Ilustración de Hugo Salas López

CEREBRO DE MADRE, CEREBRO DE PADRE

NEUROBIOLOGÍA, MATERNIDAD Y PATERNIDAD

Hugo Salais López y Carmen Agustín Pavón

La neurobiología del comportamiento parental es fascinante. Y no nos referimos a la búsqueda de las neuronas que hacen que nuestras madres y padres insistan tanto en que nos llevemos la fiambrera con los restos de la paella del domingo. Durante la maternidad (y también la paternidad en muchas especies), los animales se olvidan de sus necesidades para volcarse sobre las de su prole. Para entender este cambio drástico de comportamiento, es necesario investigar qué circuitos cerebrales son los que controlan el comportamiento parental, y qué modificaciones son las que se dan en estos circuitos cuando los animales se reproducen.

MADRES Y MADRINAS

En cerca de un 90 % de las especies de mamíferos, el cuidado parental recae exclusivamente en la hembra. En el ratón, una de las especies más empleadas en investigación biomédica (y la que empleamos en el laboratorio NeuroFun, a caballo entre la Universitat de València y la Jaume I de Castellón), las crías nacen sin pelo y antes de que su sistema nervioso se encuentre completamente desarrollado. Son ciegas y no se pueden desplazar, ni tan siquiera pueden defecar por sí mismas. Las madres roedoras las amamantan, las mantienen calientes y las lamen para mantenerlas limpias y estimular micción y defecación. Esta tarea es enorme: la maternidad es un reto con una elevada exigencia para el organismo. Además de movilizar una gran cantidad de energía para asegurar el correcto desarrollo de la descendencia, se necesitan mecanismos que salvaguarden esta inversión, y por tanto aseguren la supervivencia y el bienestar de la prole hasta la edad adulta.

La investigadora Ana Martín Sánchez, exalumna de nuestro grupo, caracterizó en detalle el comportamiento maternal de las hembras de ratón de laboratorio, y descubrió que son muy buenas madres: tanto que incluso las hembras vírgenes, «madrinas» que viven junto a las madres, comparten con estas el cuidado de las crías (Martín-Sánchez et al., 2015a). De hecho, la investigadora demostró que las «madrinas» llegaban a ser tan rápidas como las madres en recoger las crías cuando se escapaban del nido, incluso las lamían más que las propias madres, y, aunque no las pudieran amamantar, las cubrían con su cuerpo para darles calor. Pero la investigación de Martín Sánchez descubrió también que había un comportamiento muy típico de las madres que las «madrinas» no expresaban: la agresión maternal. Y es que uno de los cambios más espectaculares en el comportamiento de la madre ratona es la transformación de un animal pacífico en un animal extremadamente agresivo, capaz de defender a sus crías ante cualquier intruso, incluso poniendo en peligro su propia seguridad. El trabajo de esta investigadora demostró que las madres atacaban de forma feroz a los machos extraños que se acercaban al nido; y demostró que la señal que desencadena esta agresividad es la feromona masculina darcin, curiosamente, la misma feromona que resulta atractiva a las hembras no maternales, es decir, una feromona que señala la masculinidad en el ratón (Martín-Sánchez et al., 2015b). Pero las «madrinas», a pesar de comportarse de forma indistinguible a las madres en el cuidado de las crías, no atacaban; es más, interaccionaban de manera amistosa con los ratones, incluso si las crías estaban presentes (y en peligro de ser devoradas por los machos, que son infanticidas).

«UNO DE LOS CAMBIOS MÁS ESPECTACULARES EN EL COMPORTAMIENTO DE LA MADRE RATONA ES LA TRANSFORMACIÓN DE UN ANIMAL PACÍFICO EN UNO EXTREMADAMENTE AGRESIVO»

Eso nos indica que en el organismo deben tener lugar una serie de adaptaciones durante el embarazo, incluyendo cambios en el cerebro que preparan a la futura madre, su fisiología y su comportamiento, de forma que la hembra esté preparada para asumir la defensa

La prolactina, secretada en la hipófisis, en la base del encéfalo, es una de las hormonas que se incrementa durante la maternidad. Esta hormona es fundamental para la lactancia, pero también ejerce muchas funciones más que pueden influir sobre el cerebro de la madre. En la ilustración, representación del encéfalo del ratón, ante una madre que cuida a sus crías.

Hugo Salais López

«DURANTE EL EMBARAZO TIENEN LUGAR UNA SERIE DE ADAPTACIONES EN EL ORGANISMO, INCLUYENDO CAMBIOS EN EL CEREBRO QUE PREPARAN A LA FUTURA MADRE»

de las crías desde el mismo momento de su nacimiento. A estas adaptaciones deben contribuir los cambios hormonales que se producen durante la gestación.

EN EL CEREBRO DE LA RATONA MADRE

Una de las hormonas que se incrementa durante la maternidad, tanto que recibe el nombre de hormona «maternal», es la prolactina. Esta hormona se secreta en la hipófisis, localizada en la base del encéfalo, y, como su nombre deja entrever, es fundamental en la lactancia, mediando el desarrollo de la glándula mamaría, la producción de leche y su eyección. Además, la prolactina ejerce muchas otras funciones, entre ellas, según los estudios de nuestro laboratorio, influir sobre el cerebro de la madre.

Aunque la prolactina se secreta desde la hipófisis directamente a la circulación sistémica, esta hormona es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (el filtro selectivo que aísla el cerebro protegiendo las neuronas de agresiones externas), y, por mecanismos que aún no se conocen en detalle, ingresar en el cerebro y afectar a la función de las neuronas. La prolactina también puede afectar a la función neuronal en hembras no embarazadas e incluso en machos, pero su relevancia en el cerebro destaca especialmente durante la lactancia. En un estudio publicado recientemente en la revista *Brain Structure and Function*, hemos demostrado que durante este período se produce un incremento muy marcado y específico en la sensibilidad cerebral a la prolactina (Salais-López, Lanuza, Agustín-Pavón y Martínez-García, 2017). En otras palabras, la prolactina modula muchas más regiones cerebrales y lo hace más intensamente en el cerebro de las madres, y con patrones ligeramente diferentes, pero también incrementados, en las hembras al final de la gestación. En concreto, los núcleos cerebrales en los que se incrementa la señalización prolactinérgica durante estos períodos pertenecen a una red neural que algunos investigadores llaman «sociosexual», que contiene nodos en el hipotálamo, perteneciente al sistema neuroendocrino pero también al telencéfalo. En el hipotálamo, la señalización prolactinérgica se incrementa durante la gestación y la lactancia en el área ventromedial hipotalámica, implicada en la agresión, y en el área preóptica medial, esencial para el cuidado de las crías. En el telencéfalo, esta señalización se ve incrementada en la amígdala, que recibe información olfativa y controla respuestas emocionales (Lanuza et al., 2008).

Hugo Salais López

La maternidad implica una gran exigencia para el organismo de las hembras de ratones. Las madres movilizan una gran energía para asegurar el desarrollo de su descendencia: construcción del nido, el amamantamiento, la recogida y limpieza de las crías y la agresión maternal configuran el comportamiento maternal de las ratonas.

Esta evidencia indica que la prolactina está modelando el cerebro gestante profundamente, preparándolo para la maternidad. No obstante, asombrosamente, los niveles circulantes de prolactina de origen hipofisario, si bien son máximos durante la lactancia, son extremadamente bajos durante la segunda mitad de la gestación. ¿Cómo es posible, entonces, que esta hormona tenga una función tan evidente en un momento en el que se encuentra prácticamente bajo mínimos? La respuesta la encontramos en la placenta. La placenta es un órgano de origen mixto, es decir, tiene un componente materno y otro fetal, y como tal funciona como interfaz entre la madre y el feto; pero, además, es un órgano endocrino, que produce una serie de factores

Hugo Salais López

«LOS PADRES DE RATÓN NO SON PADRES EJEMPLARES, PERO YA EN LOS AÑOS SETENTA DEL SIGLO PASADO SE OBSERVÓ QUE RECOGÍAN LAS CRÍAS Y SE COLOCABAN SOBRE ELLAS»

hormonales entre los que destacan unas hormonas muy semejantes a la prolactina, los llamados lactógenos placentarios. Estas hormonas son homólogas y muy similares estructuralmente a la prolactina hipofisiaria, y también son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, unirse al receptor de prolactina y modular la función cerebral. De hecho, en nuestro estudio inhibimos farmacológicamente la producción de prolactina hipofisaria en un grupo de hembras preñadas y descubrimos que el patrón de activación cerebral debido a la señalización prolactinérgica era indistinguible del que mostraban las hembras preñadas a las que no les habíamos inhibido la prolactina hipofisaria. Es decir, la mayor parte de la activación prolactinérgica del cerebro durante el embarazo proviene de los lactógenos placentarios (Salais-López et al., 2017).

Nuestra hipótesis es que las posibles modificaciones que, en el cerebro de la madre, llevan a cabo los lactógenos placentarios, primero, y la prolactina, después, son imprescindibles para desencadenar los cambios de comportamiento que se observan en las madres y que no se ven en las «madrinas». Entre estos comportamientos encontramos la agresión maternal, pero también la reducción del miedo y una motivación incrementada por las crías que no muestran las «madrinas», una motivación que, como demuestran algunos estudios de otros laboratorios, puede superar incluso la fuerza adictiva de drogas de abuso como la cocaína. Por tanto, en el futuro pretendemos desentrañar en detalle la relación de la señalización prolactinérgica en el cerebro con la expresión de estos comportamientos maternos.

Hugo Salais López

«DESCUBRIR LOS MECANISMOS POR LOS QUE SE ACTIVA EL "MODO AGRESIVO" EN EL CEREBRO DE LA MADRE NOS PUEDE AYUDAR A COMPRENDER MEJOR LOS MECANISMOS BIOLÓGICOS DE LA AGRESIVIDAD»

EL CEREBRO PATERNAL

Como ya hemos comentado, el padre se implica en el cuidado de las crías solo en cerca de un 10 % de las especies de mamíferos. Con eso, nos puede parecer que el comportamiento paternal es una rareza, pero no es así: el comportamiento paternal es muy común en las aves, y se encuentra presente en otras especies como los anfibios. El sistema de apareamiento es crucial para la expresión del comportamiento paternal. De hecho, las especies monógamas suelen presentar sistemas de cría biparentales, en los que el macho, seguro de la paternidad de las crías, emplea recursos para cuidarlas.

Los circuitos neurales implicados en el control del comportamiento paternal son los mismos que controlan el comportamiento maternal, es decir, núcleos del cerebro sociosexual. Por ejemplo, lesiones del área preóptica medial, que hemos mencionado antes, eliminan el cuidado de las crías tanto en madres como en padres. Los elementos de los que se compone el comportamiento paternal son los mismos que en el caso de las madres: los padres construyen nidos, alimentan, transportan, limpian y defienden a sus crías (Dulac, O'Connell y Wu, 2014).

Los machos de ratón no son padres ejemplares, pero ya en los años setenta del siglo pasado se observó que recogían las crías y se colocaban sobre ellas, si bien solo cuando las hembras faltaban del nido durante largos períodos (Gandelman, Paschke, Zarrow y Denenberg, 1970). Más recientemente, un equipo de investigadores ha demostrado que los ratones padre son capaces de seguir las órdenes de sus parejas femeninas para el cuidado de las crías. En este estudio, los investigadores separaron a las hembras durante diez minutos en cajas adyacentes y se dieron cuenta de que estas emitían vocalizaciones ultrasónicas de 38 kHz. Cuando los machos oían estas vocalizaciones, recogían las crías (que los investigadores habían sacado del nido) muy rápidamente, y se ponían sobre ellas para darles calor. A continuación, probaron el mismo experimento con padres a los que colocaron tapones de cera en los oídos, de forma que no podían oír a las hembras, sin embargo, como estaban al lado, sí que las podían oler: los padres continuaban recogiendo las crías. Pero si las madres no estaban presentes y, por tanto, los padres no las oían ni las olían, se volvían muy descuidados con las crías ¡y tardaban mucho en recogerlas! Es decir, los ratones padre pueden hacerse cargo de sus crías, pero son más descuidados que las madres (Liu et al., 2013).

Pese a ello, algunos estudios han demostrado que el cerebro del ratón también cambia con la paternidad. De hecho, la interacción con sus crías incrementa la producción de nuevas neuronas en las dos zonas cerebrales que mantienen la neurogénesis activa durante la edad adulta en el ratón: el hipocampo, que participa en la memoria, y la zona subventricular-bulbo olfatorio. Además, se sabe que el incremento de la neurogénesis en los padres depende de una hormona que ya conocemos: la prolactina (Mak y Weiss, 2010). En su tesis doctoral, defendida en julio, Hugo Salais López, coautor de este artículo, ha investigado cómo responde el cerebro del macho de ratón a la prolactina, y ha descubierto que esta activa sobre todo zonas del hipotálamo, algunas de las cuales coinciden con núcleos que pertenecen en la red sociosexual y que también se activan en hembras.

La prolactina, por tanto, podría tener un papel importante también en padres. De hecho, este papel se ha demostrado sobradamente en aves, y en una especie de primate biparental, el tití (*Callithrix jacchus*). Los machos de tití presentan niveles muy elevados de prolactina circulante, que se incrementan de forma paralela a lo que les ocurre a sus parejas durante el embarazo, mediante mecanismos que desconocemos (Ziegler, Prudom, Zahed, Parlow y Wegner, 2009). Como sabemos que la prolactina es capaz de activar también el cerebro de los machos de ratón, será interesante comprobar en futuros estudios si, como en las madres, la señalización prolactinérgica se incrementa en los ratones padres.

¿PARA QUÉ SIRVE INVESTIGAR EL COMPORTAMIENTO DE MADRES Y PADRES?

El estudio de las bases neurobiológicas del comportamiento parental va más allá del interés por conocer cómo se controla este comportamiento. Por ejemplo, descubrir los mecanismos por los que en el cerebro de la madre se activa el «modo agresivo» nos puede ayudar a comprender mejor los mecanismos biológicos de la agresividad y la violencia patológicas. Se estima que entre el 10 y el 20 % de las madres sufren depresión posparto, y algunos estudios sugieren que esta cifra está subestimando el número real de casos, ya que las mujeres tienden a esconder su estado a causa de la presión de una sociedad que las obliga a considerar la maternidad como el momento más feliz de sus vidas. De nuestra comprensión de los cambios que experimenta el cerebro de la madre durante el embarazo y el parto depende que entendamos cómo se puede derivar un estado patológico de depresión y podamos encontrar nuevas dianas terapéuticas. Además, de la calidad del cuidado parental recibido durante la infancia depende la futura salud mental de los hijos, ya que se ha demostrado que el maltrato durante este período está asociado a la susceptibilidad a sufrir enfermedades psiquiátricas en el adulto.

Pero además de todo ello, tal y como proponía Jay Rosenblatt, pionero en el estudio del comportamiento maternal: «La unidad madre-hijo es la base de nuestra organización social» (citado en Feldman, 2016). Como hemos comentado a lo largo de este artículo, la red de núcleos cerebrales implicada en el control del comportamiento maternal pertenece al «cerebro sociosexual». Es decir, el vínculo entre madre e hijos podría ser lo que fundamentara todo el resto de vínculos sociales que componen las sociedades. En palabras de Michael Numan y Larry Young (2016), «el vínculo entre una madre y sus hijos es la base de los vínculos sociales que forman las sociedades humanas, en las que la cooperación y el altruismo representan un papel muy importante para la cohesión social».

Hugo Salais López

«EL VÍNCULO ENTRE MADRE E HIJOS PODRÍA SER EL QUE FUNDAMENTARA EL RESTO DE VÍNCULOS SOCIALES QUE COMPONEN LAS SOCIEDADES»

AGRADECIMIENTOS

Financiado por el proyecto del Ministerio de Economía y Competitividad «Maternal defence, rereward and smell (MADRES)» - BFU2016-77691-C2-1-P, concedido a Fernando Martínez García y Carmen Agustín Pavón.

REFERENCIAS

Dulac, C., O'Connell, L. A., & Wu, Z. (2014). Neural control of maternal and paternal behaviors. *Science*, *345*(6198), 765–770. doi: 10.1126/science.1253291

Feldman, R. (2016). The neurobiology of mammalian parenting and the biosocial context of human caregiving. *Hormones and Behavior*, *77*, 3–17. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.10.001

Gandelman, R., Paschke, R. E., Zarrow, M. X., & Denenberg, V. H. (1970). Care of young under communal conditions in the mouse (*Mus musculus*). *Developmental Psychobiology*, *3*(4), 245–250. doi: 10.1002/dev.420030405

Lanuza, E., Novejarque, A., Martínez-Ricós, J., Martínez-Hernández, J., Agustín-Pavón, C., & Martínez-García, F. (2008). Sexual pheromones and the evolution of the reward system of the brain: The chemosensory function of the amygdala. *Brain Research Bulletin*, *75*(2–4), 460–466. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.10.042

Liu, H. X., Lopatina, O., Higashida, C., Fujimoto, H., Akther, S., Inzhutova, A., … Higashida, H. (2013). Displays of paternal mouse pup retrieval following communicative interaction with maternal mates. *Nature Communications*, *4*, 1346. doi: 10.1038/ncomms2336

Mak, G. K., & Weiss, S. (2010). Paternal recognition of adult offspring mediated by newly generated CNS neurons. *Nature Neuroscience*, *13*(6), 753–758. doi: 10.1038/nn.2550

Martín-Sánchez, A., Valera-Marín, G., Hernández-Martínez, A., Lanuza, E., Martínez-García, F., & Agustín-Pavón, C. (2015a). Wired for motherhood: Induction of maternal care but not maternal aggression in virgin female CD1 mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 197. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00197

Martín-Sánchez, A., McLean, L., Beynon, R. J., Hurst, J. L., Ayala, G., Lanuza, E., & Martínez-García, F. (2015b). From sexual attraction to maternal aggression: When pheromones change their behavioural significance. *Hormones and Behavior*, *68*, 65–76. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.08.007

Numan, M., & Young, L. J. (2016). Neural mechanisms of mother-infant bonding and pair bonding: Similarities, differences, and broader implications. *Hormones and Behavior*. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.05.015

Salais-López, H., Lanuza, E., Agustín-Pavón, C., & Martínez-García, F. (2017). Tuning the brain for motherhood: Prolactin-like central signalling in virgin, pregnant, and lactating female mice. *Brain Structure and Function*, *222*(2), 895–921. doi: 10.1007/s00429-016-1254-5

Ziegler, T. E., Prudom, S. L., Zahed, S. R., Parlow, A. F., & Wegner, F. (2009). Prolactin's mediative role in male parenting in parentally experienced marmosets (*Callithrix jacchus*). *Hormones and Behavior*, *56*(4), 436–443. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.07.012

Hugo Salais López. Investigador de la Unidad Mixta de Investigación Neuroanatomía Funcional (NeuroFun), Universitat de València y Universidad Jaume I de Castellón.

Carmen Agustín Pavón. Profesora ayudante doctora del Departamento de Biología Celular, Funcional y Antropología Física (Área de Biología Funcional) de la Universitat de València. Investigadora de la Unidad Mixta de Investigación Neuroanatomía Funcional (NeuroFun), Universitat de València y Universidad Jaume I de Castellón.