetics'. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **35**: 1205-1231.

Kwak, E. K. *et al.* (2005) 'The Role of Inducible Nitric Oxide Synthase Following Spinal Cord Injury in Rat'. *Journal of Korean Medical Science*, **20**: 663-669.

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

Leon-Chavez, A. B. *et al.* (2006) 'Increased nitric oxide levels & nitric oxide synthase isoform expression in the cerebellum of the *taiep* rat during its severe demyelination stage'. *Brain Research*, **1121**: 221-230.

Leon-Chavez, B. A. *et al.* (2001) 'Regional & temporal progression of reactive astrocytosis in the brain of the myelin mutant *taiep* rat'. *Brain Research*, **900**: 152-155.

León-Chávez, B. A. *et al.* (2003) 'Evidence in vitro of glial cell priming in the *taiep* rat'. *Brain Research*, **965**: 274-278.

Li, M. y Fleming, A. S. (2003) 'Differential involvement of nucleus accumbens shell & core subregions in maternal memory in postpartum female rats'. *Behavioral Neuroscience*, **117**: 426.

Linke, J. *et al.* (2010) 'Motivational orientation modulates the neural response to reward'. *NeuroImage*, **49**: 2618-2625.

Liu, D. *et al.* (1997) 'Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, & hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress'. *Science*, **277**: 1659-1662.

Love, T. M. (2014) 'Oxytocin, motivation & the role of dopamine'. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, **119**: 49-60.

Lovic, V., Gonzalez, A. y Fleming, A. S. (2001) 'Maternally separated rats show deficits in maternal care in adulthood'. *Developmental Psychobiology*, **39**: 19-33.

Luna, F. y Riboni, L. (1993) 'An electrophysiological, morphological & morphometric study of the sural nerve in the "*taiep*" neurological mutant rat'. *Medical Science Research*, **21**: 763-764.

Lunn, K. F., Baas, P. W. y Duncan, I. D. (1997) 'Microtubule organization & stability in the oligodendrocyte'. *The Journal of neuroscience*, **17**: 4921-4932.

Lunn, K. F., Clayton, M. K. y Duncan, I. D. (1997) 'The temporal progression of the myelination defect in the *taiep* rat'. *Journal of Neurocytology*, **26**: 267-281.

Macdonald, G. J. y Matt, D. W. (1984) 'Adrenal & placental steroid secretion during pregnancy in the rat'. *Endocrinology*, **114**: 2068-2073.

Macrae, A. M.; Haulena, M.; Fraser, D. (2011) 'The effect of diet & feeding level on survival & weight gain of hand-raised harbor seal pups (*Phoca vitulina*)'. *Zoo biology*, **30**: 532-541.

Mani, S. K., Blaustein, J. D. y O'Malley, B. W. (1997) 'Progesterone receptor function from a behavioral perspective'. *Hormones & Behavior*, **31**: 244-255.

Matthews Felton, T. *et al.* (1999) 'Estrogen implants in the lateral habenular nucleus do not stimulate the onset of maternal behavior in female rats'. *Hormones & Behavior*, **35**: 71-80.

Mayer, A. D., Freeman, N. C. G. y Rosenblatt, J. S. (1979) 'Ontogeny of maternal behavior in the laboratory rat: Factors underlying changes in responsiveness from 30 to 90 days'. *Developmental Psychobiology*, **12**: 425-439.

Mayer, A. D. y Rosenblatt, J. S. (1979) 'Ontogeny of maternal behavior in the laboratory rat: Early origins in 18- to 27-day-old young'. *Developmental Psychobiology*, **12**: 407-424.

Mayer, A. D. y Rosenblatt, J. S. (1984) 'Prepartum changes in maternal responsiveness & nest defense in *Rattus norvegicus*'. *Journal of comparative psychology*, **98**: 177.

Mayer, A. D. y Rosenblatt, J. S. (1993) 'Peripheral olfactory deafferentation of the primary olfactory system in rats using ZnSO<sub>4</sub> nasal spray with special reference to maternal behavior'. *Physiology & Behavior*, **53**: 587-592.

McGuire, L. M. *et al.* (2007) 'The Impact of Pelizaeus-Merzbacher Disease on the Family'. *Pediatric Neurology*, **36**: 101-105.

Meaney, M. J. *et al.* (1991) 'Postnatal handling attenuates certain neuroendocrine, anatomical, & cognitive dysfunctions associated with aging in female rats'. *Neurobiology of Aging*, **12**: 31-38.

Melo, A. I. *et al.* (2006) 'Maternal & littermate deprivation disrupts maternal behavior & social-learning of food preference in adulthood: Tactile stimulation, nest odor, & social rearing prevent these effects'. *Developmental Psychobiology*, **48**: 209-219.

Melo, A. I. (2015) 'Role of sensory, social, & hormonal signals from the mother on the development of offspring'. *Perinatal programming of neurodevelopment Advances in Neurobiology*, vol 10. 1ra ed. por Antonelli, M. Springer, 219-248.

Mennella, J. A. y Moltz, H. (1989) 'Pheromonal emission by pregnant rats protects against infanticide by nulliparous conspecifics'. *Physiology & Behavior*, **46**: 591-595.

Miall, R. C. (2014) 'Cerebellum', in *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. 2da ed. por Aminoff, M.J. y Daroff, R.B. Academic press, 643-650.

Miley, W. M., Blustein, J. y Kennedy, K. (1982) 'Prenatal stimulation & postnatal testosterone affects infanticide in female rats'. *Physiology & Behavior*, **28**: 627-629.

Mittleman, G., LeDuc, P. A. y Whishaw, I. Q. (1993) 'The role of D1 & D2 receptors in the heightened locomotion induced by direct & indirect dopamine agonists in rats with hippocampal damage: An animal analogue of schizophrenia'. *Behavioural Brain Research*, **55**: 253-267.

Möller, J. R. *et al.* (1997) 'Biochemical analysis of myelin proteins in a novel neurological mutant: the *taiep* rat'. *Journal of neurochemistry*, **69**: 773-779. .

Moltz, H. *et al.* (1970) 'Hormonal induction of maternal behavior in the ovariectomized nulliparous rat'. *Physiology & Behavior*. **5**: 1373-1377.

Moltz, H., Levin, R. y Leon, M. (1969) 'Differential effects of progesterone on the maternal behavior of primiparous & multiparous rats'. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, **67**: 36.

Moltz, H. y Robbins, D. (1965) 'Maternal behavior of primiparous & multiparous rats'. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, **60**: 417.

Morgan, H. D., Fleming, A. S. y Stern, J. M. (1992) 'Somatosensory control of the onset & retention of maternal responsiveness in primiparous Sprague-Dawley rats'. *Physiology & Behavior*, **51**: 549-555.

Munoz-de-la-Torre, L. P. *et al.* (2018) 'Follicular Development & Secretion of Ovarian Hormones during the Juvenile & Adult Reproductive Lives of the Myelin Mutant *taiep* Rat: An Animal Model of Demyelinating Diseases'. *International Journal of Endocrinology*, **2018**: 1-11.

Nelson, R. J. (1995) 'Parental Behaviour'. *An Introduction to Behavioural Endocrinology*. 3ra ed. por Nelson, R.J. Sunderland: Sinauer Associates, 289-327.

Nephew, B. y Murgatroyd, C. (2013) 'The role of maternal care in shaping CNS function'. *Neuropeptides*. Elsevier Ltd, **47**: 371-378.

Neumann, I. y Landgraf, R. (1989) 'Septal & Hippocampal Release of Oxytocin, but not Vasopressin, in the Conscious Lactating Rat During Suckling'. *Journal of Neuroendocrinology*, **1**: 305-308.

Noirot, E. (1964) 'Changes in responsiveness to young in the adult mouse: The effect of external stimuli'. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, **57**: 97-99.

- Nováková, V. *et al.* (1993) 'Maternal behaviour in septal rat females.'. *Physiological research*, **42**: 351-360.
- Numan, M. (1988) 'Neural basis of maternal behavior in the rat'. *Psychoneuroendocrinology*, **13**: 47-62.
- Numan, M. (1990) 'Long-term effects of preoptic area knife cuts on the maternal behavior of postpartum rats'. *Behavioral & Neural Biology*, **53**: 284-290.
- Numan, M. (1994) 'A neural circuitry analysis of maternal behavior in the rat.'. *Acta paediatrica*, **83**: 19-28.
- Numan, M. (2012) 'Maternal Behavior: Neural Circuits, Stimulus Valence, & Motivational Processes'. *Parenting*, **12**: 105-114.
- Numan, M. y Corodimas, K. P. (1985) 'The effects of paraventricular hypothalamic lesions on maternal behavior in rats'. *Physiology & Behavior*, **35**: 417-425
- Numan, M. y Nagle, D. S. (1983) 'Preoptic area & substantia nigra interact in the control of maternal behavior in the rat'. *Behavioral Neuroscience*, **97**: 120.
- Numan, M. y Numan, M. J. (1997) 'Projection Sites of Medial Preoptic Area & Ventral Bed Nucleus of the Stria Terminalis Neurons that Express Fos during Maternal Behavior in Female Rats'. *Journal of Neuroendocrinology*, **9**: 369-384.
- Numan, M., Numan, M. J. y English, J. B. (1993) 'Excitotoxic amino acid injections into the medial amygdala facilitate maternal behavior in virgin female rats'. *Hormones & Behavior*, **27**: 56-81.
- O'Connor, L. T. *et al.* (2000) 'Intracellular distribution of myelin protein gene products is altered in oligodendrocytes of the *taiep* rat'. *Molecular & Cellular Neurosciences*, **16**: 396-407.
- de Olmos, J. S. (1972) 'The Amygdaloid Projection Field in the Rat as Studied with the Cupric-Silver Method'. *The neurobiology of the amygdala Advances in Behavioral Biology*, vol 2. 1ra ed. por Eleftheriou, B.E. Springer, 145-204.
- Orpen, B. G. y Fleming, A. S. (1987) 'Experience with pups sustains maternal responding in postpartum rats'. *Physiology & Behavior*, **40**: 47-54.
- Paut-Pagano, L. *et al.* (1993) 'Anatomical distribution of prolactin-like immunoreactivity in the rat brain'. *Neuroendocrinology*, **58**: 682-695.

Pedersen, C. A. *et al.* (1982) 'Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats'. *Science*, **216**: 648-650.

Peña, C. J., Neugut, Y. D. y Champagne, F. A. (2013) 'Developmental timing of the effects of maternal care on gene expression & epigenetic regulation of hormone receptor levels in female rats'. *Endocrinology*, **154**: 4340-4351.

Penderis, J., Shields, S. A. y Franklin, R. J. M. (2003) 'Impaired remyelination & depletion of oligodendrocyte progenitors does not occur following repeated episodes of focal demyelination in the rat central nervous system'. *Brain*, **126**: 1382-1391.

Pfeiffer, S. E., Warrington, A. E. y Bansal, R. (1993) 'The oligodendrocyte & its many cellular processes'. *Trends in Cell Biology*, **3**: 191-197.

Phillipps, H. R., Ladyman, S. R. y Grattan, D. R. (2013) 'Maintained expression of genes associated with metabolism in the ventromedial hypothalamic nucleus despite development of leptin resistance during pregnancy in the rat'. *Physiological Reports*, **1**: e00162.

Prieto, G. J., Urbá-Holmgren, R. y Holmgren, B. (1991) 'Sleep & EEG disturbances in a rat neurological mutant (*taiep*) with immobility episodes: a model of narcolepsy-cataplexy'. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **79**: 141-147.

Quarles, R. H., Macklin, W. B. y Morell, P. (2006) 'Myelin Formation, Structure & Biochemistry'. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular & Medical Aspects*, **7**: 51-71.

Raisman, G. y Field, P. M. (1973) 'Sexual dimorphism in the neurophil of the preoptic area of the rat & its dependence on neonatal androgen'. *Brain Research*, **54**: 1-29.

Remahl, S. y Hildebrand, C. (1990) 'Relation between axons & oligodendroglial cells during initial myelination I. The glial unit'. *Journal of Neurocytology*, **19**: 313-328.

Riboni, L. y Luna, F. (1993) 'A Golgi & morphometric study of the cerebellar cortex of a new neurological rat mutant: "*taiep*". *Medical Science Research*, **21**: 187-188

Rima, B. N. *et al.* (2009) 'Reproductive experience & the response of female Sprague-Dawley rats to fear & stress'. *Comparative Medicine*, **59**: 437-443

Rocha, J. B. T., Soares, F. A. A. y de Mello, C. F. (2002) 'Influence of the test situation on pup retrieval behavior of normal & undernourished lactating rats'. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*, **35**: 91-97.

Romaniello, R. *et al.* (2018) 'Tubulin genes & malformations of cortical development'. *European Journal of Medical Genetics*, **61**: 744-754.

Roncagliolo, M. *et al.* (2006) 'Developmental impairment of compound action potential in the optic nerve of myelin mutant *taiep* rats'. *Brain Research*, **1067**: 78–84.

Roncagliolo, M., Benítez, J. y Eguibar, J. R. (2000) 'Progressive deterioration of central components of auditory brainstem responses during postnatal development of the myelin mutant *taiep* rat'. *Audiology & Neuro-Otology*, **5**: 267–275.

Rong, D. *et al.* (2014) 'Corticospinal tract change during motor recovery in patients with medulla infarct: A diffusion tensor imaging study', *BioMed Research International*. **2014**: 1-5.

Rosenblatt, J. y Lehrman, D. (1963) 'Maternal Behaviour of the Laboratory Rat'. *Maternal behaviour in mammals*. 1ra ed. por Rheingold, H. L. New York: John Wiley & Sons, 8–57.

Rosenblatt, J. S. (1967) 'Nonhormonal Basis of Maternal Behavior in the Rat'. *Science*. **156**: 1512–1513.

Ruppenthal, G. C. (1976) 'A 10-year perspective of motherless-mother monkey behavior'. *Journal of Abnormal Psychology*, **85**: 341-349.

Sade, D. S. (1982) 'Baboon mothers & infants. By Jeanne Altmann. Cambridge: Harvard University Press. 1980.'. *American Journal of Physical Anthropology*. **59**: 356-357.

Salzer, J. L. y Zalc, B. (2016) 'Myelination'. *Current Biology*, **26**: R971-R975.

Sanyal, M. K. (1978) 'Secretion of progesterone during gestation in the rat', *Journal of Endocrinology*. **79**: 179-190.

Sase, S. *et al.* (2020) 'Tubb4a mutations result in both glial & neuronal degeneration in an H-ABC leukodystrophy mouse model'. *eLife*, **9**: e52986

Scanlan, V. F., Byrnes, E. M. y Bridges, R. S. (2006) 'Reproductive experience & activation of maternal memory', *Behavioral Neuroscience*. **120**: 676-686.

Schanberg, S. M. y Field, T. M. (1987) 'Sensory deprivation stress & supplemental stimulation in the rat pup & preterm human neonate.', *Child development*. **58**: 1431-1447.

Schanberg, S. M. y Kuhn, C. M. (1985) 'The Biochemical Effects of Tactile Deprivation in Neonatal Rats'. *Perspectives on Behavioral Medicine*. 1ra ed. por Williams, R.B. Academic press, 133-148.

Schwab, M. E. y Schnell, L. (1989) 'Region-specific appearance of myelin constituents in the developing rat spinal cord', *Journal of Neurocytology*. **18**: 161-169.

Scott, S. H. (2004) 'Optimal feedback control & the neural basis of volitional motor control', *Nature Reviews Neuroscience*. **5**: 532-545.

Seip, K. M. & Morrell, J. I. (2008) 'Exposure to pups influences the strength of maternal motivation in virgin female rats', *Physiology & Behavior*. **95**: 599-608.

Seth, S., Lewis, A. J. & Galbally, M. (2016) 'Perinatal maternal depression & cortisol function in pregnancy & the postpartum period: A systematic literature review', *BMC Pregnancy & Childbirth*. **16**: 1-19.

Shingo, T. *et al.* (2003) 'Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin', *Science*. **299**: 117-120.

Siegel, H. I. y Rosenblatt, J. S. (1975a) 'Latency & duration of estrogen induction of maternal behavior in hysterectomized-ovariectomized virgin rats: Effects of pup stimulation', *Physiology & Behavior*. **14**: 473-476.

Siegel, H. I. y Rosenblatt, J. S. (1975b) 'Progesterone inhibition of estrogen-induced maternal behavior in hysterectomized-ovariectomized virgin rats', *Hormones & Behavior*. **6**: 223-230.

Siero, L. *et al.* (2012) 'Contribuciones didácticas para la comprensión del tema de Sumatoria de Riemann en Cálculo Integral', *Unión: revista iberoamericana de educación matemática*. **20**: 121-130.

Silva-Gómez, A. B. *et al.* (2018) 'Juvenile *taiep* rats have shorter dendritic trees in the dorsal field of the hippocampus without spatial learning disabilities', *Synapse*, **72**: 1-8.

Sjoberg, E. A. (2017) 'Logical fallacies in animal model research', *Behavioral & Brain Functions*. **13**: 1-13.

Slotnick, B. M. (1968) 'Disturbances of Maternal Behavior in the Rat Following Lesions of the Cingulate Cortex', *Behaviour*. **29**: 204-235.

Sodersten, P. y Eneroth, P. (1984) 'Suckling & serum prolactin & LH concentrations in lactating rats', *Journal of Endocrinology*. **102**: 251-256.

Song, J. *et al.* (1999) 'Microtubule alterations in cultured *taiep* rat oligodendrocytes lead to deficits in myelin membrane formation'. *Journal of Neurocytology*, **28**: 671-684.

Song, J. *et al.* (2001) 'Selective myelin defects in the anterior medullary velum of the *taiep* mutant rat', *Glia*, **33**: 1–11.

Song, J. *et al.* (2003) 'RNA transport in oligodendrocytes from the *taiep* mutant rat', *Molecular & Cellular Neuroscience*. **24**: 926-938.

Soto-Rodriguez, G. *et al.* (2015) 'Analysis of chemokines & receptors expression profile in the myelin mutant *taiep* rat', *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*. **2015**: 1-8.

Soto-Rodríguez, G. *et al.* (2012) 'Nitric oxide production is associated to increased lipoperoxidation & active caspase-3 in demyelinated brain regions of the *taiep* rat', *Advances in Bioscience & Biotechnology*. **3**: 695–704.

Stanford. (2011). 8.Recognizing relatives. [Video online]. Disponible en [https://www.youtube.com/watch?v=P388gUPSq\\_I&list=PL848F2368C90DDC3D&index=9&t=0s](https://www.youtube.com/watch?v=P388gUPSq_I&list=PL848F2368C90DDC3D&index=9&t=0s) [30 de julio de 2019].

Steele, R. y Langworth, J. T. (1966) 'The relationship of antenatal & postnatal factors to sudden unexpected death in infancy.', *Canadian Medical Association journal*. **94**: 1165-1171.

Stern, J. M. (1989) 'Maternal Behavior: Sensory, Hormonal, & Neural Determinants'. *Psychoendocrinology*. 1ra ed. por Brush, F.R., Levine, S. Academic press, 105-226.

Stern, J. M. *et al.* (1992) 'Ventral trunk somatosensory determinants of nursing behavior in Norway rats: 2. Role of nipple & surrounding sensations', *Psychobiology*. **20**: 71-80.

Stern, J. M. (1996) 'Somatosensation & Maternal Care in Norway Rats', *Advances in the Study of Behavior*. **25**: 243-294.

Stern, J. M. y Johnson, S. K. (1990) 'Ventral somatosensory determinants of nursing behavior in Norway rats. I. Effects of variations in the quality & quantity of pup stimuli', *Physiology & Behavior*. **47**: 993-1011.

Suchecky, D., Rosenfeld, P. y Levine, S. (1993) 'Maternal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat: the roles of feeding & stroking', *Developmental Brain Research*. **75**: 92-185.

Sussman, D., Ellegood, J. y Henkelman, M. (2013) 'A gestational ketogenic diet alters maternal metabolic status as well as offspring physiological growth & brain structure in the neonatal mouse', *BMC Pregnancy & Childbirth*. **13**: 1-10.

Swanson, L. W. y Cowan, W. M. (1977) 'An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat', *Journal of Comparative Neurology*. **172**: 49-84.

Teodorov, E., Felicio, L. F. y Bernardi, M. M. (2015) 'Maternal behavior', en *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. 2da ed. por Andersen M.L., Tufik S. Springer, 253-270.

Terkel, J. y Rosenblatt, J. S. (1972) 'Humoral factors underlying maternal behavior at parturition: Cross transfusion between freely moving rats', *Journal of Comparative & Physiological Psychology*. **80**: 365-371.

Terlecki, L. J. y Sainsbury, R. S. (1978) 'Effects of fimbria lesions on maternal behavior in the rat', *Physiology & Behavior*. **21**: 89-97.

Thier, P. *et al.* (2000) 'Encoding of movement time by populations of cerebellar Purkinje cells', *Nature*. **405**: 72-76.

Tonduti, D. *et al.* (2016) 'TUBB4A-related hypomyelinating leukodystrophy: New insights from a series of 12 patients', *European Journal of Paediatric Neurology*. **20**: 323- 330.

Torner, L. *et al.* (2002) 'Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation: Involvement in behavioural & neuroendocrine stress responses', *European Journal of Neuroscience*. **15**: 1381-1389.

Tricklebank, M. D. y Garner, J. P. (2012) 'The Possibilities & Limitations of Animal Models for Psychiatric Disorders',. En *Drug Discovery for Psychiatric Disorders*. 1ra ed. por Rancovich Z., Hargreaves R., Bingman M. Royal Society of chemistry, 534-557.

Trivers, R. L. (1972) 'Parental investment & sexual selection', en *Sexual Selection & the Descent of Man: The Darwinian Pivot*. 1ra ed por Harvard. Aldine de Gruyter, 136-179.

Turner, R. S. y Anderson, M. E. (2005) 'Context-dependent modulation of movement-related discharge in the primate globus pallidus'. *Journal of Neuroscience*, **25**: 2965-2976.

Ugarte, A. *et al.* (2011) 'Comparative analysis of maternal care in the high-yawning (HY) & low-yawning (LY) sublimes from sprague-dawley rats', *Developmental Psychobiology*, **53**: 105–117.

Werren, J. H., Gross, M. R. y Shine, R. (1980) 'Paternity & the evolution of male parental care', *Journal of Theoretical Biology*. **82**: 619-631.

Wiggins, R. C. (1982) 'Myelin development & nutritional insufficiency', *Brain Research Reviews*. **4**: 151-175.

Wilkins, A., *et al.* (2010) 'Slowly progressive axonal degeneration in a rat model of chronic, nonimmune-mediated demyelination', *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **69**: 1256–1269.

Williams, R. W. y Herrup, K. (1988) 'The Control of Neuron Number'. *Annual Review of Neuroscience*, **1**: 423-453.

Willner, P. (1986) 'Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case', *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. **10**: 677-690.

Wilson, J. H. (2001) 'Prolactin in rats is attenuated by conspecific touch in a novel environment', *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. **1**: 199-205.

Wilsoncroft, W. E. (1963) 'Effects of Median Cortex Lesions on the Maternal Behavior of the Rat', *Psychological Reports*. **13**: 835-838.

Woodruff, R. H. *et al.* (2004) 'Platelet-derived growth factor regulates oligodendrocyte progenitor numbers in adult CNS & their response following CNS demyelination', *Molecular & Cellular Neuroscience*. **25**: 252-262.

Woodside, B., *et al.* (1981) 'Prolactin-steroid influences on the thermal basis for mother-young contact in Norway rats', *Journal of Comparative & Physiological Psychology*. **95**: 771-780.

Woodside, B. y Leon, M. (1980) 'Thermoendocrine influences on maternal nesting behavior in rats', *Journal of Comparative & Physiological Psychology*. **94**: 41-60.

Woodside, B., Pelchat, R. y Leon, M. (1980) 'Acute elevation of the heat load of mother rats curtails maternal nest bouts', *Journal of Comparative & Physiological Psychology*. **94**: 61-68.

Zech, M. *et al.* (2015) 'Large-scale TUBB4A mutational screening in isolated dystonia & controls', *Parkinsonism & Related Disorders*. **21**: 1278-1281

Zhang, Y. *et al.* (2014) 'An RNA-sequencing transcriptome & splicing database of glia, neurons, & vascular cells of the cerebral cortex', *Journal of Neuroscience*. **34**: 11929-11947.