



Cinvestav-Sede Sur

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS  
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOBIOLOGÍA**

**Efecto de la administración neonatal del antagonista NMDA  
(MK-801) sobre la expresión de la conducta materna**

TESIS

Que presenta:

**Q.F.B. Mónica Ramírez Díaz**

Para obtener el grado de Maestra en Ciencias en  
**Neurofarmacología y Terapéutica Experimental**

Directores de Tesis

**Dra. Carolina López Rubalcava**

**Dra. Erika Estrada Camarena**

**México, D.F.**

**Abril, 2021**

El presente trabajo de investigación se realizó en las instalaciones del departamento de Farmacobiología del Centro de Investigación de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través de la beca que me fue otorgada con el número 933320

A mis padres

Por darme la guía y el aprendizaje necesarios para afrontar los retos con valor, sabiduría y resiliencia. Gracias por la complicidad en este proyecto de vida, tardo un tiempo; pero siempre tuve su apoyo en cada paso del camino.

Gracias por darme el impulso y borrar de mis pensamientos cualquier indecisión y miedo. Gracias por enseñarme a nunca rendirme.

LOS AMO MUCHO

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis asesoras la **Dra. Carolina López Rubalcava** y la **Dra. Erika Estrada Camarena** por brindarme la valiosa oportunidad de integrarme a su grupo de trabajo. Por las aportaciones, la paciencia, el apoyo y la orientación durante la elaboración del presente proyecto. Pero sobre todo por su enorme calidez humana y su profesionalismo.

A mi sínodo la **Dra. Gabriela Rodríguez Manzo** y el **Dr. Ángel Melo Salazar** por la disponibilidad, por su orientación y por las valiosas aportaciones siempre precisas y completas que hicieron que este proyecto se finalizara con éxito.

A mis compañeros de laboratorio 17: **Dany, Karen, Elena, Brenda, Héctor y Luis** gracias por ser un equipo de trabajo tan solidario y ameno, por sus conocimientos, por sus aportaciones siempre constructivas. Gracias por hacer de mi estancia en el laboratorio más llevadera, porque reconozco en ustedes a grandes personas y profesionistas, son un equipo de trabajo envidiable.

A **Isabel Beltrán** por su valioso apoyo en el laboratorio, por la paciencia y por la orientación durante la realización de los experimentos. Gracias por estar siempre dispuesta a colaborar y hacerme más ameno el trabajo, gracias por tu amistad, por ser una gran persona y compañera.

A todos los profesores que me han acompañado a lo largo de este camino que, con su profesionalismo y conocimientos, han contribuido de manera sumamente significativa en mi formación académica y profesional.

A mi hermana **Erika**, gracias por ser mi apoyo siempre, gracias por ser la principal cómplice en este logro profesional; nunca olvidare el consejo que me diste de seguir mi camino, aunque eso implicara hacer grandes sacrificios.

Gracias por ser mi pilar, mi confidente, mi paño de lágrimas, no tengo como agradecerte todo lo que has hecho por mí y no sabes lo feliz que me hace ser tu compañera de vida.

A los amigos que siempre estuvieron de lejos dándome ánimos y alegrando mis días para no desistir: **Diego**, eres un gran amigo ha sido un placer compartir contigo este camino profesional y este amor por el área farmacéutica, **Zarai** gracias por ser como mi hermana por que aun en la distancia siempre has estado dispuesta a escucharme, apoyarme y darme ánimos.

A **David**, que bueno fue que se cruzaran nuestros caminos. Gracias por todo el apoyo que me has brindado durante este último año, por las risas, por los buenos momentos, por los abrazos, por los consejos, por tu ejemplo, por ser mi paño de lágrimas en los momentos de frustración ante situaciones que jamás imaginamos vivir. Gracias por estar conmigo en todo. Te amo y te admiro.

## INDICE

Índice de tablas .....	IV
Índice de figuras .....	V
Abreviaturas .....	VIII
Resumen .....	IX
Abstract .....	XI
1.Introducción .....	1
1.1 Clasificación de los síntomas de esquizofrenia .....	2
1.2.1 <i>Hiperfunción dopaminérgica</i> .....	4
1.2.2 <i>Hipofunción glutamatérgica</i> .....	5
1.3 Esquizofrenia en mujeres .....	7
1.4 Esquizofrenia y maternidad .....	9
1.5 Expresión de la conducta materna .....	11
1.5.1 <i>Áreas cerebrales involucradas en la expresión de la conducta materna</i> .....	14
1.5.2 <i>Alteraciones en la expresión de la conducta materna</i> .....	17
1.6 Modelos animales de esquizofrenia .....	19
1.6.1 <i>Modelo de alteración en el neurodesarrollo por la administración neonatal de MK-801</i> .....	22
1.6.2 <i>Modelo de alteración en el neurodesarrollo por lesión neonatal de hipocampo ventral</i> .....	24
2. Justificación .....	27
3. Hipótesis.....	27
4. Objetivos generales .....	28
5. Objetivos particulares .....	28
6. Materiales y métodos .....	29

6.1	Animales .....	29
6.2	Fármacos .....	29
6.3	Modelos animales tipo esquizofrenia.....	29
6.3.1	<i>Administración neonatal subcrónica de antagonista no competitivo de receptores NMDA (MK-801) .....</i>	29
6.3.2	<i>Lesión neonatal de hipocampo ventral .....</i>	30
6.4	Evaluaciones conductuales .....	31
6.4.1	<i>Inhibición por pre-pulso (IPP).....</i>	31
6.4.2	<i>Reconocimiento de objeto nuevo (RON) .....</i>	32
6.4.3	<i>Interacción social .....</i>	33
6.4.4	<i>Laberinto de Barnes.....</i>	33
6.5	<i>Evaluación de la conducta materna.....</i>	35
6.5.1	<i>Registro de conducta materna.....</i>	36
6.6	Diseño experimental.....	39
7.	Análisis estadístico .....	41
8.	RESULTADOS .....	42
8.1.	Evaluaciones conductuales.....	42
8.1.1	<i>Resultados de la comparación entre grupos control (modelo de lesión de hipocampo ventral y modelo de administración neonatal subcrónica de MK-801).....</i>	42
8.1.2.	<i>Prueba de Reconocimiento de Objeto Nuevo.....</i>	45
8.1.3.	<i>Prueba de Interacción social.....</i>	46
8.1.4	<i>Resultados de la prueba de inhibición por pre-pulso .....</i>	47
8.1.1	<i>Resultados de la prueba de Laberinto de Barnes .....</i>	48
8.2	Evaluación de conducta materna .....	50
8.2.1	<i>Resultados de la evaluación y registro de la conducta materna.....</i>	51

8.2.2	<i>Latencia de conductas maternas</i> .....	52
8.2.3	<i>Duración de conductas maternas</i> .....	57
8.2.4	<i>Frecuencia de conductas maternas</i> .....	62
8.2.5	<i>Registro de conductas atípicas</i> .....	65
8.2.6	<i>Los animales administrados con MK-801 invierten menos tiempo en la ejecución de conductas maternas</i> .....	69
9.	Discusión .....	72
9.1	Alteraciones conductuales en modelo de lesión neonatal de hipocampo ventral vs administración neonatal subcrónica de MK-801 ...	72
9.2	Alteraciones en la expresión de la conducta materna .....	78
9.2.1	<i>La administración neonatal de MK-801 modifica los comportamientos pasivos y activos que forman parte del repertorio conductual materno</i> .....	78
9.2.2	<i>La administración neonatal de MK-801 provoca la aparición de conductas atípicas</i> .....	86
10.	Conclusiones .....	89
11.	Perspectivas .....	90
12.	REFERENCIAS .....	91
	Anexos .....	117



## **Índice de tablas**

Tabla 1. Comparación de aspectos clínicos de esquizofrenia con cambios conductuales en un modelo animal

## Índice de figuras

Figura 1. Esquema de las áreas y funciones cerebrales consideradas importantes en el comportamiento materno humano

Figura 2. Neuroanatomía funcional que controla la expresión de los comportamientos maternos

Figura 3. Comparativo de grupos control (Modelo de lesión neonatal de hipocampo ventral y administración subcrónica de MK-801)

Figura 4. Resultado de grupos control en prueba de inhibición por pre-pulso e interacción social.

Figura 5. Efecto de la administración de solución salina en la adquisición de memoria a los 90 DPN.

Figura 6. Efecto de la administración de solución salina, MK-801 y lesión de hipocampo ventral en la prueba de reconocimiento de objeto nuevo a los 90 DPN.

Figura 7. Efecto de la administración de solución salina, MK-801 y lesión de hipocampo ventral en la prueba de interacción social (IS) a los 90 DPN

Figura 8. Efecto de la administración de solución salina, MK-801 y lesión de hipocampo ventral en la prueba de inhibición por pre-pulso a los 90 DPN

Figura 9. Efecto de la administración de MK-801, lesión de hipocampo ventral y solución salina en la prueba de laberinto de Barnes durante el periodo de adquisición de memoria a los 90 DPN

Figura 10. Efecto de la administración de solución salina, MK-801, lesión de hipocampo ventral en la prueba de laberinto de Barnes a los 90 DPN.

Figura 11. Secuencia de actividades observada en condiciones control y descrita en los estudios de conducta materna.

Figura 12. Efecto de la administración de MK-801 y solución salina en la latencia de la conducta de A) olfateo y B) acarreo de crías durante los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 13. Efecto de la administración de MK-801 y solución salina en la latencia de A) conducta de construcción de nido y B) lamido corporal durante los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 14. Efecto de la administración de solución salina y MK-801 en la latencia de la conducta de A) lamido genital y B) hover durante los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 15. Efecto de la administración de MK-801 y solución salina en la latencia de la conducta de Crouching durante los DPP2, 4, 6 Y 7

Figura 16. Duración de las conductas de A) olfateo y B) acarreo de crías en los DPP 2, 4, 6 y 7.

Figura 17. Duración de las conductas de A) construcción de nido y B) lamido corporal en los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 18. Duración de las conductas de A) lamido genital y B) hover en los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 19. Duración de la conducta de crouching durante los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 20. Frecuencia de las conductas de A) olfateo y B) acarreo de crías durante una hora en los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 21. Frecuencia en que se presentan las conductas de A) lamido corporal y B) lamido genital durante una hora en los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 22. Efecto de la administración de MK-801 y solución salina en la duración de las conductas atípicas de A) inmovilidad y B) excavación, en los DPP2, 4, 6 y 7.

Figura 23. Frecuencia de la conducta de A) acarreo atípico y B) re-acarreo de crías durante una hora en los DPP2, 4, 6 Y 7.

Figura 24. Frecuencia de la conducta de acarreo fuera de nido en los días de observación DPP2, 4, 6 y 7.

Figura 25. Porcentajes de tiempo utilizado en las conductas maternas durante los días 2, 4 y 6 en 60 minutos de observación.

Figura 26. Porcentajes del tiempo utilizado en las principales conductas maternas durante el día 7, después de la separación de las crías por 12 horas.

## Abreviaturas

DSM-V Edition	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
MATRICES	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMDAR1	Subunidad 1 del receptor NMDA
GWAS	<i>Genome-wide association study</i>
GRIN2A	Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A gene
APOM	Área preóptica media
s.c	Subcutáneo
DPN	Días postnatales
IPP	Inhibición por pre-pulso
dB	Decibeles
ms	Milisegundos
cm	Centímetros
mg/kg	Miligramos por kilogramo
DPP	Días postparto
ANOVA	Analysis of variance
IR	Índice de Reconocimiento
IS	Interacción social
CPF	Corteza prefrontal

## Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad neuropsiquiátrica que se caracteriza por la presencia de ideas delirantes, pensamientos desorganizados, alogia y déficits en procesos de cognición social. La sintomatología en mujeres y hombres con esquizofrenia no es igual, las mujeres con esquizofrenia que llegan a quedar embarazadas presentan una conducta materna deficiente y desorganizada que afecta el desarrollo de su descendencia, sin embargo, hay muy pocos estudios al respecto. El objetivo del presente trabajo es observar en un modelo animal de esquizofrenia las alteraciones que los síntomas tipo esquizofrenia puedan provocar en la correcta expresión de las conductas maternas. Se utilizaron ratas hembra de la cepa Sprague Dawley las cuales se sometieron a dos modelos animales de esquizofrenia: la lesión neonatal de hipocampo ventral y la administración subcrónica de MK-801. La lesión de hipocampo ventral se realizó en el DPN7 y; la administración subcrónica de MK-801, en una dosis de (0.2 mg/kg/día), se realizó durante los DPN5 al 11, en grupos independientes. A los 90 DPN se evaluó la presencia de conductas tipo esquizofrenia con las siguientes pruebas conductuales: Reconocimiento de objeto nuevo (RON), Inhibición por prepulso (IPP), interacción social (IS) y laberinto de Barnes. Se determinó que el efecto del MK-801 fue mayor que el obtenido en las hembras con lesión neonatal de hipocampo ventral. Por lo anterior, hembras tratadas con MK-801 y con vehículo fueron apareadas con machos sexualmente activos. En los días 2,4,6 y 7 postparto la conducta materna fue registrada, se registró la latencia, la frecuencia y la duración del acarreo de crías, las conductas de postura sobre las crías (“hover”), postura de amamantamiento de baja intensidad (“crouching”) y de alta intensidad (“hyphosis”), construcción de nido, lamido genital, lamido corporal, olfateo de crías, así como conductas atípicas no observadas en madres control. Los resultados muestran que el tratamiento con el antagonista de receptores NMDA provoca una disminución en la duración, frecuencia y latencia del acarreo de crías, la construcción de nido, lamido genital y corporal, así como

las conductas de *hover* y *crouching*. Una vez analizados estos resultados se concluye que el tratamiento con MK-801 provoca alteraciones conductuales y cognitivas tipo esquizofrenia, así como la expresión desorganizada y deficiente de la conducta materna.

## **Abstract**

Schizophrenia is a neuropsychiatric disease characterized by the presence of delusional ideas, disorganized thoughts, alogia, and deficits in social cognition processes. Symptoms in women and men with schizophrenia are not the same, it has been observed that women suffer from more severe psychotic and affective symptoms. Women with schizophrenia who become pregnant exhibit poor and disorganized maternal behavior that affects the development of their offspring. The objective of the present work was to observe alterations that schizophrenia-like symptoms can cause in the correct expression of maternal behaviors in an animal model. Two animal models were used in rats of the Sprague Dawley strain: neonatal ventral hippocampal lesion and neonatal subchronic administration of MK-801. Ventral hippocampal injury was performed on postnatal day 7; subchronic administration of MK-801 at a dose of (0.2 mg / kg) was performed for 5 consecutive days, starting on postnatal day 7. The presence of schizophrenia-like behaviors was evaluated starting on postnatal day 90 with 4 behavioral tests: New Object Recognition (RON), Prepulse Inhibition (IPP), Social Interaction (IS) and Barnes Maze. It was determined that the neonatal administration of MK-801 caused more behavioral alterations than hippocampal lesion. For this reason, mating maternal behavior were carried out in the animals treated with MK-801 on postpartum days 2, 4, 6 and 7. The frequency, duration, and latency to the appearance of crouching, hovering, pup retrieval, pup licking, nest building, and olfaction behaviors were recorded, as well as atypical behaviors not observed in healthy mothers. The results indicate that treatment with the NMDA receptor antagonist (MK-801) decreases the duration, frequency, and latency of the recorded maternal behaviors. Once these results have been analyzed, we can conclude that neonatal treatment with MK-801 causes cognitive alterations producing disorganized and incomplete maternal care expression.



## 1. Introducción

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico que afecta a casi el 1% de la población mundial. Esta cifra representaría un aproximado de 45 millones de personas en el mundo diagnosticadas con esquizofrenia. En México, la prevalencia de esquizofrenia es de 0.7%, lo que se traduce en una cifra de medio millón personas con esquizofrenia en nuestro país; esta cifra no incluye a individuos en riesgo de desarrollar el padecimiento (Secretaria de Salud. 2016. Anuario Estadístico de la Secretaria de Salud. Recuperado de [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/publicaciones/p\\_anuario.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/publicaciones/p_anuario.html)).

La esquizofrenia es una enfermedad heterogénea con grandes implicaciones en la vida familiar, laboral y social de quienes la padecen, y aquellos involucrados en su cuidado; constituye uno de los trastornos mentales más costosos en términos de sufrimiento humano y gasto social. La tasa de mortalidad de los pacientes con esquizofrenia es elevada debido a la frecuencia en los suicidios cometidos por pacientes en los que los síntomas no son controlados o en los que la respuesta al tratamiento no es eficaz (Searles et al., 2017; Van Os y Kapur, 2009).

La esquizofrenia generalmente comienza durante la adolescencia o la adultez temprana y tiende a presentar un curso crónico, acompañado de incapacidad; la severidad de los síntomas puede cambiar dependiendo la etapa de la enfermedad (Schmitt A. et al. 2014). Los síntomas psicóticos generalmente surgen durante la adolescencia tardía / edad adulta temprana y son el sello distintivo de la enfermedad (Kahn and Keefe, 2013).

## 1.1 Clasificación de los síntomas de esquizofrenia

La esquizofrenia es una condición caracterizada por alucinaciones, delusiones, anhedonia y funciones cognitivas disminuidas, resultado de una conectividad neuronal anormal y un desacoplamiento de los procesos de pensamiento (Van den Heuvel y Fornito, 2013).

Para su estudio, los síntomas de la esquizofrenia se pueden analizar en tres dominios: **síntomas positivos, síntomas negativos y déficits cognitivos** (Tandon et al., 2013).

De acuerdo con los criterios de diagnóstico del DSM-V; al menos uno de los síntomas positivos debe estar presente para conferir el diagnóstico de esquizofrenia (Tandon et al., 2013).

**Los síntomas positivos** incluyen la presencia de aberraciones perceptivas (alucinaciones); éstas pueden ocurrir en cualquiera de los sentidos (tacto, olfato, gusto o visión). Las alucinaciones auditivas son las más comunes (generalmente se describe como "escuchar voces"). Se describe también dentro de los síntomas positivos la presencia de delirios: creencias falsas y fijas que no son compartidas por otras personas y que hacen creer a los pacientes que son perseguidos o controlados por fuerzas externas. Otros de los síntomas positivos característicos son la presencia de pensamientos desorganizados, que pueden verse manifestados en una expresión desorganizada (habla desorganizada), es decir, asociaciones sueltas y cambios rápidos a través de múltiples temas (Schultz et al., 2007).

**Los síntomas negativos** incluyen déficits en la motivación (apatía), incapacidad de experimentar placer (anhedonia), falta de iniciativa, déficit para interactuar socialmente, disminución de la comunicación verbal (alogia) y déficit en la expresión emocional (Feifel y Schilling, 2016).

En cuanto a los **síntomas cognitivos**, de acuerdo con la iniciativa para la investigación de medición y tratamiento en la mejora de la cognición en la esquizofrenia (MATRICS) por sus siglas en inglés, los síntomas cognitivos incluyen siete dominios específicos de deterioro que se han identificado en pacientes con esquizofrenia: memoria visual y verbal, atención / vigilancia, memoria de trabajo, razonamiento y resolución de problemas, velocidad de procesamiento de la información y cognición social (Feifel y Schilling, 2016; Schultz et al., 2007).

## **1.2 Teorías del origen de la esquizofrenia**

Desde que se acuñara el término esquizofrenia han sido numerosos los avances que se han realizado para entender la biología subyacente al trastorno. Debido a que los síntomas de la esquizofrenia varían mucho, se considera que múltiples factores causan este síndrome (Javitt y Coyle, 2004)

Se ha demostrado que en la esquizofrenia hay un componente genético, como lo demuestran los estudios de gemelos, pero este no es el único factor involucrado en su expresión (Karayiorgou y Gogos, 1997; HcGuffin et al., 1995). Se han asociado otros factores de riesgo que involucran complicaciones perinatales, infecciones durante el embarazo y alteraciones bioquímicas o neuronales observables en los pacientes con esquizofrenia (Bembenek, 2005; Verdoux y Sutter, 2002; Geddes et al., 1999).

Dos de las teorías del origen de la esquizofrenia más difundidas, ya que explican de manera más cercana los síntomas de la enfermedad, son, la teoría de la hiperfunción dopaminérgica y la teoría de la hipofunción glutamatérgica. Estas teorías están basadas en las alteraciones observadas en los pacientes con esquizofrenia los cuales presentan una señalización cerebral anormal.

### **1.2.1 Hiperfunción dopaminérgica**

La hipótesis dopaminérgica sostiene que los síntomas de la esquizofrenia se deben a un exceso de dopamina o a una elevada sensibilidad a este neurotransmisor (Matthysse, 1974, Howes y Kapur, 2009). Esta hipótesis surgió a partir de los estudios que mostraron que tras la administración de anfetaminas y otros compuestos que aumentan las concentraciones extracelulares de dopamina, se pueden inducir síntomas psicóticos similares a los observados en la esquizofrenia (Lieberman et al., 1987). Finalmente, la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia se consolidó con el hallazgo de que la efectividad clínica de los fármacos antipsicóticos estaba directamente relacionada con su afinidad por los receptores de dopamina (Seeman et al., 1976).

Otras evidencias que dan sustento a esta hipótesis son los estudios de imagen realizados en pacientes con esquizofrenia, que demuestran una liberación significativamente mayor de dopamina en el estriado ventral después de la administración de anfetamina (Dargham. 2000; Dargham et al., 2004). Además, se ha descrito que en la sustancia nigra de los pacientes con esquizofrenia hay un incremento en los niveles de tirosina hidroxilasa, la enzima limitante en la síntesis de dopamina, lo que sugiere una actividad dopaminérgica excesiva en esta área (Howes et al., 2013).

El papel de la dopamina es servir como mediador en la asignación de valor motivacional a los estímulos externos (Bromberg-Martin et al., 2010), por lo tanto, se propone que en la esquizofrenia la elevación de la dopamina conduce a una respuesta excesiva ante cualquier estímulo recibido desde el exterior (Winton-Brown et al., 2014), lo que produce una percepción aberrante de la realidad y la aparición de los primeros síntomas psicóticos (Fusar-Poli et al., 2008).

En cuanto a los síntomas negativos y cognitivos, éstos se asocian a la disfunción dopaminérgica subcortical. Investigaciones más recientes han

encontrado que el aumento en la síntesis de dopamina estriatal se asocia con un peor rendimiento en las tareas cognitivas (Howes et al., 2009). Los modelos animales que usan ratones con sobreexpresión de receptores D2 estriatales han mostrado déficits en tareas que involucran el funcionamiento cognitivo lo que indica que la alteración dopaminérgica en el estriado podría contribuir a los síntomas negativos y al deterioro cognitivo en la esquizofrenia (Simpson et al., 2010).

### ***1.2.2 Hipofunción glutamatérgica***

Uno de los primeros informes de anomalías glutamatérgicas en pacientes esquizofrénicos vivos fueron los estudios que encontraron niveles reducidos de glutamato en líquido cefalorraquídeo (Kim et al., 1980).

La teoría glutamatérgica se ha modificado y desarrollado a lo largo de los años y, aunque se han implicado distintos receptores de glutamato, la hipótesis predominante es la que involucra una hipofunción del receptor de NMDA (Stone et al., 2007). Esta teoría surgió inicialmente tras la observación de que los antagonistas no competitivos del receptor NMDA, incluida la fenciclidina (PCP), la dizocilpina (MK-801) y la ketamina, producen efectos que se parecen mucho a los síntomas que ocurren en la esquizofrenia, incluyendo dominios de síntomas positivos y negativos (Morgan y Curran, 2006; Javitt, 2007).

La teoría glutamatérgica de la esquizofrenia establece que las proyecciones glutamatérgicas corticales que llegan a regiones mesocorticales y mesolímbicas podrían ser hipoactivas en la esquizofrenia.

La aparición de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia está asociada a una disminución en la actividad de las interneuronas gabaérgicas que provoca una desinhibición de las neuronas glutamatérgicas en la región

cortical y con ello, a largo plazo, se produce excitotoxicidad (Olney et al., 1999) La muerte neuronal asociada a la excitotoxicidad tiene como consecuencia la pérdida de conexiones neuronales con otras áreas cerebrales lo que deriva en procesos cognitivos incompletos.

Los síntomas negativos son provocados por el daño neuronal en la región cortical provocado por procesos de apoptosis y excitotoxicidad. Debido a que estas neuronas estimulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales, la disminución de la transmisión glutamatérgica tiene como consecuencia la hipoactividad en la vía dopaminérgica mesocortical, lo que se relaciona con la aparición de los síntomas negativos (anhedonia y déficit de cognición social) (Tsai y Coyle, 2002; Moghaddam y Javitt, 2012).

Los síntomas positivos se asocian a la disminución de la transmisión glutamatérgica sobre las interneuronas gabaérgicas que se encargan de inhibir de forma tónica la vía mesolímbica dopaminérgica provocando hiperactividad de la vía mesolímbica (Javitt y Zukin, 1991; Javitt y Coyle, 2004).

Estudios post mortem de pacientes con esquizofrenia respaldan la teoría de la hipofunción glutamatérgica. En estos estudios se ha observado una reducción en la densidad de la subunidad NR1 (constitutiva) de los receptores NMDA en la corteza frontal superior y la corteza temporal superior (Humphries et al., 1996).

El papel potencial del glutamato en la fisiopatología de la esquizofrenia también está respaldado por hallazgos genéticos. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), han revelado que el gen GRIN2A está asociado con la aparición de la esquizofrenia, este gen, codifica para la síntesis de la subunidad GluN2A, del receptor NMDA y se ha observado una reducción en la expresión de esta subunidad en pacientes con esquizofrenia (Ripke et al., 2014; Beneyto and Meador-Woodruff, 2008).

### 1.3 Esquizofrenia en mujeres

Las diferencias en el desarrollo de la esquizofrenia entre hombres y mujeres han tomado relevancia clínica debido a las implicaciones que tienen en las futuras investigaciones sobre el manejo terapéutico de esta enfermedad (Moldin, 2000).

Se ha observado que hay diferencias entre hombres y mujeres en la intensidad y cantidad de síntomas que se presentan en la esquizofrenia. La mayoría de los estudios reportan que el inicio de la enfermedad en hombres se da entre los 15-25 años, mientras que en mujeres se reportan los primeros síntomas entre los 20-35 años con un segundo pico entre los 45-49 años (Tamminga, 1997; Saha et al., 2005). Los niveles reducidos de estrógenos después de la menopausia son una posible explicación del incremento en la prevalencia de la esquizofrenia en mujeres después de los 40 años (Hafner et al., 1993).

En mujeres se observa mayor cantidad de síntomas positivos y cognitivos incluyendo depresión, impulsividad, afecto inapropiado, comportamiento sexual inapropiado, paranoia, delirios de persecución y alucinaciones auditivas (Goldstein y Link, 1988; Goldstein, 1996); la mayoría de estos síntomas se presentan uno o dos años antes de la primera hospitalización (Hafner et al., 1993). En el sexo masculino se reporta que los síntomas negativos como aislamiento social, falta de motivación y disminución de la comunicación verbal se presentan de forma más exacerbada (Goldstein et al., 1988). En general, independientemente de la edad de inicio, los hombres presentan más síntomas negativos mientras que las mujeres presentan mayores cambios en el estado de ánimo (Andreasen et al., 1990; Morgan et al., 2008).

En cuanto a las diferencias morfológicas entre hombres y mujeres con esquizofrenia, la mayoría de los estudios post mortem apuntan que el sexo femenino presenta anormalidades en áreas cerebrales encargadas de integrar información sensorial y motora como la corteza prefrontal dorsolateral, el giro temporal superior y la corteza prefrontal orbital (Gur et al. 2000).

En el sistema límbico se ha observado que las mujeres presentan un aumento de volumen en la amígdala, mientras que los hombres con esquizofrenia tienen reducciones en esta área (Gur et al., 2000).

En el hipocampo; una de las áreas implicadas en la neuropatología de la esquizofrenia; se presentan reducciones de volumen en pacientes del sexo masculino que son visibles desde el inicio de la enfermedad, mientras que; en las mujeres, estas reducciones de tamaño son visibles en estadios avanzados de la enfermedad (Irle et al., 2011).

Una región frecuentemente relacionada con la esquizofrenia es la corteza cingulada anterior (ACC), la cual está involucrada en varias funciones autonómicas, cognitivas y afectivas incluyendo la toma de decisiones, detección de errores, anticipación de la recompensa, emoción y empatía. Las mujeres con esquizofrenia presentan una disminución del tamaño de la ACC, mientras que en mujeres sanas se observa un volumen mayor en comparación con el sexo masculino (Paus et al., 1996).

En cuanto al deterioro cognitivo que provocan las anormalidades morfológicas antes mencionadas, solo se ha detectado que las mujeres presentan menor desempeño en pruebas que evalúan la atención, la memoria y el procesamiento espacial, así como la memoria verbal (Strauss et al., 2013; Brebion et al., 2013). Sin embargo; la variabilidad en la sintomatología de los pacientes no permite hacer afirmaciones puntuales sobre la relación entre el dimorfismo sexual cerebral y las diferencias en las



alteraciones cognitivas observadas en los pacientes con esquizofrenia de los distintos sexos.

#### **1.4 Esquizofrenia y maternidad**

Tomando en cuenta la necesidad de que el manejo clínico de la esquizofrenia sea diferencial entre hombres y mujeres, se debe tener presente; que uno de los grandes riesgos de una mujer con esquizofrenia es que llegue a quedar embarazada.

En el caso de mujeres con esquizofrenia, la importancia de ampliar la información acerca de la sintomatología en el periodo postparto radica en que muchas de ellas presentan síntomas psicóticos durante este periodo. Las estadísticas indican que el riesgo de que una mujer con esquizofrenia sea hospitalizada con un episodio psicótico en el primer mes después del parto es aproximadamente 22 veces mayor que en los dos años anteriores a éste; también es 35 veces más probable que presente síntomas psicóticos después del primer bebé (Bosanac, et al., 2003). Esto puede llegar a complicarse pues las estadísticas indican que el 68 por ciento de los suicidios de mujeres en el primer año postparto se deben a la presencia de trastornos psicóticos (Oates, 1996).

La manifestación de síntomas psicóticos y trastornos afectivos en mujeres esquizofrénicas después del parto coincide con la presencia de cambios hormonales en el periodo postparto, en el que se presenta un déficit en los niveles de estrógenos, que se ha reportado ejercen un efecto protector sobre los síntomas psicóticos (Goldstein, 1988). Varios informes muestran una correlación entre las concentraciones plasmáticas de estrógenos bajas y el mayor riesgo de síntomas psicóticos en mujeres (Mahe y Dumaine, 2001).

Las madres con esquizofrenia pueden tener dificultades para criar a sus hijos debido tanto a los efectos perjudiciales de los síntomas de su

enfermedad como a la incapacidad social y laboral que subyace a este trastorno. Muchas madres con esquizofrenia no consideran que la maternidad es un papel central en sus vidas y sus hijos tienen más probabilidades de ser cuidados por otras personas (Miller y Finnerty, 1996).

La sintomatología de la esquizofrenia provoca que las madres tengan una interacción deficiente con sus hijos. Manifestaciones de esto, son una reducción del contacto visual, falta de estimulación sensorial y dificultad o incapacidad para entender las señales que envía el menor (Stein et al., 1991; Seifer et al., 1993).

Los síntomas positivos de la esquizofrenia interrumpen la relación madre-hijo por la presencia de comportamientos no deseados o excesivos. Los síntomas psicóticos afectan la atención que la madre dirige hacia sus hijos ya que su pensamiento es desorganizado y su percepción de la realidad está distorsionada (Snellen et al., 1999). Por otro lado, los síntomas negativos como el aplanamiento afectivo, la apatía y la anhedonia pueden influir en la relación madre-bebé a través de la ausencia de comportamientos que promueven un apego seguro (Brazelton y Cramer., 1990).

Los síntomas psicóticos de la enfermedad pueden hacer partícipe al infante de los delirios o alucinaciones sufridas por la madre considerándolo como algo aversivo o una fuente de persecución, con potencial riesgo de negligencia, abuso e incluso infanticidio (Brockington et al., 1981).

La alteración temprana de la interacción madre-hijo tiene consecuencias cognitivas y emocionales permanentes para el infante (Bosanac et al., 2003). Los hijos de madres con esquizofrenia presentan más problemas emocionales como ansiedad, depresión, conductas agresivas e hiperactividad (Vafaei and Seidy, 2003; Yoshida et al., 1999).

## **1.5 Expresión de la conducta materna**

La conducta materna se define como una constelación de comportamientos durante el período perinatal y más allá del destete, que favorecen la supervivencia de la descendencia. Durante el periodo postparto, las madres se sienten motivadas para proporcionar calor, refugio y comida al bebé, asegurando su supervivencia en periodos críticos en los que los menores no son autosuficientes (González y Melo, 2013). La madre, al brindar atención materna, es la principal fuente biológica de estimulación social, sensorial (visual, auditiva, olfativa y táctil) y química (a través de la leche materna) que es esencial para garantizar un adecuado desarrollo del sistema nervioso central infante (Hofer 1984; Melo, 2015).

Las madres se adaptan para mostrarse más atentas a las señales relacionadas con las crías, están altamente motivadas para garantizar la protección de éstas y presentan habilidades de aprendizaje y memoria más desarrolladas (Lee et al., 2000; Lonstein, 2007; Kinsley y Lambert, 2008). Para expresar el comportamiento materno, las madres deben ser sensibles a las señales infantiles e interpretarlas utilizando múltiples modalidades sensoriales, cognitivas y perceptivas (Barrett y Fleming, 2010).

Procesos como la flexibilidad cognitiva, la memoria de trabajo y el control atencional son componentes fundamentales de la maternidad, estas habilidades son necesarias para responder de forma oportuna y apropiada a las necesidades del menor (Gonzalez-Mariscal y Melo, 2013).

La observación de la conducta materna en animales ha permitido un acercamiento más detallado de las bases fisiológicas de la expresión de la conducta materna. Estudios en ratas han descrito que el despliegue de la conducta materna involucra además de un proceso cognitivo óptimo, comportamientos motivados que conllevan a una respuesta motora.

Los registros del comportamiento materno realizados en animales han descrito que el despliegue de la conducta materna incluye comportamientos pasivos y activos. Los comportamientos activos están asociados a la motivación que sienten las madres de satisfacer la necesidad de estar cerca de las crías y protegerlas, atraídas por la estimulación sensorial que éstas proveen. Ejemplo de estos comportamientos; son el acarreo de las crías, la construcción del nido y el lamido corporal y anogenital (Numan y Insel, 2003; Ferreira et al., 2012).

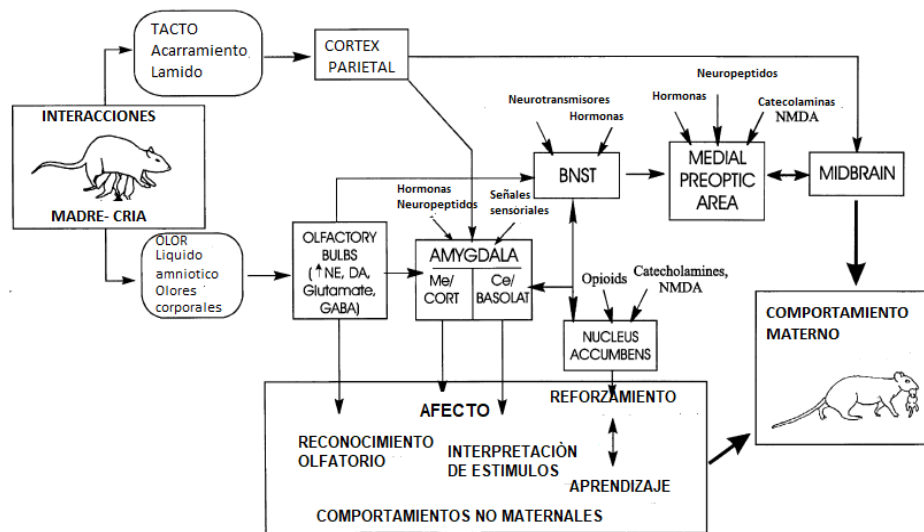
El amamantamiento es parte de las actividades pasivas de la secuencia de cuidados maternos en animales. Con esta actividad se consume la motivación materna de acercamiento hacia la cría y esta posición asegura que la cría reciba la alimentación requerida para sobrevivir (Ferreira et al., 2012).

En los humanos, la conducta materna es más compleja debido a que la regulación y modulación de su expresión depende de la interacción de múltiples sistemas hormonales, fisiológicos, neurobiológicos, emocionales y cognitivos. Por ejemplo, aunque existen muchos estudios donde se ha encontrado correlación entre los niveles plasmáticos de las hormonas de la gestación (estrógenos, progesterona, prolactina, oxitocina) con la expresión de diversos componentes conductuales de la conducta materna como el vínculo materno no ha sido posible establecer una línea directa de dicha regulación hormonal (González-Mariscal y Melo, 2021, artículo en preparación). Sin embargo, los modelos animales han permitido tener un acercamiento de las bases hormonales y neurobiológicas de la expresión de la conducta materna. Debido a las limitaciones que tiene la observación

directa en humanos, las observaciones en animales y las descripciones detalladas que se han obtenido derivadas de éstas han sido de gran utilidad y ofrecen la perspectiva de entender mejor las alteraciones que se puedan presentar en el despliegue de la conducta materna bajo condiciones de desórdenes psiquiátricos.

### 1.5.1 Áreas cerebrales involucradas en la expresión de la conducta materna

Con la observación del comportamiento materno en animales y el uso de métodos invasivos como lesiones químicas, desconexión de regiones cerebrales individuales, implantación intracraneal de hormonas, localización de receptores de las hormonas y neurotransmisores en áreas específicas del cerebro y estimulación eléctrica de vías eferentes se han logrado establecer las principales áreas cerebrales que modulan el comportamiento materno. Se ha propuesto la idea de un “circuito materno” que se considera una interfaz entre los mecanismos cerebrales que median la expresión de la conducta materna, así como aquellos sistemas que participan de manera indirecta en la manifestación de ésta como la emoción, la percepción, la memoria y las funciones cognitivas en general (Fleming et al., 1999).



**Figura 2.** Diagrama que muestra la neuroanatomía funcional que controla la expresión de los comportamientos maternos (Fleming et al., 1999).

La mayoría de las investigaciones en modelos animales de conducta materna se han centrado en la actividad del área preóptica media del hipotálamo (APOM). Esta área contiene receptores para todas las hormonas involucradas en la activación del comportamiento materno, incluidos los receptores para estradiol, progesterona, prolactina, oxitocina, vasopresina y opioides endógenos (Numan et al., 2006).

Los estudios en animales han demostrado que la estimulación eléctrica del APOM promueve la expresión de la conducta materna (Morgan et al., 1999), en contraste, lesiones en esta área interrumpen el acarreo y amamantamiento de las crías (Gray y Brooks, 1984; Miceli et al., 1983; Numan et al., 1977). Estos resultados indican que la actividad del APOM es crítica para el desarrollo de la conducta materna.

La sustancia gris periacueductal (PAG) también se ha implicado en el correcto desarrollo de la conducta materna, específicamente en la expresión de la postura de amamantamiento de alta intensidad (“Kyphosis”), pero la postura de amamantamiento de baja intensidad (“crouching”), así como la disminución del comportamiento agresivo. Los estudios en ratas lactantes indican que la actividad de la parte caudal de la PAG (medida por la actividad c-fos) se incrementa después de amamantar a las crías (Lonstein y Stern, 1997; Gonzalez-Mariscal et al., 2017).

La amígdala también es un área cerebral importante para la regulación de la conducta maternal (Numan y Numan, 1997). La amígdala basolateral presenta una menor activación en respuesta a situaciones estresantes en hembras primíparas y múltiparas en comparación con hembras nulíparas, mientras que la amígdala medial presenta un aumento de la actividad sináptica que permite a las madres mostrar capacidades defensivas y de manejo de situaciones estresantes de forma que puedan enfrentar las exigencias naturales que implica el cuidado de las crías (Rasia-Filho et al., 2004).

Otra área que ha mostrado tener relevancia en la expresión de comportamientos maternos es el septum. Estudios en ratas indican que la lesión de esta área cerebral provoca una desorganización espacial en el comportamiento materno, haciendo que las madres acarreen a sus crías de forma irregular, dejándolas caer de forma aleatoria alrededor del nido e interrumpiendo con esto su cuidado (Terlecki y Sainsbury, 1978).

Los modelos animales también muestran que el núcleo accumbens es importante para la expresión del comportamiento materno y que la dopamina que se libera en este sitio en respuesta a las señales emitidas por las crías es importante para incrementar la motivación que produce la conducta materna (Champagne et al., 2004; Mattson y Morrell, 2005; Olazabal et al., 2004).

Como ha quedado de manifiesto en la información anteriormente expuesta, la expresión de la conducta materna requiere de la integridad de múltiples sistemas neuronales, fisiológicos y conductuales que permiten a la madre responder de manera efectiva a las necesidades de sus crías. En trastornos mentales como la esquizofrenia, en los que se han observado múltiples alteraciones cerebrales, se pueden presentar interrupciones en el despliegue de la conducta materna asociadas a estas alteraciones.



### **1.5.2 Alteraciones en la expresión de la conducta materna**

Durante el periodo postnatal temprano pre-destete el sistema nervioso es sensible a factores o cambios ambientales y experimenta procesos de proliferación, migración, diferenciación, sinaptogénesis, mielinización y apoptosis (Rice y Barone, 2000). La exposición a estímulos físicos y/o biológicos durante este periodo sensible tiene efectos cognitivos, emocionales, neuroendocrinos y conductuales permanentes (Fleming et al. 2002; Maestripieri y Megna 2000; González-Mariscal y Kinsley 2009).

En modelos animales se ha podido establecer el efecto que tiene la estimulación sensorial que proveen las madres. Se ha descrito que el estímulo que provee el lamido de la cría por la madre induce cambios positivos en la corteza prefrontal, el hipocampo y el sistema límbico de dicha cría (Cramer, 1988; Pascual y Figueroa, 1996).

La estimulación materna hacia las crías (amamantamiento, lamido corporal y; anogenital) es responsable de la disminución de las respuestas de estrés frente a ambientes novedosos en la etapa adulta (Liu et al.,1997). Estas reducciones en la reactividad al estrés son atribuibles en parte al aumento en la densidad de receptores a glucocorticoides en el hipocampo (Fleming et al.,1998). A esto podemos añadir que las crías que son estimuladas adecuadamente por la madre tienen mejor desempeño en pruebas de memoria y aprendizaje espacial en la etapa adulta (Liu et al. 2000).

En contraste a lo mencionado anteriormente se ha observado que en los animales adultos en quienes la interacción con su madre fue interrumpida o menor durante el periodo postnatal presentan alteraciones como: el aumento de la actividad locomotora, incremento en la respuesta al estrés por los altos

niveles de corticosterona y; reducción en la expresión de receptores a glucocorticoides en hipocampo, déficits de aprendizaje y memoria, mayor agresividad y comportamiento sexual reducido (Uchida et al. 2010; Kember et al. 2012; Veenema et al. 2006; Plotsky et al., 2005).

La mayoría de los efectos observados en modelos animales se han observado en situaciones análogas en humanos. Los niños huérfanos o aquellos que recibieron atención materna de mala calidad, negligencia materna, (madres drogadictas, deprimidas o adolescentes) muestran un coeficiente intelectual bajo, ansiedad, hiperactividad, niveles altos de glucocorticoides, propensión a las adicciones y a la delincuencia (Teicher y Samson, 2016; Nicolson 2004; Lupien et al. 2011), así como reducciones en el volumen de materia gris y blanca (Nelson et al. 2013; Mehta et al. 2009).

Por lo tanto, podemos concluir que un mejor cuidado materno produce una mejor adaptación de los hijos a cualquier perturbación del entorno y disminuye las probabilidades de mostrar alteraciones emocionales, cognitivas y conductuales en la etapa adulta (Gonzalez-Mariscal y Melo, 2017).

## 1.6 Modelos animales de esquizofrenia

La investigación en humanos plantea problemas éticos y metodológicos y esto complica la posibilidad de tener estudios más precisos del desarrollo cerebral de los pacientes con esquizofrenia. Esto motivó el desarrollo de modelos animales que permitan observar las consecuencias morfológicas y conductuales de la esquizofrenia, probar estrategias terapéuticas y reducir los problemas técnicos que representa el estudio de humanos (Meyer y Feldon 2010).

Un buen modelo animal de esquizofrenia debe tener una similitud con la enfermedad en humanos tomando en cuenta las bases genéticas, mecanismos bioquímicos y los cambios fisiológicos que se presentan en la enfermedad (McGonigle y Ruggeri, 2014).

Para el estudio de la esquizofrenia se han propuesto varios modelos animales los cuales pueden ser divididos en tres categorías:

- Los modelos farmacológicos: Se utilizan fármacos que pueden inducir cuadros psicóticos en humanos sanos.
- Modelos genéticos: Se manipulan animales a través de (deleción o silenciamiento genético) para reproducir las alteraciones observadas en pacientes con esquizofrenia.
- Modelos de neurodesarrollo: Se basan en producir lesiones o inducir cambios durante en el desarrollo temprano de los animales.

El estudio de la esquizofrenia en animales no solo necesita modelos para la inducción de signos y síntomas similares a los observados en pacientes, se requieren también el uso de pruebas cognitivo-conductuales con las que se pueda medir y comparar la conducta presente en animales con los síntomas observados en humanos (Genis y Lopez, 2011).

En el caso de los síntomas positivos observados en pacientes con esquizofrenia se han asociado a la conducta de hiperlocomoción en roedores, mediada posiblemente por el exceso de dopamina en la vía mesolímbica. Este exceso de dopamina subcortical se ha asociado a la aparición de alucinaciones en humanos (van den Buuse et al., 2005). Otra conducta que se estudia es la inhibición por prepulso; en pacientes con esquizofrenia se observa que la respuesta de sobresalto es similar con estímulos de baja intensidad o sin ellos, por lo que se propone que no son capaces de filtrar y discriminar estímulos. Una conducta similar se observa en los roedores, este déficit en la filtración de estímulos se ha asociado con síntomas cognitivos. Las evaluaciones de los síntomas cognitivos provocados por los déficits en el procesamiento de la información en la corteza prefrontal se complementan con pruebas de memoria espacial y memoria de trabajo (Genis y Lopez, 2011).

Los modelos animales que interrumpen la formación de redes neuronales y los niveles de neurotransmisores como la dopamina y serotonina inducen también la aparición de síntomas negativos los cuales son evaluados con la capacidad que tienen los roedores de interactuar activamente con sus compañeros en pruebas que miden la interacción social (Genis y Lopez, 2011).

En la tabla 1 se muestran las pruebas aceptadas y utilizadas comúnmente para evaluar los signos y síntomas provocados por los modelos animales de esquizofrenia.

SINTOMAS	HUMANOS	ROEDORES	PRUEBAS
POSITIVOS	Exceso de actividad dopaminérgica	Hiperactividad locomotora	Campo abierto
	Comportamiento bizarro	Estereotipia	Prueba de movimiento de cabeza (Head twitch)
NEGATIVOS	Aislamiento social	Aislamiento y agresividad social	Prueba de interacción social
COGNITIVOS	Disminución de la memoria de trabajo	Memoria de trabajo	Laberinto Radial de 8 brazos, Laberinto acuático de Morris
	Déficit de atención y procesamiento de la información	Atención y procesamiento de la información	Inhibición por prepulso, Inhibición latente
	Déficit en flexibilidad de aprendizaje	Déficit en flexibilidad de aprendizaje	Laberinto acuático de Morris
	Memoria espacial	Memoria espacial	Laberinto de Barnes

**Tabla 1.** Comparación de aspectos clínicos de la esquizofrenia con cambios conductuales que se presentan en modelos animales (Tomada y modificada de Young et al. 2010).

El presente proyecto utiliza dos modelos animales de esquizofrenia basados en alteraciones del neurodesarrollo, a continuación, se describen con detalle las características de dichos modelos.

### **1.6.1 Modelo de alteración en el neurodesarrollo por la administración neonatal de MK-801**

La administración de antagonistas del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) antes de la maduración del sistema nervioso central modela de manera efectiva los defectos del desarrollo neurológico observados en la esquizofrenia ya que el bloqueo de los receptores NMDA durante las primeras dos semanas de vida tiene como consecuencia neurodegeneración, apoptosis y excitotoxicidad asociada al incremento de la actividad glutamatérgica provocado por la hipofunción de las interneuronas gabaérgicas (Young et al., 2010).

Tras la observación de los efectos producidos por antagonistas del receptor NMDA como la fenciclidina (tales como hiperactividad, déficit en pruebas de inhibición por pre-pulso y, déficit en pruebas de memoria), se desarrolló un modelo en el que se ha utilizado con éxito al antagonista no competitivo de los receptores NMDA, el MK-801, para provocar los déficits observados en pacientes con esquizofrenia (Wong y Nielsen 1989).

Los receptores NMDA son canales iónicos con estructuras tetraméricas ensambladas a partir de dos subunidades obligatorias GluN1 y dos subunidades GluN2A (anteriormente NR2A) o GluN2B (anteriormente NR2B) (Monyer et al., 1992; Ulbrich e Isacoff 2008). Este receptor tiene un dominio amino-terminal (ATD), un dominio de unión al agonista (LBD) y un dominio transmembrana (TMD) que atraviesa la membrana. Este dominio transmembrana a su vez se comunica con un dominio carboxi-terminal intracelular (CTD) (Traynelis et al., 2010). La activación del receptor NMDA requiere la unión de glutamato y glicina junto con la eliminación del bloqueo de magnesio lo que da como resultado la despolarización de la membrana y la entrada de iones calcio (Mayer et al., 1984; Nowak et al., 1984). El MK-801 se une a la hélice M3 dentro del dominio transmembrana de la subunidad

GluN1 bloqueando la conducción de iones mediante la oclusión física. La entrada de iones es crítica en la transmisión sináptica y la plasticidad, así como en los mecanismos celulares para el aprendizaje y la memoria (Song et al., 2018), por lo que el antagonismo de los receptores NMDA tiene como consecuencia la inducción de déficits cognitivos.

La administración del antagonista NMDA MK-801 (dizolcipina) durante etapas tempranas de desarrollo postnatal (primeros 15 días después del nacimiento), produce neurodegeneración apoptótica, modificación de la transmisión sináptica y disminución de las proteínas del citoesqueleto neuronal. En cuanto a alteraciones conductuales, este tratamiento promueve deficiencias sensomotoras, hiperactividad, retraimiento social y disfunciones de la memoria y el aprendizaje (Lim et al., 2012; Gorter y Brady, 1994).

La dizolcipina (MK-801) al bloquear los receptores NMDA desencadena la inactivación de neuronas inhibitoras (gabaérgicas) encargadas de regular la activación de las neuronas glutamatérgicas. Cuando los receptores NMDA en la red general están bloqueados o deteriorados, se produce un síndrome de desinhibición complejo, en el que las principales vías excitadoras se liberan de la inhibición, lo que hace que hiperestimulen a las neuronas corticolímbicas (Olney et al., 1999). Si las neuronas glutamatérgicas de la región cortical son estimuladas de forma excesiva se produce muerte neuronal por excitotoxicidad.

### **1.6.2 Modelo de alteración en el neurodesarrollo por lesión neonatal de hipocampo ventral**

Este modelo no reproduce los cambios en el hipocampo presentes en la esquizofrenia, ya que en la clínica los pacientes no presentan lesiones en esta área. Sin embargo; la ausencia de una adecuada inervación hipocampal en etapas críticas del neurodesarrollo tiene como consecuencia alteraciones en la conectividad sináptica en la corteza prefrontal (Tseng et al., 2007).

Este modelo implica la administración de una neurotoxina en la región ventral del hipocampo durante la primera semana postnatal, periodo comparable con el tercer trimestre del embarazo en humanos (Tseng et al., 2007). La muerte neuronal provocada por la neurotoxina en el hipocampo provoca anormalidades en el comportamiento que incluyen hiperlocomoción, hipersensibilidad a estimulantes, alteraciones en la filtración sensorial, aislamiento social, déficits en la memoria de trabajo y desempeño anormal en la flexibilidad cognitiva (Brady et al., 2008; Chambers et al., 1996). La mayoría de estas alteraciones se presentan después de la adolescencia y pueden ser revertidas con el uso de antipsicóticos (Lipska and Weinberger, 1994; Sams-Dodd et al., 1997).

La interrupción temprana de la formación del hipocampo tiene como consecuencia la interrupción de la maduración postnatal de las interneuronas gabaérgicas inhibitoras de la corteza prefrontal. Esta atenuación de la transmisión cortical gabaérgica contribuye a la hiperexcitabilidad de la corteza prefrontal que deriva en muerte neuronal debido a la excesiva transmisión glutamatérgica (excitotoxicidad) (O Donnell et al., 2002; Tseng et al., 2006).



Las alteraciones mencionadas anteriormente explican la aparición de déficits en tareas que evalúan la flexibilidad cognitiva, la memoria de trabajo y el aprendizaje (Lewis et al.,2004).

La lesión de hipocampo ventral también es responsable de que los animales sometidos a este procedimiento presenten modificaciones en el sistema dopaminérgico, efectos que van de la mano con la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia y la hiperactividad conductual observada en este modelo animal. Dado el papel de la corteza prefrontal en la regulación de la actividad dopaminérgica del circuito mesolímbico, es posible que el aumento de la excitabilidad en la corteza prefrontal resultante de una desconexión temprana del hipocampo inicie un círculo vicioso de activación entre el área tegmental ventral y la corteza prefrontal que, a su vez, mantenga aumentada la actividad en el núcleo accumbens y otras estructuras mesolímbicas (Tseng et al., 2006; Tseng et al.,2007).

Datos previos del laboratorio han mostrado que la administración neonatal de MK-801 contribuye a la manifestación de alteraciones conductuales en roedores machos en la etapa adulta (90 días postnatales) al ser evaluados en pruebas de interacción social, inhibición por pre-pulso y laberinto de Barnes (van den Buuse et al., 2005; Lim et al., 2012; Rung et al., 2005; Frausto et al., 2019; Li et al., 2015)

Es importante tomar en cuenta la variabilidad biológica entre hombres y mujeres responsable de la distinta manifestación de los síntomas típicos de la esquizofrenia antes descrita. No se han hecho muchos estudios en los que se exploren las alteraciones conductuales en modelos animales de esquizofrenia en el sexo femenino, que pueden tener como variable adicional la interacción con hormonas sexuales.

En el caso de la conducta materna y su interrupción, asociada a trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, la observación de esta conducta a través de modelos animales en los que se puedan representar también los síntomas asociados a la enfermedad nos permitirá entender algunas de las consecuencias que tiene este padecimiento en la interacción madre-hijo.

En base a lo expuesto con anterioridad se presenta la justificación de este proyecto.

## **2 Justificación**

El comportamiento materno tiene consecuencias directas en el desarrollo emocional, neuronal y cognitivo del infante, así como la expresión de conductas aberrantes, lo cual afecta negativamente el desarrollo de los hijos. Sin embargo, existe muy poca información al respecto, por lo que el estudio de la conducta materna en modelos animales de “esquizofrenia” que permitan observar las deficiencias en la expresión de la conducta materna provocadas por los síntomas de la esquizofrenia permitirá un mayor entendimiento de las estas alteraciones conductuales de la esquizofrenia y la posibilidad de plantear opciones terapéuticas con menos efectos secundarios.

## **3 Hipótesis**

La administración de MK-801 a ratas hembra durante el periodo postnatal temprano provocará la manifestación de conductas tipo esquizofrenia en la etapa adulta, lo que inducirá alteraciones en su conducta materna, expresadas en la interacción madre-crías.

#### **4 Objetivos generales**

1. Analizar en ratas hembra las alteraciones conductuales inducidas por la administración neonatal subcrónica de MK-801 y por la lesión neonatal del hipocampo ventral.
2. Determinar el efecto de las conductas tipo esquizofrenia sobre la expresión y desarrollo de la conducta materna en el modelo animal de esquizofrenia MK-801.

#### **5 Objetivos particulares**

- Evaluar en ratas hembra las alteraciones conductuales (PPI, Reconocimiento de Objeto Nuevo, memoria espacial e interacción social) inducidas en los modelos animales de esquizofrenia: lesión neonatal de hipocampo ventral y administración neonatal subcrónica de MK-801.
- Elegir el modelo animal de esquizofrenia más adecuado para la observación de la conducta materna, mediante la comparación de las alteraciones conductuales provocadas por la lesión neonatal del hipocampo ventral y la administración neonatal subcrónica de MK-801 a los 90 días postnatales.
- Determinar las alteraciones en la conducta materna en ratas hembra inducidas por la administración neonatal subcrónica de MK-801.

## **6 Materiales y métodos**

### **6.1 Animales**

En todos los procedimientos se utilizaron ratas hembra de la cepa Sprague Dawley. Los animales (crías y madres) se conservaron agrupados en cajas estándar de acrílico en una habitación con condiciones de ambiente controladas, bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12/12 horas y una temperatura de 22-24 °C. Los animales se mantuvieron con agua y alimento ad libitum y se manipularon de acuerdo con la norma oficial mexicana para el cuidado y manejo de los animales (NOM-062-ZOO-1999).

### **6.2 Fármacos**

- + (-) MK-801 de la compañía Sigma-Aldrich (Toluca, México).
- Ácido Iboténico de la compañía Sigma Aldrich (Toluca, México)

### **6.3 Modelos animales tipo esquizofrenia**

#### ***6.3.1 Administración neonatal subcrónica de antagonista no competitivo de receptores NMDA (MK-801)***

La administración subcrónica de dizolcipina es un modelo farmacológico en el que se tratan de simular los síntomas de la enfermedad provocando una disfunción del sistema glutamatérgico (Ellenbroek, 2010).

Los animales (n=16) fueron divididos en dos grupos experimentales. El grupo control (n=8) recibió administraciones diarias de solución salina al 0.9% por vía s.c. Al segundo grupo (n=8) se le administró MK-801 (0.2

mg/kg) vía s.c durante 5 días consecutivos. Las administraciones se llevaron cabo a la misma hora en los días postnatales (DPN) 7 al 13.

### **6.3.2 *Lesión neonatal de hipocampo ventral***

El modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral implica la infusión de una neurotoxina en la región ventral del hipocampo en el día postnatal 7 que es comparable al tercer trimestre del desarrollo prenatal humano (Tseng et al., 2006).

Para producir la lesión hipocampal se realizó cirugía estereotáxica. Se anestesió a los animales mediante hipotermia (Danneman y Mandrell, 1997) y se colocó a los animales (uno a la vez) en la plataforma estereotáxica. Se hizo corte longitudinal en el centro del cuero cabelludo, se localizó el área de bregma (la intersección de las placas del cráneo) en la superficie del cráneo y se localizó el hipocampo ventral [coordenadas 3,0 mm anteroposterior y  $\pm$  3,5 mm lateral respecto a bregma (Paxinos y Watson, 1988)]. Se posicionó el brazo estereotáxico para colocar la cánula sobre el objetivo y se perforó el cráneo con la punta afilada de la cánula, se colocó la cánula de modo que el borde inferior del marcador de profundidad tocara el cráneo. Con la cánula colocada correctamente se administró la solución salina o el ácido iboténico por medio de una bomba de infusión. Una vez que se completó la infusión, se dejó la cánula en su lugar durante 2 a 3 minutos para permitir la difusión de la toxina o la solución salina en el tejido.

Los animales implantados fueron divididos en dos grupos experimentales (n=13). Al grupo control se le infundió bilateralmente solución salina al 0.9% en la región ventral del hipocampo (Brady et al., 2016; Paxinos y Watson, 1988) y al segundo grupo se le infundió ácido iboténico (10  $\mu$ g/ $\mu$ l).

## 6.4 Evaluaciones conductuales

Se realizó una batería de evaluaciones conductuales con el objetivo de establecer las alteraciones en ratas hembra adultas y poder relacionarlas con los síntomas tipo esquizofrenia. Estas pruebas se realizaron a los 90 DPN con los animales control y los animales sometidos a los modelos animales de esquizofrenia.

### 6.4.1 *Inhibición por pre-pulso (IPP)*

La inhibición por pre-pulso (IPP) del reflejo de la respuesta de sobresalto se considera una medida operacional del proceso de inhibición pre-atencional. La IPP tiene lugar cuando un estímulo de baja intensidad (pre-pulso) se presenta 30-500 ms antes de un estímulo más intenso (pulso), lo que en condiciones control produce una atenuación del reflejo de la respuesta de sobresalto (Swerdlow et al.,1998).

Para la realización de esta prueba en el presente trabajo, los animales fueron colocados en una cámara de acrílico a prueba de ruido para su habituación durante 15 minutos. Posterior a la habituación se inició la prueba donde se dieron tres condiciones aleatorias:

- Estímulo auditivo (120 dB/20 ms) que indujo una respuesta de sobresalto.
- Ausencia de estímulo.
- La presencia de dos sonidos consecutivos (pre-pulso, 85 dB/20 ms y estímulo de sobresalto 120 dB/20 ms), con un intervalo de 205 ms entre cada estímulo auditivo.

En esta prueba se registró el movimiento o sobresalto de los animales dentro de la cámara y se graficaron los porcentajes de la inhibición de la respuesta de sobresalto que se obtuvieron con la siguiente fórmula:

$$\%IPP = 100 - \frac{\text{Amplitud de sobresalto (Voltios)}}{\text{Amplitud de sobresalto basal (Voltios)}} \times 100.$$

#### **6.4.2 Reconocimiento de objeto nuevo (RON)**

Esta prueba se basa en el comportamiento espontáneo de las ratas para explorar diferencialmente objetos nuevos y familiares, y se utilizó para estudiar la memoria declarativa a corto plazo y los procesos atencionales (Ennaceur y Delacour, 1988).

Los animales controles y experimentales fueron introducidos en una caja plástica de color blanco (64x46x23 cm). Una vez colocados en el interior, se les dejó explorar 5 minutos para lograr su habituación. En la fase de familiarización se colocó al animal bajo estudio dentro de la caja de experimentación en presencia de dos objetos idénticos (A, A) durante 5 minutos; al término de este tiempo, los roedores fueron retirados de la caja por un lapso de 30 minutos con la finalidad de que se lleve a cabo el proceso de retención. Durante la fase de prueba que se realizó al término de los 30 minutos del proceso de retención se regresó al animal a la caja de prueba en presencia de un objeto novedoso y uno familiar por 5 minutos.

En esta prueba se registró la conducta de exploración del animal sobre los objetos (olfateo/monta/mordida). Los animales que mostraron un tiempo de exploración menor a 15 segundos en presencia de los objetos iguales fueron excluidos, debido a que este tiempo es el mínimo necesario para indicar que el roedor tiene una conducta exploratoria. Para la obtención del índice de reconocimiento del objeto nuevo se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de reconocimiento} = \frac{\text{Objeto nuevo (tiempo)}}{\text{Objeto familiar (tiempo)} + \text{Objeto nuevo (tiempo)}}$$



Cuando el índice de reconocimiento obtenido fue mayor a 0.5, se consideró que el animal era capaz de discernir entre el objeto nuevo y el familiar. Se graficaron los índices de reconocimiento obtenidos para su posterior análisis.

#### **6.4.3 Interacción social**

Para la ejecución de esta prueba las ratas (experimentales y controles) fueron aisladas cuarenta y ocho horas previo al registro en video en cajas individuales, con agua y alimento ad libitum. En el día de la prueba se colocó a cada rata en una caja acrílica (50x76x38 cm) con otro roedor que no formaba parte de su camada original, pero del mismo género durante 10 minutos. El comportamiento de los animales fue filmado en video. Los videos fueron reproducidos posteriormente para el registro de la interacción social.

Se registró el tiempo total que invirtió el animal en la interacción social activa: olfatear, seguir, acicalar, patear, montar, luchar, salto por debajo o encima del compañero (Silva-Gomez et al.,2003).

#### **6.4.4 Laberinto de Barnes**

El laberinto de Barnes utilizado para evaluar la memoria espacial de los roedores de laboratorio constó de una plataforma circular de acrílico negro, de 122 cm de diámetro, con 18 agujeros (cada uno de 9,5 cm de diámetro) distribuidos en la periferia y espaciados de manera regular. Solo uno de los agujeros da acceso a una caja de escape o caja meta en forma de prisma rectangular (24 cm de largo x 10 cm de alto x 8,5 cm de ancho). En el centro del laberinto se ubica un cilindro (base: 25 cm, altura: 30 cm).

Antes de iniciar el entrenamiento, los animales fueron habituados a la sala de experimentación iluminada y a la plataforma circular.

Se realizaron dos sesiones diarias por 4 días antes del día de prueba para iniciar el proceso de adquisición de memoria. Antes de cada ensayo, estando iluminada la sala de experimentación, se colocó al animal dentro de la caja de escape por 1 minuto, pasado este tiempo se colocó al roedor dentro del cilindro posicionado en la parte central de la plataforma por 10 segundos. En cada ensayo se le permitió al animal explorar el laberinto por un intervalo máximo de 4 minutos. El ensayo finalizó cuando el animal logró introducirse en la caja meta. Si transcurridos los 4 minutos, el animal no logró encontrar la posición de la caja meta, se colocó al roedor dentro de ésta por un minuto. El quinto día (día de prueba) se colocó al animal dentro del cilindro en el centro de la plataforma por diez segundos y se le dejó explorar el laberinto hasta encontrar la caja meta.

Se registró en video cada una de las sesiones para obtener el total de errores y la latencia en encontrar la caja de escape o caja meta. (Rosenfeld y Ferguson, 2014). El rendimiento mejorado durante las sesiones o pruebas refleja el aprendizaje de la ubicación de la jaula de escape (Barnes 1979; McLay, 1998; Coburn y Litvak et al., 2003)

## **6.5 Evaluación de la conducta materna**

Una vez que se estableció el modelo animal de esquizofrenia a utilizar para continuar con el diseño experimental se realizó la evaluación y registro de la conducta materna estereotipada. El objetivo fue caracterizar la expresión de las conductas maternas de los roedores en condiciones control en comparación con animales con conductas tipo esquizofrenia.

La conducta materna se define como la constelación de comportamientos diseñada para garantizar la supervivencia y el cuidado de la descendencia. Los comportamientos pueden incluir: construcción de nidos, acarreo de crías, agrupamiento de crías, postura de amamantamiento, lamido genital y corporal (Rosenblatt, 1969; Fleming et al., 1994; González-Mariscal y Kinsley, 2009).

La información obtenida por el registro de la interacción entre la madre y la cría servirá de guía para el entendimiento de alteraciones en el desarrollo de la conducta materna presentes en las ratas con conductas tipo esquizofrenia.

### **6.5.1 Registro de conducta materna**

Para la observación y registro de la conducta materna se utilizaron los animales hembras sometidas al modelo animal de administración subcrónica de MK-801 con su respectivo grupo control (8 ratas control y 8 ratas con administración de MK-801 0.2 mg/kg), en las que anteriormente se habían realizado las pruebas conductuales de interacción social, IPP, reconocimiento de objeto nuevo y laberinto de Barnes. Estas ratas fueron sometidas al monitoreo de su ciclo estral, a través de frotis vaginal. Se realizó el apareamiento del grupo control y el grupo MK-801 y una vez que se comprobó el aumento de peso a causa del embarazo se realizó la separación del resto de la camada para colocarlas en jaulas individuales y dejar que ocurriera el parto.

En el día postparto 1 (DPP1) (24 horas después del parto), se revisó el nido para registrar el número total de crías, y se dejaron 5 crías por camada (machos y hembras). En los DPP 2, 4 y 6 las crías fueron separadas del nido por 5-6 minutos aproximadamente a la misma hora del día (11:00 am -13:00 pm), pesadas y devueltas a la caja de observación en el lado opuesto del nido y; se inició la filmación de la interacción madre-crías durante 60 minutos. En el DPP6, entre las 07:00 – 08:00 PM se separaron a las crías de la caja materna y se alojaron en una caja de acrílico con temperatura regulada durante 12 horas. Al siguiente día, (DPP7) se regresaron las crías para registrar la conducta materna. Esta separación se realizó con el objetivo de estimular un incremento de cuidados maternos (Hansen, 1994; Brouette-Lahlou et al., 1992; Ferreira et al., 2012; Afonso et al., 2007).

Posteriormente se realizó el registro de cada uno de los eventos realizados por las madres utilizando el programa de cómputo (The Observer video Pro-Software v. 5.0 Noldus Information Technology).

Se obtuvieron los registros de la latencia de aparición, frecuencia y duración de cada una de las conductas, durante los 60 minutos de prueba, descritas a continuación:

- **Acarreo de crías:** La madre toma a las crías de la piel situada en la parte posterior del cuello con el hocico y las transporta hacia el lugar donde está el nido (Rosenblatt, 1969; Ferreira et al., 2012).
- **Lamido corporal:** La madre utiliza su lengua para lamer el cuerpo de la cría (Rosenblatt, 1969; Ferreira et al., 2012).
- **Lamido anogenital:** La madre limpia (lame) la región anogenital de la cría (Rosenblatt, 1969; Moore, 1981; Ferreira et al., 2012).
- **Postura sobre las crías (Hovering):** La madre se coloca sobre una o dos crías de forma relajada sin adquirir posición de amamantamiento (Stern, 1996) mientras realiza otras actividades maternas (lamido de crías, construcción del nido) o no maternas (acicalarse, olfatear el aire).
- **Postura de amamantamiento de baja intensidad (Crouching):** La madre realiza un movimiento de dorsoflexión sobre las crías (Stern, 1996) mientras realiza otras actividades maternas (lamido de crías, construcción del nido) o no maternas (acicalarse, olfatear el aire).
- **Postura de amamantamiento de alta intensidad (Kyphosis):** La madre adopta una postura de ventroflexión arqueando su espalda, inclinando ligeramente su cabeza y manteniendo las extremidades extendidas (Stern, 1996). No realiza ninguna otra actividad.
- **Construcción de nido:** La madre excava, acarrea y acomoda el material (aserrín) a su alcance para construir el nido (Voci y Carlson, 1993; Stern, 1996; Ferreira et al., 2012).
- **Olfateo de crías:** La madre acerca su nariz a la cría aspirando a una frecuencia más alta de la normal (Ferreira et al., 2012).

Además, se registraron conductas atípicas que se observaron en registros pilotos y permiten mostrar las alteraciones provocadas en el modelo

animal de esquizofrenia, estas conductas atípicas se describen a continuación:

- **Acarreo atípico:** La madre toma a las crías con el hocico de cualquier parte del cuerpo sin tomar en cuenta que pueda lesionar a la cría.
- **Inmovilidad:** La madre permanece sin moverse o descansando (fuera del nido) sin proteger y amamantar a las crías.
- **Excavación:** La madre manipula el aserrín sin un objetivo específico y sin la intención de formar el nido.
- **Carrera:** La madre se mueve (con movimientos rápidos) de un lado a otro dentro de la caja de observación.
- **Acarreo fuera de nido:** La madre transporta a las crías y las deja fuera del nido, distribuidas alrededor de la caja materna.
- **Re-acarreo de crías:** La madre vuelve al nido para tomar a las crías y acarrearlas, aunque ya estén dentro del nido.

## 6.6 Diseño experimental

### EXPERIMENTO I.

Se utilizaron 40 ratas hembra neonatas de la cepa Sprague Dawley para el establecimiento del modelo de esquizofrenia que fuera más idóneo para la observación de la conducta materna.

*Lesión neonatal de hipocampo ventral:* La lesión de hipocampo ventral requirió de dos grupos principales; grupo control (n=13) y grupo con lesión en hipocampo ventral (n=13). Al grupo control se le administró solución salina (0.9 %, s.c) en la región ventral del hipocampo localizada en a 3,0 mm posterior y  $\pm$  3,5 mm lateral respecto de bregma (Brady et al., 2016; Paxinos y Watson, 1988). El segundo grupo recibió una infusión de ácido iboténico en la región ventral del hipocampo. Ambos tratamientos se realizaron en el DPN 7.

*Administración subcrónica de MK-801:* Se utilizaron 16 ratas hembra divididas en dos grupos: grupo control (n=8) y MK-801 (n=8). Al grupo control se le administró solución salina (0.9 %, s.c), el segundo grupo recibió tratamiento con MK-801 (0.2 mg/kg, s.c.). Ambos tratamientos tuvieron una duración de cinco días, del día 7 al 13 PN. Los grupos con lesión de hipocampo ventral y MK-801 con sus respectivos controles fueron sometidos a las pruebas conductuales de: Reconocimiento de objeto nuevo (RON), Laberinto de Barnes, Inhibición por pre-pulso (IPP) e Interacción Social para comprobar que las conductas tipo esquizofrenia estuvieran presentes y hacer un comparativo entre los dos modelos.

### EXPERIMENTO II.

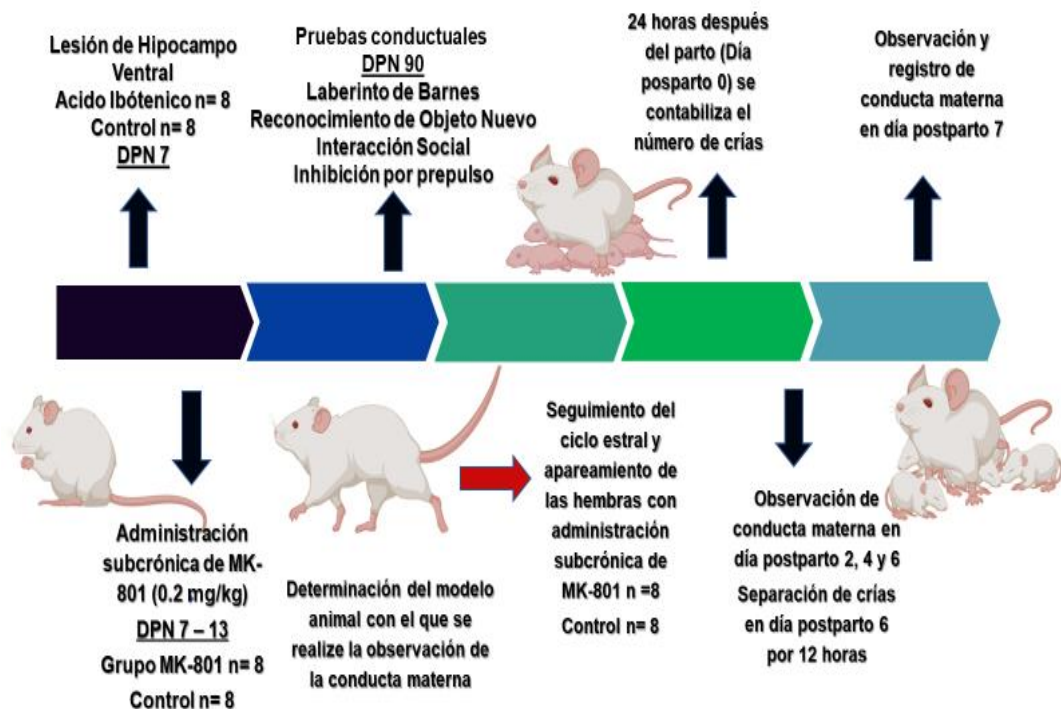
*Conducta materna:* Con base en los resultados de las pruebas conductuales de los dos modelos animales de esquizofrenia, se eligió el modelo de esquizofrenia por administración subcrónica de MK-801 para evaluar la conducta materna. Se filmó en video la conducta materna por

60 minutos durante los DPP 2, 4 y 6, al término del día 6 se separó a las crías del nido por 12 horas y se registró nuevamente la conducta materna el DPP7.

Una vez terminada la observación del DPP7 se extrajeron los cerebros de las madres para futuros estudios.

La observación de la conducta materna fue registrada utilizando (The Observer video Pro-Software v. 5.0 Noldus Information Technology). Se registró la latencia, la frecuencia y la duración de las siguientes conductas: olfateo de crías, lamido anogenital, lamido corporal, acarreo de crías, construcción de nido, postura de amamantamiento de baja intensidad, y postura de amamantamiento de alta intensidad. Así mismo se registró la aparición de conductas atípicas como: inmovilidad, re-acarreo de crías, acarreo atípico, excavación, acarreo fuera de nido y carrera.

A continuación, se expone la secuencia cronológica del diseño experimental:





## 7 Análisis estadístico

En todos los casos, los datos se expresan como el valor de la media  $\pm$  error estándar (e.e). El comparativo de los resultados de las pruebas conductuales (Inhibición por pre-pulso, reconocimiento de objeto nuevo, interacción social y número de errores en el día de prueba de Laberinto de Barnes) vs el grupo control se realizó con la t de Student para dos muestras independientes. Los resultados de la prueba de Laberinto de Barnes (número de errores en el periodo de adquisición) se analizaron por medio de un ANOVA de dos vías y la prueba de Holm Sidak como prueba post hoc. Para la evaluación de los tiempos de latencia, duración y la frecuencia de las conductas maternas en los días de observación 2, 4 y 6 PP se realizó un ANOVA de dos vías de medidas repetidas con la prueba de Holm Sidak como prueba post hoc. Para la valoración de los tiempos de las conductas maternas del DPP7 entre el control vs MK-801, se realizó una t de Student para muestras independientes., tomando en cuenta que las condiciones de observación fueron diferentes ya que previamente al registro en video de la conducta materna se realizó la separación de las crías por 12 horas. El nivel de significancia aceptado en todos los casos fue de  $p \leq 0.05$

Se calculó el porcentaje de tiempo utilizado en cada una de las conductas maternas con el objetivo de analizar las diferencias entre las condiciones control y la administración subcrónica de MK-801. Estos valores se muestran en graficas de pastel en la siguiente sección.

## **8. RESULTADOS EXPERIMENTO I**

### **8.1. Evaluaciones conductuales**

#### ***8.1.1 Resultados de la comparación entre grupos control (modelo de lesión de hipocampo ventral y modelo de administración neonatal subcrónica de MK-801)***

Para simplificar los resultados y poder hacer comparativos más puntuales se realizó la comparación estadística entre los grupos control de los modelos animales de esquizofrenia (lesión de hipocampo ventral y administración de MK-801).

En las figuras 3, 4 y 5 se muestran los comparativos de los resultados de los grupos control en cada una de las pruebas conductuales en los que se comprueba que no hay diferencias significativas entre ambos grupos.

Posteriormente se escogieron al azar 8 individuos (4 individuos de cada grupo control) para continuar con la comparación entre las condiciones control y los animales sometidos a los dos modelos de esquizofrenia.

En cada una de las pruebas conductuales se muestran los comparativos entre las condiciones control (4 individuos de cada grupo control) y los dos modelos animales de esquizofrenia.

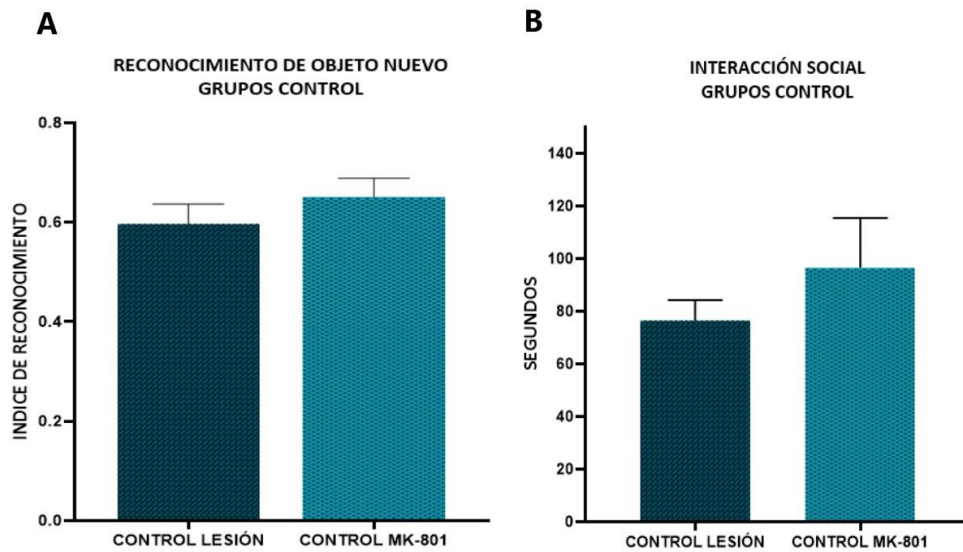


Figura 3. Comparativo de grupos control (Lesión de hipocampo ventral y Administración neonatal subcrónica de MK-801). A prueba de reconocimiento de objeto nuevo ( $p=.384$ ) B Prueba de interacción social ( $p=.261$ ).

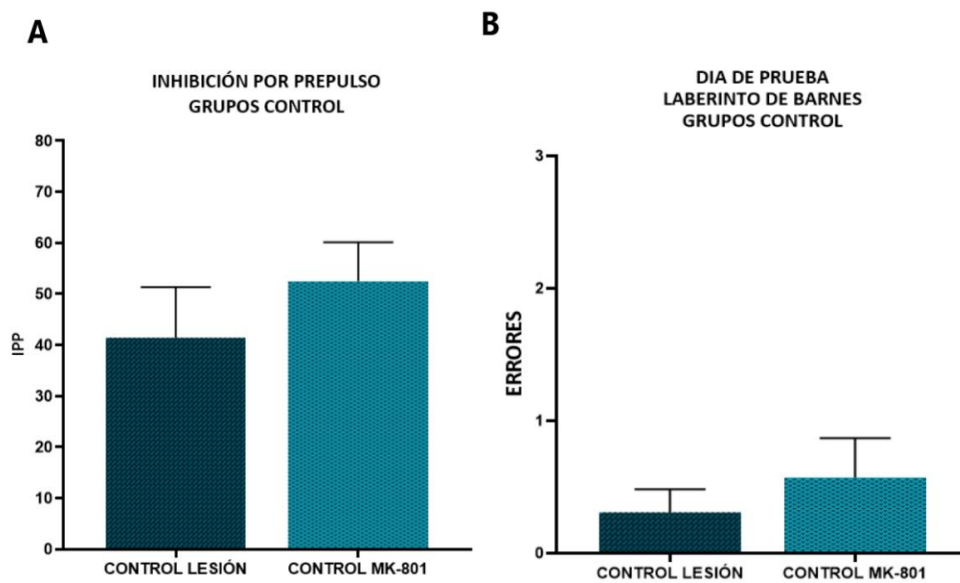
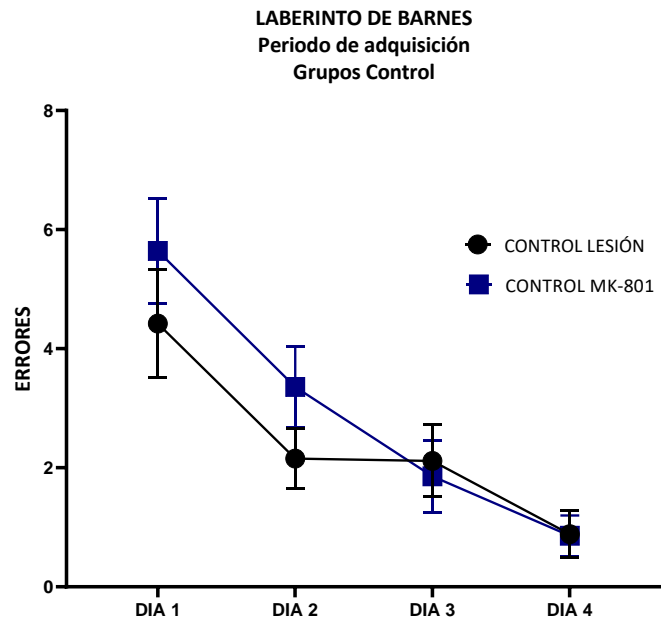


Figura 4. Comparativo de grupos control en prueba de Inhibición por pre-pulso y Laberinto de Barnes. No se encontraron diferencias significativas. Prueba t de Student. A) Prueba de inhibición por pre-pulso ( $p=0.192$ ). B) Laberinto de Barnes, día de prueba ( $p=0.403$ ).

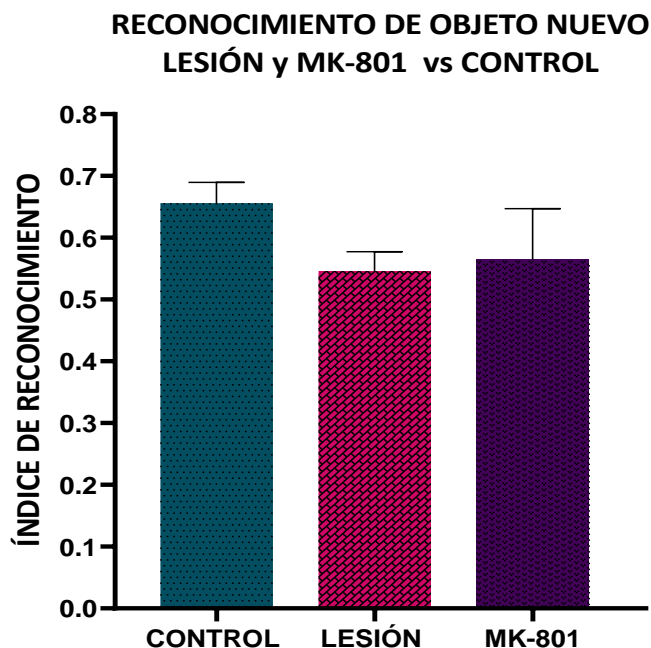


**Figura 5. Comparativo de grupos control prueba de adquisición de memoria a los 90 DPN.** Cursos temporales del número de errores en condiciones control (Administración subcrónica de MK-801 y Lesión de Hipocampo Ventral). ANOVA de dos vías. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos control.

### 8.1.2. Prueba de Reconocimiento de Objeto Nuevo

La figura 6 muestra los resultados de la prueba de reconocimiento de objeto nuevo a los 90 DPN, en condiciones control, en animales con lesión de hipocampo ventral y en los animales administrados con MK-801. Las barras representan los índices de reconocimiento de cada grupo.

Al comparar los resultados de los tres grupos se observa que los índices de reconocimiento son muy parecidos entre los tres grupos (MK-801: IR=  $0.565 \pm 0.081$ , n=8; Lesión: IR=  $0.546 \pm 0.03$ , n=8; Control; IR=  $0.656 \pm 0.33$ , n= 8); al realizar el ANOVA de dos vías no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos [F (7, 2) = 1.31, p= 0.300].



**Figura 6. Efecto de la administración de solución salina, MK-801 y lesión de hipocampo ventral en la prueba de reconocimiento de objeto nuevo a los 90 DPN. ANOVA de dos vías. No se observaron diferencias significativas en el índice de reconocimiento entre los 3 grupos.**

### 8.1.3. Prueba de Interacción social

En la figura 7 se observan los tiempos acumulativos de interacción social a los 90 DPN en los diferentes grupos. Las barras representan los segundos utilizados por los animales interactuando con su compañero.

Los animales con lesión de hipocampo ventral y con MK-801 tuvieron tiempos menores de interacción social en comparación con condiciones control. Al comparar los resultados de los tres grupos se observan diferencias significativas entre los grupos [ $F(7, 2) = 8.659$ ,  $p = 0.004$ ], sin embargo, el MK-801 provocó que los animales tuvieran tiempos de interacción significativamente menores en comparación con el grupo control (control vs MK-801  $p = 0.002$ ). La administración de MK-801 afectó negativamente la interacción social.

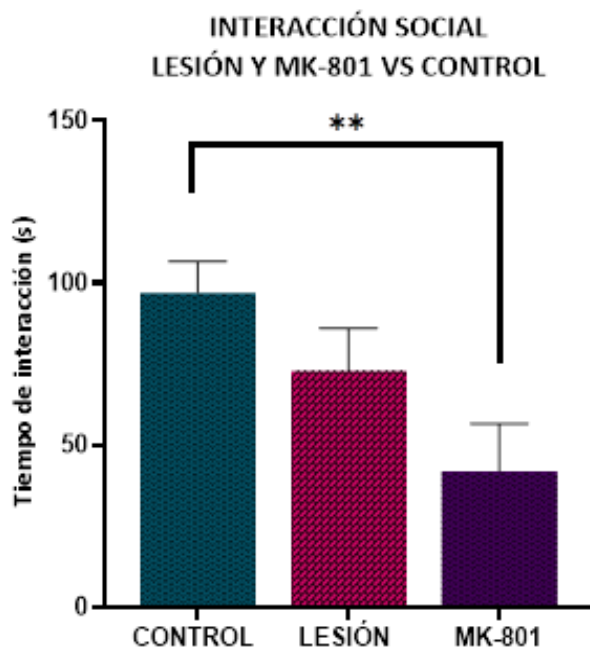


Figura 7. Efecto de la administración de solución salina, MK-801 y lesión de hipocampo ventral en la prueba de interacción social (IS) a los 90 DPN. ANOVA de dos vías. Prueba Post Hoc Holm Sidak \*\*  $p < 0.01$

#### 8.1.4 Resultados de la prueba de inhibición por pre-pulso

En la figura 8 se indican los índices de inhibición por pre-pulso en todos los grupos, las barras representan los porcentajes de inhibición de la respuesta de sobresalto.

Los animales con lesión de hipocampo ventral presentaron una disminución no significativa del índice de inhibición por pre-pulso en comparación con condiciones control. En contraste, los animales con MK-801 tuvieron un déficit significativo en el índice de inhibición por pre-pulso en comparación con los animales control (control vs MK-801  $p=0.022$ ). Al realizar el ANOVA de dos vías se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos [ $F(6, 2) = 5.398, p= 0.023$ ]. Como se observa en la figura, la administración subcrónica de MK-801 provocó una reducción significativa de la atenuación de la respuesta de sobresalto.

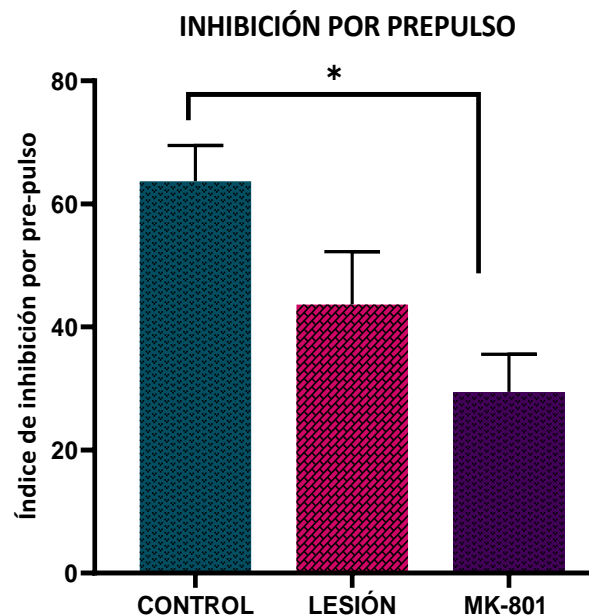


Figura 8. Efecto de la administración de solución salina, MK-801 y lesión de hipocampo ventral en la prueba de inhibición por pre-pulso a los 90 DPN. ANOVA de dos vías. Prueba Post Hoc Holm Sidak \*  $p < 0.05$ .

### 8.1.1 Resultados de la prueba de Laberinto de Barnes

La figura 9 muestra los errores cometidos en el periodo de adquisición de memoria de todos los grupos.

Al realizar el ANOVA de dos vías de medidas repetidas se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos [ $F(2,12) = 10.008, p = 0.003$ ]. Los animales con MK-801 tuvieron un aumento significativamente mayor en el número de errores en comparación con los animales control (control vs MK-801  $p = 0.002$ ). La administración de MK-801 provocó déficits más marcados en la adquisición de memoria que los provocados por la lesión de hipocampo ventral.

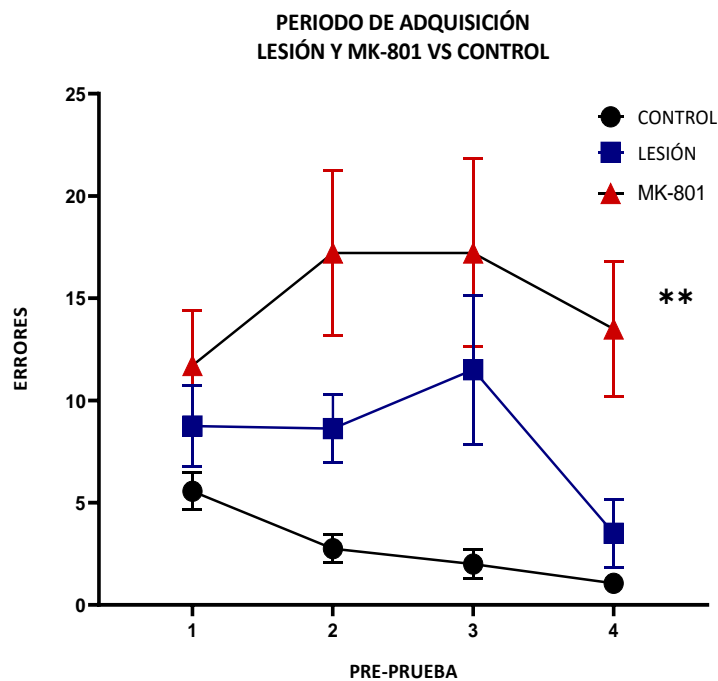
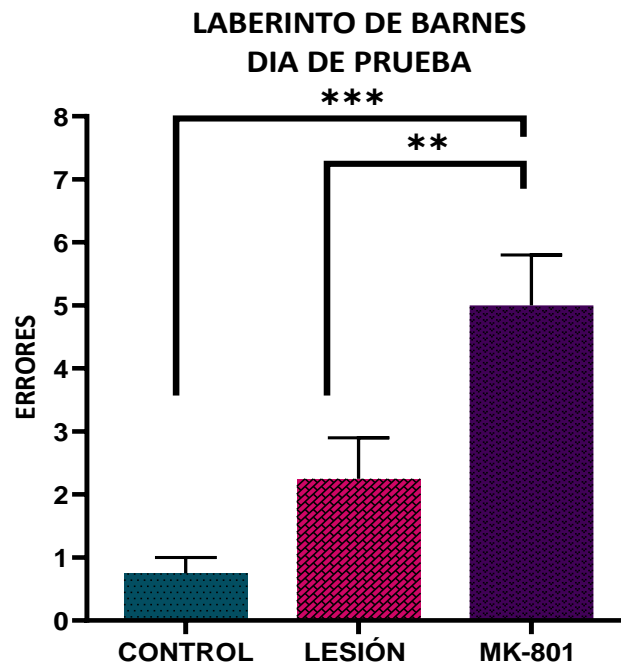


Figura 9. Efecto de la administración de MK-801, lesión de hipocampo ventral y solución salina en la prueba de laberinto de Barnes durante el periodo de adquisición de memoria a los 90 DPN. ANOVA de dos vías. Prueba Post Hoc Holm Sidak \*\*  $p < 0.01$



En la figura 10 se observan los errores cometidos en el día de prueba durante la realización de la prueba de Laberinto de Barnes en todos los grupos.

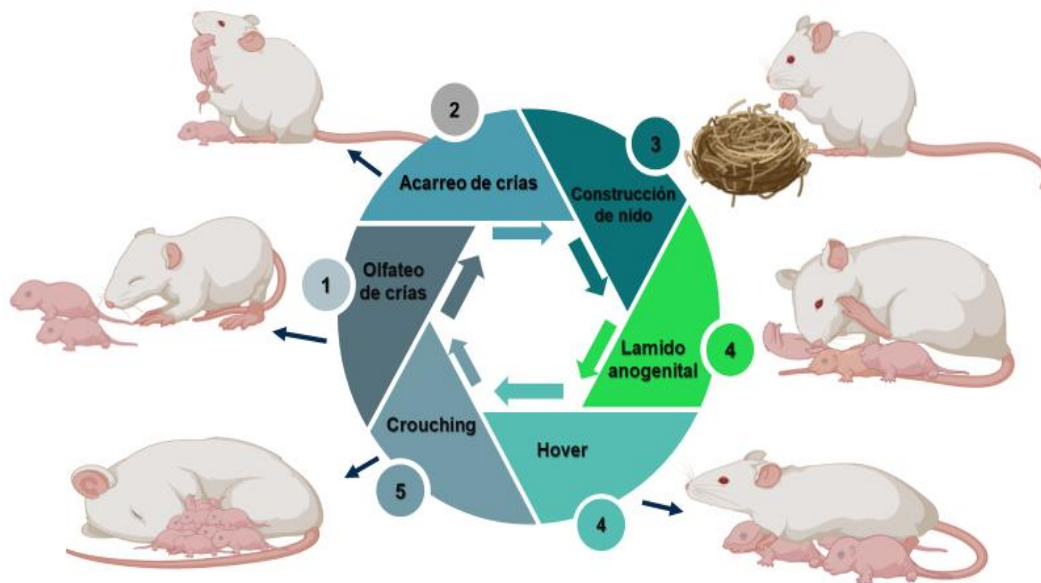
Al realizar el ANOVA de dos vías se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos [ $F(7, 2) = 14.86, p < 0.001$ ]. Los animales con MK-801 mostraron un aumento estadísticamente significativo en los errores con respecto a los animales control ( $p < 0.001$ ) y a los animales con lesión de hipocampo ventral ( $p = 0.007$ ). La administración de MK-801 provocó déficits mayores en la memoria espacial.



**Figura 10. Efecto de la administración de solución salina, MK-801 y lesión de hipocampo ventral en la prueba de laberinto de Barnes a los 90 DPN. ANOVA de dos vías. Prueba Post Hoc Holm Sidak \*\*  $p < 0.01$  \*\*\*  $p < 0.001$**

## 8.2 Evaluación de conducta materna

En las observaciones realizadas por otros grupos de investigación del comportamiento materno en animales se describe una secuencia de actividades desplegadas en el orden que se indica en la figura 11. Los estímulos sensoriales que envían las crías a las madres, que han sido expuestas a los cambios hormonales al final de la gestación, estimulan el inicio de la conducta materna y guían el orden en el que se realizan estas conductas.



**Figura 11. Secuencia de actividades observada en condiciones control y descrita en los estudios de conducta materna.** Esta secuencia de actividades incluye el olfateo de crías, la construcción del nido, el acarreo de las crías hacia el nido, *hover* y la postura de amamantamiento y el *hover*. Todas estas actividades están dirigidas a asegurar la supervivencia de las crías durante las primeras 2-3 semanas de vida.

### **8.2.1      *Resultados de la evaluación y registro de la conducta materna***

En la siguiente sección se muestran los resultados del registro del repertorio conductual de la conducta materna. Este registro se obtuvo a través de The Observer 5.0, este software nos permitió obtener la latencia, la duración y la frecuencia para desplegar los diferentes componentes conductuales de la conducta materna de los animales del grupo control y los animales administrados con MK-801 expresados en minutos.

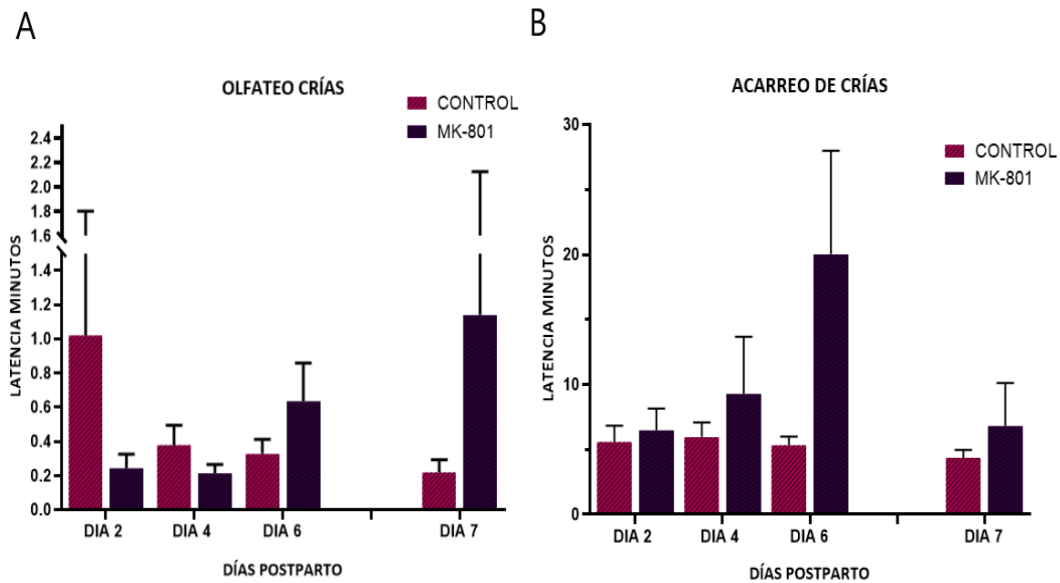
Se indica también el porcentaje de tiempo utilizado en cada conducta registrada durante los 60 minutos de observación.

### **8.2.2 Latencia de conductas maternas**

En las siguientes figuras se muestran los tiempos de latencia de aparición de las conductas de olfateo de crías, acarreo de crías, construcción de nido, lamido corporal, lamido genital, *hover* y *crouching* en los animales administrados con MK-801 en comparación con el grupo control.

En la figura 12 A se observa que al realizar el ANOVA de dos vías de medidas repetidas no se encontraron diferencias significativas en el grupo MK-801 con respecto al control: [F (1,11) = 0.581, p= 0.462]. Se observa que, aunque la latencia de aparición del olfateo de las crías fue menor en los animales con MK-801 en el DPP2 y 4 y mayor en el DPP6 no se encontraron diferencias significativas al analizar la prueba Post Hoc. No se encontraron diferencias significativas en la latencia de aparición del olfateo de crías en el DD7 entre los dos grupos (t de Student p=1.00)

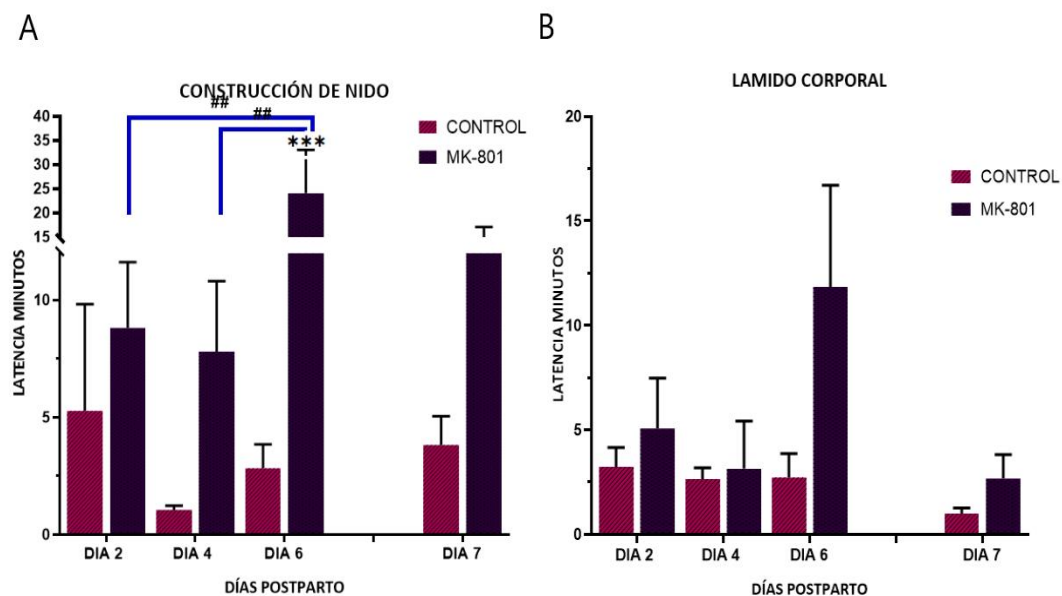
En la figura 12 B se muestra que no se encontró significancia estadística en el acarreo de crías entre los dos grupos, [ANOVA de dos vías de medidas repetidas; F (1,10) = 0.0739, p = 0.792]. La latencia en el acarreo de las crías fue similar entre los dos grupos excepto en el DPP6 en el que se observa un incremento en la latencia de los animales con MK-801. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo MK-801 respecto al grupo control después de realizar la prueba t de Student con los resultados del DPP7 (p= 0.604).



**Figura 12. Efecto de la administración de MK-801 y solución salina en la latencia de la conducta de A) olfateo y B) acarreo de crías durante los DPP2, 4, 6 Y 7.** ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak. Promedio  $\pm$  SEM  $n=7$ . Día 7 Prueba t de student

La figura 13 A muestra un incremento estadísticamente significativo en las latencias de los animales con MK-801 en comparación con el grupo control [ANOVA de dos vías de medidas repetidas;  $F(1,11) = 8.866$ ,  $p = 0.004$ ]. La latencia de construcción de nido fue mayor en el grupo MK-801 en el DPP6 con respecto al control ( $p = <0.001$ ). Los animales con MK-801 presentaron un aumento en la latencia de aparición de la construcción de nido en el DPP6 con respecto al DPP2 y al DPP4 (DPP6 vs DPP2  $p = 0.008$ ; DPP6 vs DPP4  $p = 0.006$ ). Además, aunque en el DPP7 no se encontraron diferencias significativas en la latencia de construcción de nido entre los dos grupos (DPP 7  $p=0.548$ ), las ratas MK-801 mostraron una mayor latencia.

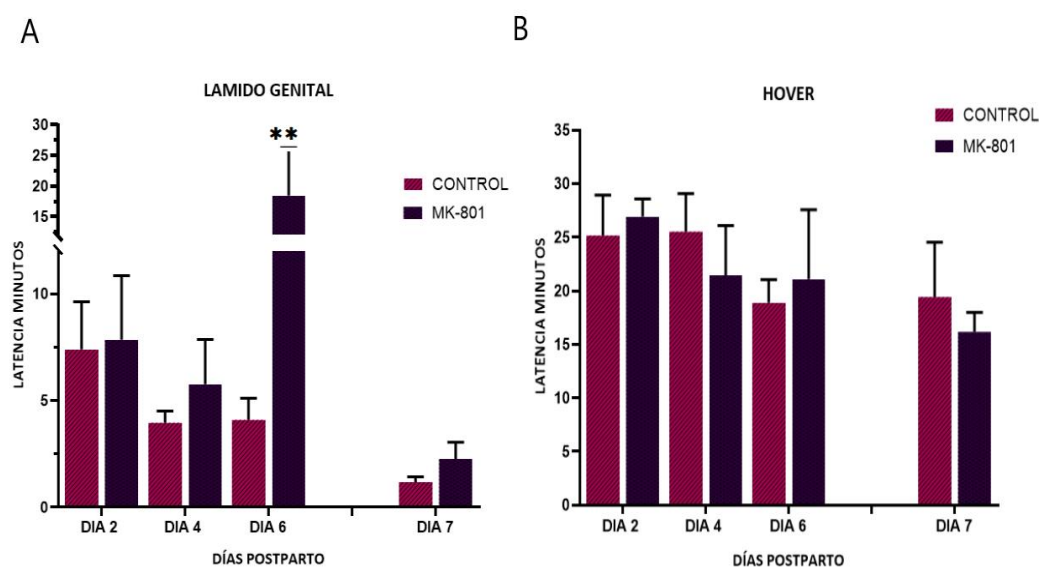
La figura 14 B indica que la latencia de aparición del lamido corporal entre los dos grupos a través de las 3 pruebas (ANOVA de dos vías de medidas repetidas) no fue significativa [F (1, 11) = 3.915, p = 0.073]. De igual forma al realizar la prueba t de Student para comparar los resultados del DPP7 no se encontraron diferencias significativas entre el grupo MK-801 y el grupo control (DPP7 p= 0.530).



**Figura 13. Efecto de la administración de MK-801 y solución salina en la latencia de A) conducta de construcción de nido y B) lamido corporal durante los DPP2, 4, 6 Y 7.** ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak n=7 \*\*\*p<0.001 ## p<0.01 Día 7 Prueba t de student.

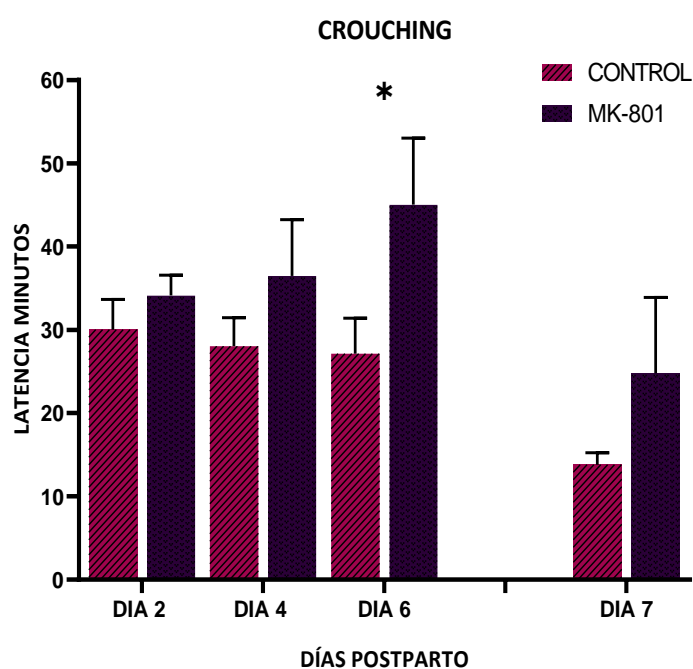
Respecto a el análisis de la latencia del lamido genital usando el ANOVA de dos vías de medidas repetidas, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos [ $F(1,11) = 6.084, p = 0.031$ ]. En la figura 14 A se muestra que los animales con MK-801 presentaron una latencia de aparición del lamido genital significativamente mayor en el DPP6 en comparación con el grupo control (DPP6  $p=0.006$ ). En el DPP7 (separación de 12 horas) no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con MK-801 y el grupo control (DPP7  $p=0.530$ ).

En el panel B se observa que la latencia de *hover* fue similar en los dos grupos en todos los días de observación, los resultados del ANOVA de dos vías de medidas repetidas mostraron que no había diferencias significativas entre los dos grupos [ $F(1,11) = 0.00636, p = 0.938$ ]. En el DPP7 no se observaron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con MK-801 ( $p=0.309$ ).



**Figura 14. Efecto de la administración de solución salina y MK-801 en la latencia de la conducta de A) lamido genital y B) hover durante los DPP2, 4, 6 Y 7. ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak.  $n=7$  \*\*  $p<0.01$ . Día 7 Prueba t de Student.**

Al realizar el análisis de ANOVA de dos vías de medidas repetidas de la latencia de aparición de la conducta de “crouching” se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos [F (1,11) = 7.128, p = 0.020]. En la figura 15 se observa que los animales con MK-801 tuvieron una latencia en la conducta de “crouching” significativamente mayor en el DPP6 en comparación con el grupo control (DPP6 p=0.010). Los resultados del DPP7 (separación de 12 horas) no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (DPP7 p=0.432).



**Figura 15. Efecto de la administración de MK-801 y solución salina en la latencia de la conducta de Crouching durante los DPP2, 4, 6 Y 7.** ANOVA de dos vías de medidas repetidas Post Hoc, prueba de Holm Sidak. Promedio ± SEM \* p<0.05 n=7. Día 7 t de Student.

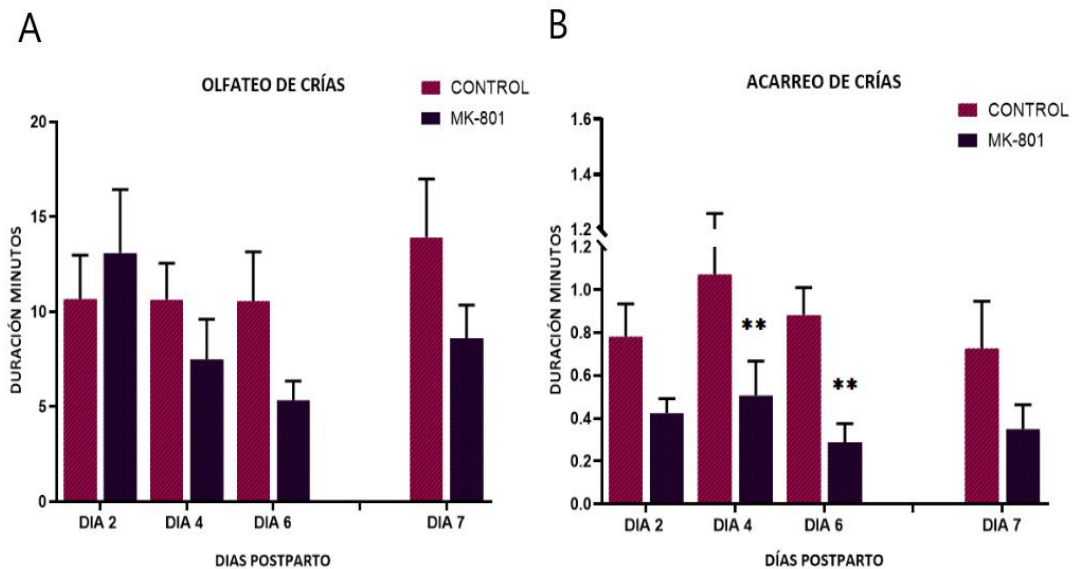


### **8.2.3 Duración de conductas maternas**

En las siguientes figuras se muestran los tiempos de duración de las conductas maternas en los dos grupos.

Al analizar la duración de olfateo hacia las crías durante los DPP2, 4 y 6 con ANOVA de dos vías de medidas repetidas no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos [ $F(1, 11) = 1.020$ ,  $p = 0.334$ ]. Asimismo, la duración del olfateo de crías en el DPP7 fue similar entre los dos grupos (t de Student, figura 16 A,  $p = 0.210$ ).

La duración del acarreo de crías en los animales con MK-801 durante las pruebas de los DPP2, 4 y 6 fue significativamente menor en comparación con condiciones control [ANOVA de dos vías de medidas repetidas;  $F(1, 11) = 17.821$ ,  $p < 0.001$ ] como se puede observar en la figura 16 B. Los animales con MK-801 mostraron una disminución significativa en la duración del acarreo de las crías en los DPP4 y 6 en comparación con el grupo control (DPP4  $p = 0.008$ , DPP6  $p = 0.005$ ). La prueba t de Student mostró que, aunque la duración para acarrear a las crías que exhibieron las ratas MK-801 en el DPP7 fue menor a la mostrada por las ratas control, ésta no fue estadísticamente significativa (DPP7  $p = 0.210$ ).

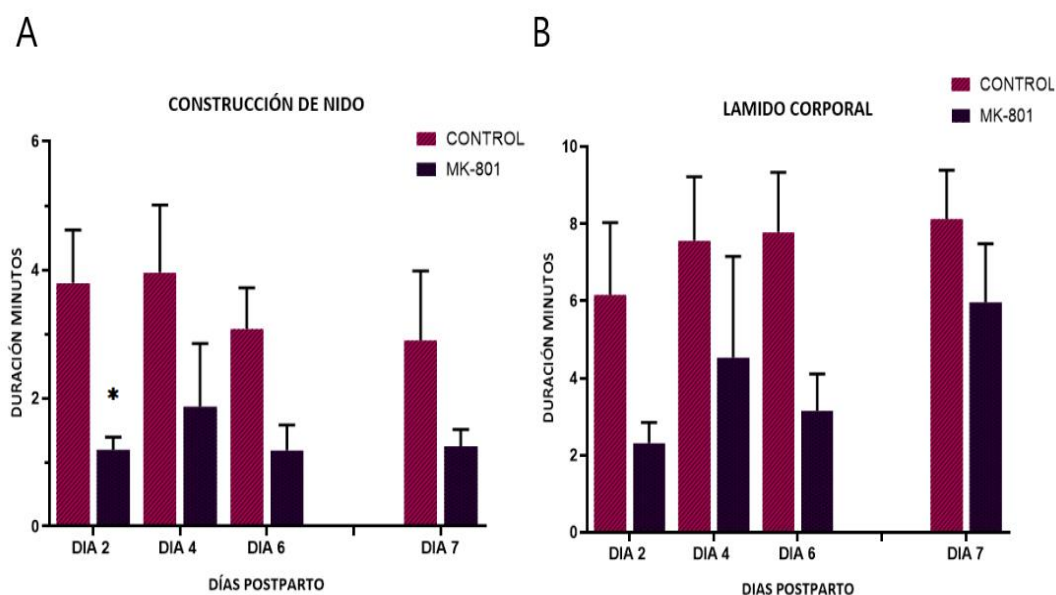


**Figura 16. Duración de las conductas de A) olfateo y B) acarreo de crías en los DPP 2, 4, 6 y 7.** ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak. n=7 \*\* p<0.01 \*\*\* p< 0.001 Día 7 Prueba t de Student

Al realizar el ANOVA de dos vías de medidas repetidas se encontraron diferencias significativas en la duración de la construcción de nido entre los dos grupos [F (1,11) = 22.053, p = <0.001]. Como se muestra en la figura 17 A los animales con MK-801 disminuyeron el tiempo de construcción del nido de forma significativa en el DPP2 en comparación con el grupo control (DPP2 p = 0.024). Tras la separación de 12 horas en el DPP7 no se encontraron diferencias significativas en el grupo con MK-801 respecto al grupo control (DPP7 p= 0.237).

La figura 17 B indica que la duración del lamido corporal fue menor en los animales MK-801 en todos los días de observación, al comparar los resultados de los dos grupos con el ANOVA de dos vías de medidas repetidas se encontraron diferencias estadísticamente significativas [F (1,11) = 7.066, p = 0.022]. La prueba poshoc (prueba de Holm Sidak) mostró que,

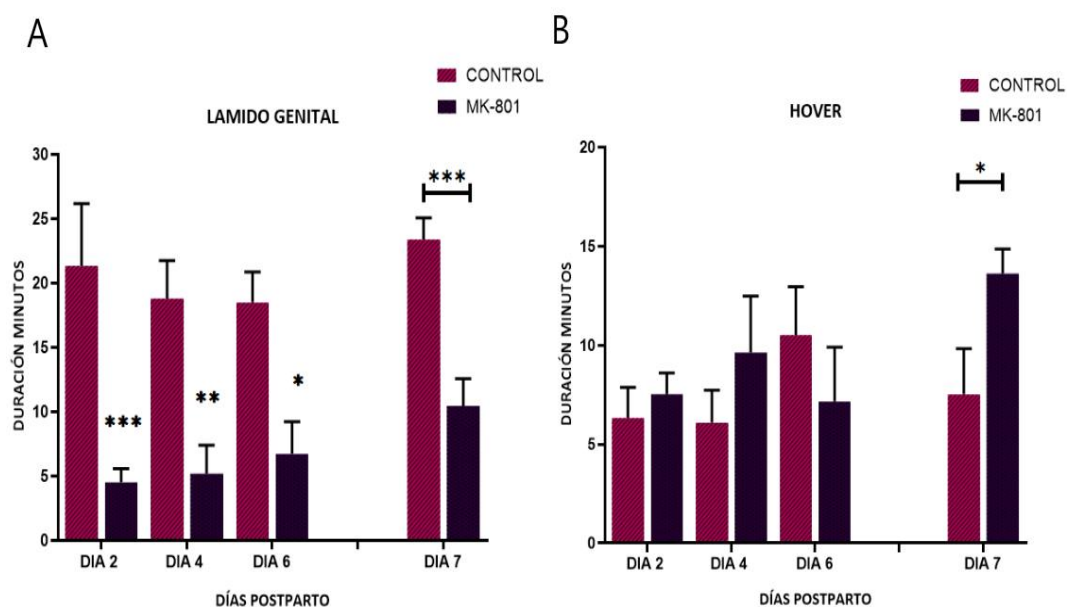
aunque la duración de lamido corporal fue menor en los animales MK-801, en comparación con los animales control, no hubo diferencias significativas. Similares resultados se observaron en el DPP7 no se encontraron diferencias significativas en el grupo MK-801 respecto al grupo control (DPP7  $p=0.149$ ).



**Figura 17. Duración de las conductas de A) construcción de nido y B) lamido corporal en los DPP2, 4, 6 Y 7. Promedio  $\pm$  SEM  $n=7$  ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak \* $p<0.05$ . Día 7 Prueba t de Student.**

El análisis con ANOVA de dos vías del tiempo de lamido genital en los DPP2, 4 y 6 mostró diferencias significativas entre los dos grupos [ $F(1, 11) = 18.148, p = 0.001$ ]. Los resultados de la prueba Post Hoc mostraron que los animales con MK-801 disminuyeron significativamente la duración del lamido genital en los DPP2, 4 y 6 en comparación con el grupo control (DPP2  $p < 0.001$ ; DPP4  $p = 0.004$ ; DPP6  $p = 0.011$ ; Figura 18 A). De igual forma, los resultados del DPP7 mostraron diferencias significativas entre el grupo MK-801 y el grupo control (DPP7  $p < 0.001$ ).

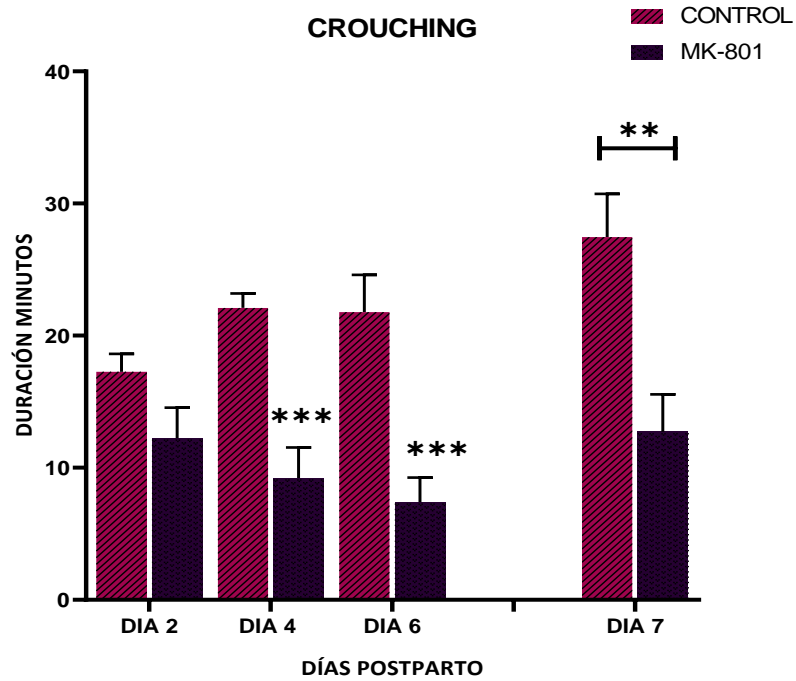
Respecto a la postura de “hover”, al realizar el ANOVA de dos vías de medidas repetidas no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos [F (1,11) = 0.0632, p = 0.0806]. De igual forma, no se encontraron diferencias significativas en los DPP2, 4 y 6 entre los dos grupos al compararlo con la prueba poshoc (Figura 18 B), se observa que la duración de “hover” en los animales con MK-801 fue mayor en los DPP4 y 7. De manera interesante, la duración de la postura de “hover” en el DPP7 fue significativamente mayor en las ratas MK-801 que la mostrada por los animales control (t de Student, p=0.048).



**Figura 18. Duración de las conductas de A) lamido genital y B) hover en los DPP2, 4, 6 Y 7.** Promedio  $\pm$  SEM n=7 ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak. \*p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.001 Día 7 Prueba t de Student.

La figura 19 indica que la duración de la posición de *crouching* fue menor en los animales con MK-801 en todos los días de observación, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos al realizar el ANOVA de dos vías de medidas repetidas [F (1,11) = 49.850, p = <0.001]. La disminución en la duración de la posición de “crouching” de los animales

con MK-801 fue significativamente mayor en los DPP4 ( $p= <0.001$ ) y 6 ( $p= <0.001$ ) en comparación con el grupo control. Similar efecto se encontró en los resultados del DPP7 entre el grupo MK-801 y el grupo control (DPP7  $p= 0.009$ ).



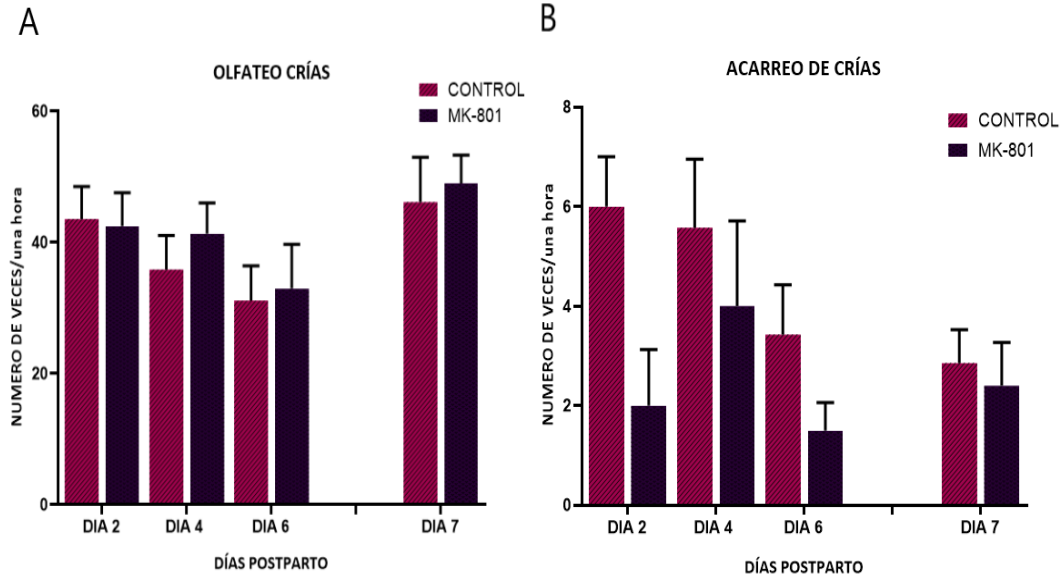
**Figura 19. Duración de la conducta de crouching durante los DPP2, 4, 6 Y 7.** Promedio  $\pm$  SEM  $n=7$  ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak. \*\* $p<0.01$  \*\*\*  $p<0.001$  Día 7 Prueba t de Student

#### **8.2.4 Frecuencia de conductas maternas**

En las figuras 20 y 21 se observa la frecuencia (número de veces en 60 minutos) con que se realizó el olfateo de crías, el acarreo de crías, lamido corporal y genital en los animales con MK-801 y el grupo control.

El ANOVA de dos vías de medidas repetidas de la frecuencia del olfateo de las crías no encontró diferencias significativas entre los dos grupos [ $F(1,11) = 0.149$ ,  $p = 0.706$ ]. La frecuencia con que los animales con MK-801 olfatearon a las crías fue similar en comparación con las condiciones control, como se puede observar en la figura 20 A. En el DPP7 tampoco se encontraron diferencias significativas en la frecuencia del olfateo de crías de los animales con MK-801 y el grupo control ( $p=0.414$ ).

Al comparar la frecuencia de acarreo de crías durante las pruebas DPP2, 4 y 6 con la prueba de ANOVA de dos vías de medidas repetidas no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos [ $F(1,11) = 3.924$ ,  $p = 0.073$ ] como se observa en la figura 20 B. Específicamente, los resultados de la prueba t de Student mostraron que no hubo diferencias significativas en la frecuencia del acarreo de crías del grupo con MK-801 respecto al grupo control en el DPP7 ( $p=0.681$ )

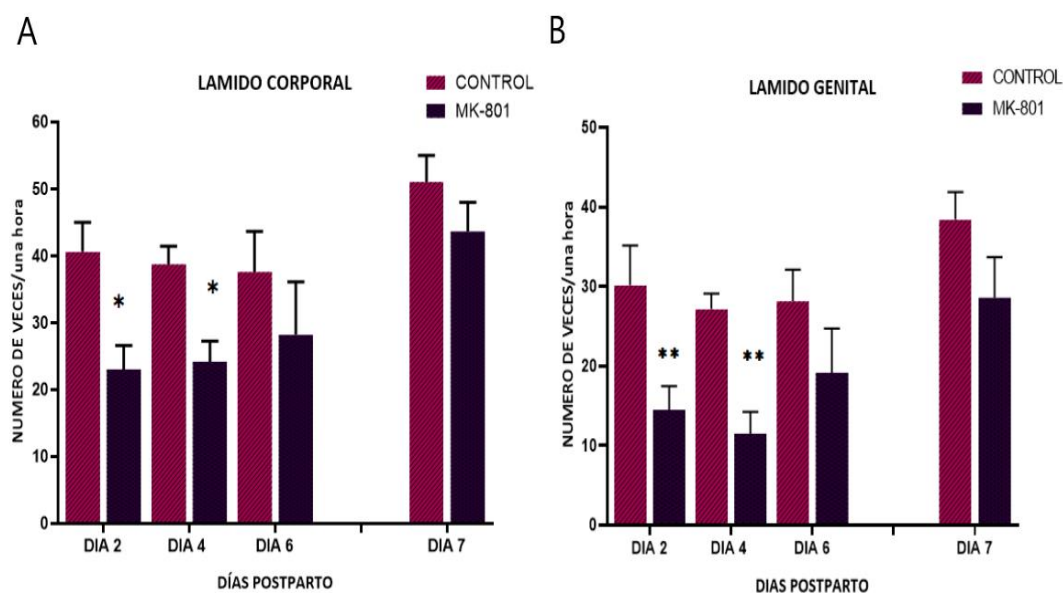


**Figura 20. Frecuencia de las conductas de A) olfateo y B) acarreo de crías durante una hora en los DPP2, 4, 6 Y 7. Promedio ± SEM n=7 ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak. Día 7 Prueba t de Student.**

En la figura 21 A en el panel A se observa que los animales con MK-801 efectuaron el lamido corporal de las crías con menor frecuencia en todos los días de observación, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos [ANOVA de dos vías de medidas repetidas;  $F(1,11) = 8.470$ ,  $p = 0.014$ ]. Los animales con MK-801 mostraron una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia del lamido corporal en los DPP2 y 4 en comparación con el grupo control (DPP2  $p=0.017$ ; DPP4  $p=0.045$ ). Después de la separación de 12 horas, en el DPP7 no se observaron diferencias significativas en la frecuencia del lamido corporal de los animales con MK-801 respecto a condiciones control ( $p = 0.106$ ).

En la figura 21 B se observa que los animales con MK-801 presentaron una frecuencia de lamido genital menor en todos los días de observación, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos [ANOVA de dos vías de medidas repetidas;  $F(1,11) = 10.413$ ,  $p = 0.008$ ]. La disminución en

la frecuencia del lamido genital de los animales con MK-801 fue significativamente menor en los DPP2 y 4 en comparación con los animales control (DPP2  $p = 0.009$ , DPP4  $p = 0.009$ ). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia del lamido genital entre los dos grupos en el DPP7 ( $p=0.064$ ).



**Figura 21. Frecuencia en que se presentan las conductas de A) lamido corporal y B) lamido genital durante una hora en los DPP2, 4, 6 Y 7. Promedio  $\pm$  SEM  $n=7$  ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak. Día 7 Prueba t de Student. \* $p<0.05$  \*\* $p<0.01$**



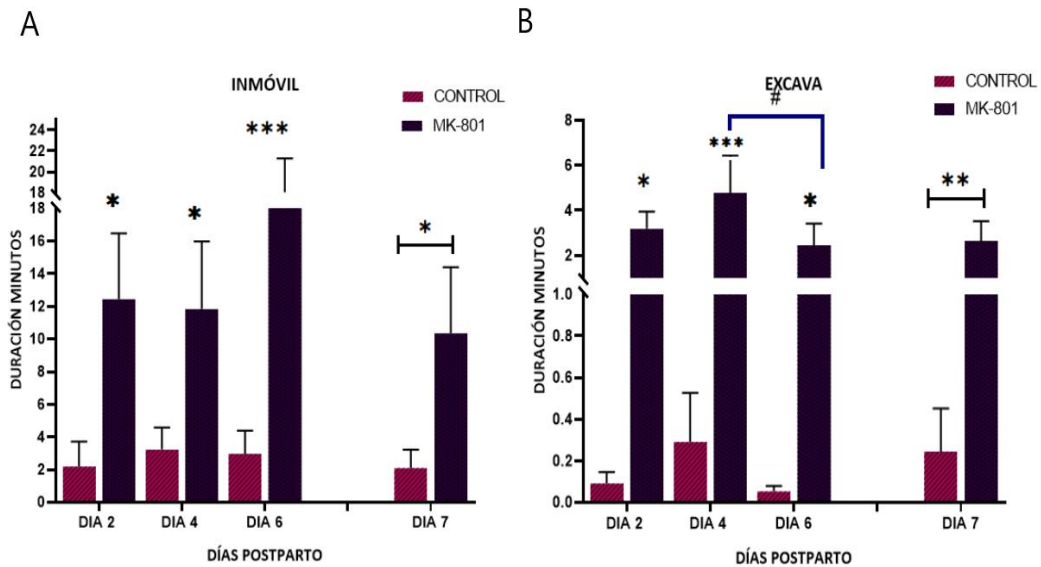
### **8.2.5 Registro de conductas atípicas**

En las siguientes figuras se indican los resultados del registro de las conductas atípicas. El objetivo del registro fue evidenciar las alteraciones en la expresión de la conducta materna provocadas por la administración de MK-801.

Entre las conductas atípicas que se presentaron están: inmovilidad, excavación (sin intención de construir el nido), re-acarreo de crías, acarreo atípico y acarreo fuera de nido. Algunos animales con MK-801 utilizaron periodos cortos de tiempo para correr alrededor de la jaula (se observó que daban vueltas en círculos de forma rápida y se movían de un extremo a otro de la jaula); esta conducta no se registró en condiciones control.

En la figura 22 A se muestra que los animales con MK-801 tuvieron periodos de inmovilidad significativamente mayores en comparación con los animales control [ANOVA de dos vías de medidas repetidas;  $F(1,11) = 13.316$ ,  $p = 0.004$ ]. Después de la separación de 12 horas en el DPP7 se observaron diferencias significativas en los tiempos de inmovilidad del grupo con MK-801 y el grupo control (DPP7  $p=0.046$ )

En la figura 22 B se observa que los animales con MK-801 realizaron la excavación por un tiempo significativamente mayor en todos los días de observación [ANOVA de dos vías de medidas repetidas;  $F(1,11) = 13.105$ ,  $p = 0.004$ ]. El grupo con MK-801 mostró un aumento en la duración de la conducta de excavación en el DPP4 en comparación con el DPP6 (DPP4 vs DPP6  $p = 0.018$ ). Similar efecto se encontró en la duración de la excavación del grupo MK-801 respecto al grupo control en el DPP7 (DPP7  $p= 0.010$ ).



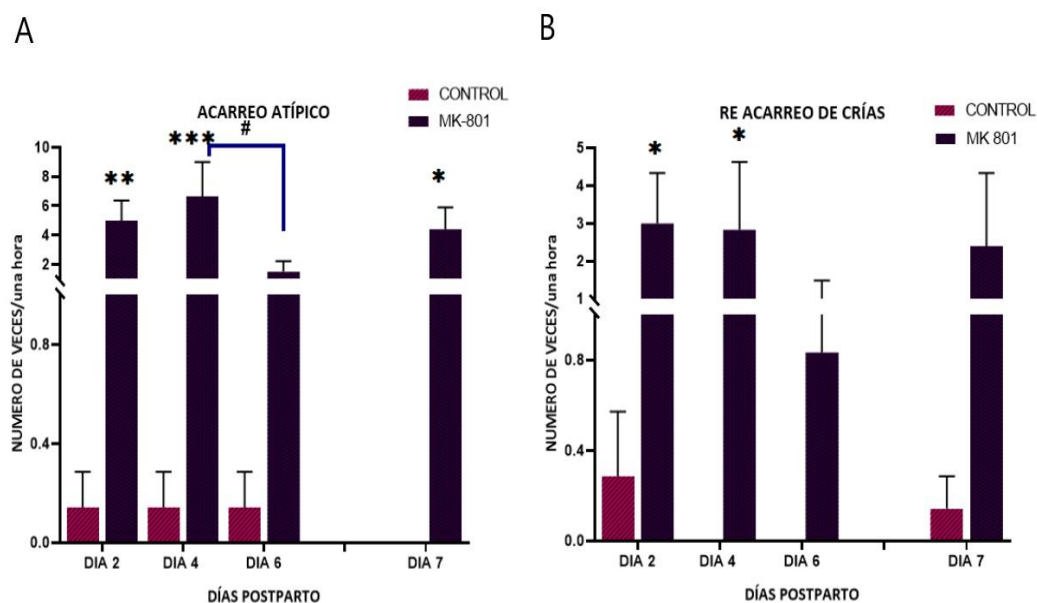
**Figura 22. Efecto de la administración de MK-801 y solución salina en la duración de las conductas atípicas de A) inmovilidad y B) excavación, en los DPP2, 4, 6 y 7.** Promedio  $\pm$  SEM n=7 ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$  # $p < 0.05$  Día 7 Prueba t de Student

La figura 23 A muestra que los animales con MK-801 realizaron el acarreo atípico con una frecuencia significativamente mayor en comparación con el grupo control [ANOVA de dos vías de medidas repetidas;  $F(1,11) = 48.642$ ,  $p < 0.001$ ]. Los resultados de los animales con MK-801 mostraron que este grupo aumentó la frecuencia del acarreo atípico en el DPP4 en comparación con el DPP6 (DPP4 vs DPP6  $p = 0.021$ ).

Se encontraron similares diferencias en la frecuencia del acarreo atípico de los animales con MK-801 en el DPP7 respecto al grupo control ( $p = 0.018$ ).

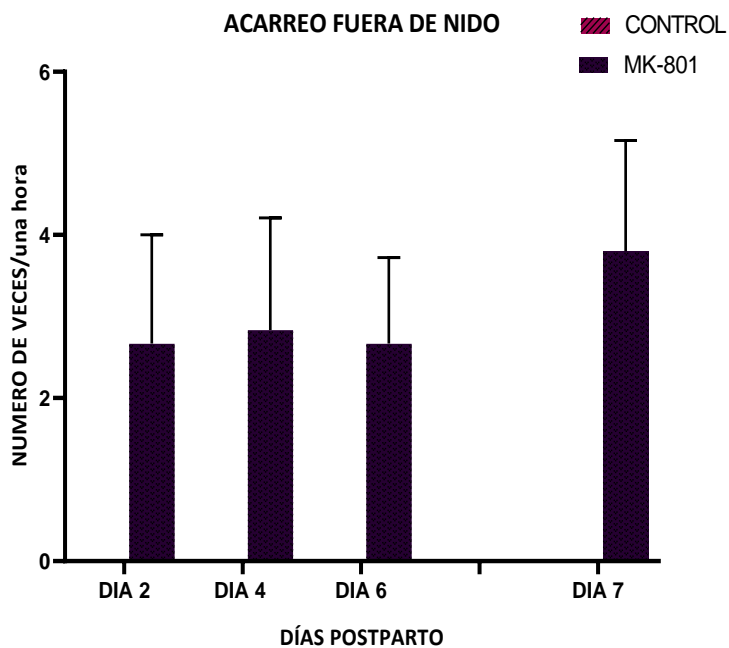
En la figura 23 B se muestra que el re-acarreo de crías en los animales con MK-801 se realizó con una frecuencia mayor, el ANOVA de dos vías de medidas repetidas encontró diferencias significativas entre los dos grupos [F(1,11) = 5.636, p = 0.037]. El re-acarreo en los animales con MK-801 se ejecutó con una frecuencia significativamente mayor en los DPP2 y 4 (DPP2 p=0.039; DPP4 p=0.031) en comparación con condiciones control.

En el DPP7 no se observaron diferencias significativas en la frecuencia del acarreo de los animales con MK-801 en comparación en el grupo control (DPP7 p=0.432).



**Figura 23. Frecuencia de la conducta de A) acarreo atípico y B) re-acarreo de crías durante una hora en los DPP2, 4, 6 Y 7. Promedio ± SEM n=7 ANOVA de dos vías de medidas repetidas. Post Hoc, prueba de Holm Sidak. \*p<0.05 \*\* p<0.01 \*\*\* p<0.001 # p<0.05 Día 7 Prueba T de student**

En la figura 24 se observa que los animales con MK-801 realizaron el acarreo fuera de nido, esta conducta no se observó en los animales control en ninguno de los registros obtenidos en los 4 días de observación.



**Figura 24. Frecuencia de la conducta de acarreo fuera de nido en los días de observación DPP2, 4, 6 y 7. Promedio  $\pm$  SEM  $n=7$**

### **8.2.6 Los animales administrados con MK-801 invierten menos tiempo en la ejecución de conductas maternas**

En las gráficas de pastel de la figura 25 se muestran los tiempos promedio del repertorio conductual materno en los DPP2, 4, y 6 expresados en porcentajes. Se puede observar que los animales con MK-801 ejecutaron por periodos más cortos de tiempo las actividades dirigidas al cuidado de la cría (*crouching*, acarreo de crías, olfateo de crías, lamido genital, lamido corporal y construcción de nido), el acarreo de crías no se visualiza en la gráfica de los animales con MK-801 por tener un porcentaje menor a 1%.

En animales con MK-801 se presentaron conductas atípicas por periodos largos de tiempo, en la gráfica se pueden observar los porcentajes de inmovilidad, excavación y re-acarreo de crías. Estas conductas no se observaron en condiciones control. Los animales con MK-801 realizaron el autoacicalamiento por periodos largos y presentaron una secuencia de comportamientos maternos modificada, los tiempos empleados en el cuidado de las crías fueron menores en comparación con animales control.

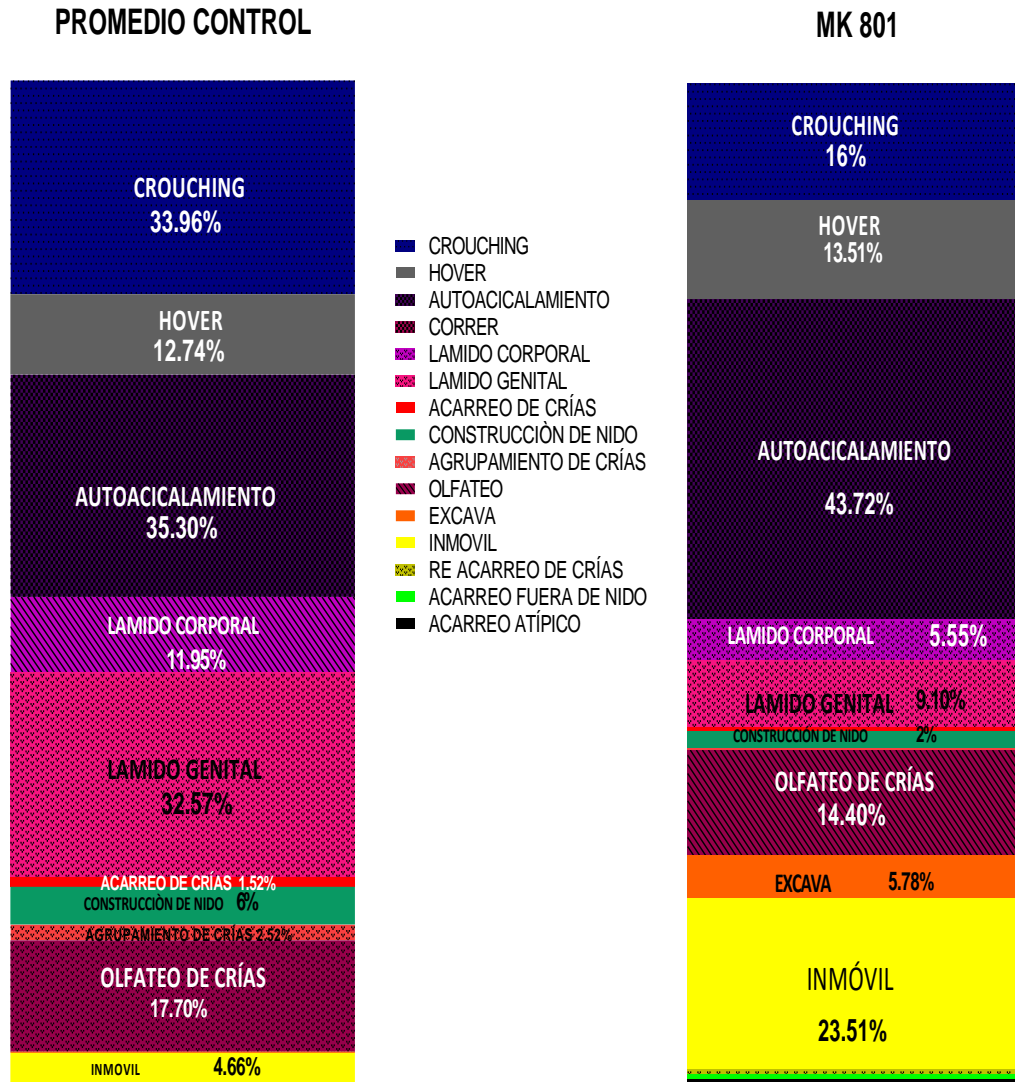


Figura 25. Porcentajes de tiempo utilizado en las conductas maternas durante los días 2, 4 y 6 en 60 minutos de observación.

En la figura 26 se observan los porcentajes de tiempo que ocuparon los animales en realizar el repertorio conductual materno en el DPP7 después de la separación de 12 horas. Los porcentajes del DPP7 muestran que la separación de 12 horas no provocó un aumento en el tiempo utilizado por los animales con MK-801 en conductas dirigidas al cuidado y protección de las crías (crouching, lamido corporal y genital, acarreo de crías, construcción de nido y olfateo de las crías), mientras que en animales control sí se registraron tiempos más largos de interacción con las crías. Los animales con administración de MK-801 ejecutaron por más tiempo la conducta de *hover* y obtuvieron porcentajes menores en la postura de *crouching*, algo que no se observó en condiciones control en las que los animales adoptaron la postura de *hover* por un periodo corto de tiempo para culminar la secuencia de cuidados con la posición de *crouching*.

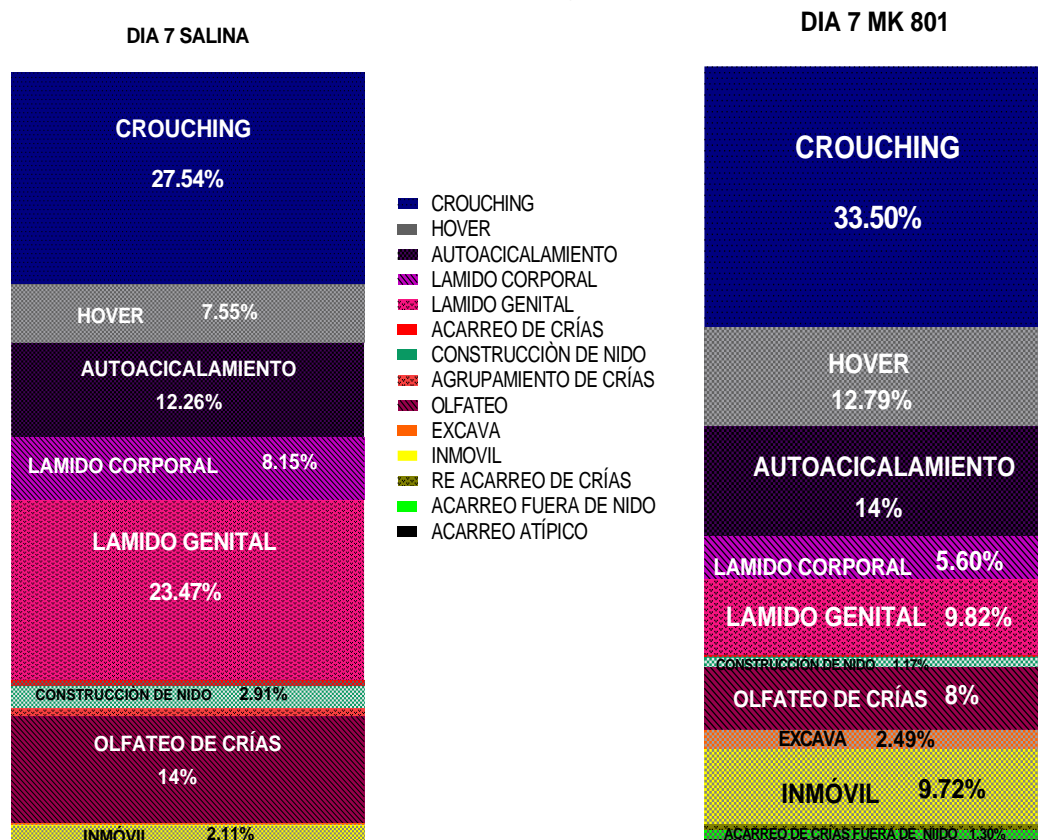


Figura 26. Porcentajes del tiempo utilizado en las principales conductas maternas durante el día 7, después de la separación de las crías por 12 horas.

## 9 Discusión

Debido a que existe poca información de las conductas tipo esquizofrenia en ratas hembra fue necesario evaluar esta conducta en dos modelos animales comúnmente utilizados, la lesión neonatal de hipocampo ventral y la administración neonatal subcrónica de MK-801. Una vez que se estableció el efecto conductual de los dos modelos se estudiaron las alteraciones en la expresión de la conducta materna provocadas por el modelo de administración subcrónica de MK-801.

A continuación, se discutirán las alteraciones conductuales observadas en ambos modelos.

### **9.1 Alteraciones conductuales en modelo de lesión neonatal de hipocampo ventral vs administración neonatal subcrónica de MK-801**

En el presente trabajo se realizaron pruebas conductuales que nos permitieron determinar la presencia de síntomas que pudieran asociarse con la esquizofrenia en la rata hembra, entre ellos un síntoma negativo (anhedonia) y tres déficits cognitivos (memoria espacial, memoria de reconocimiento y filtración de estímulos recibidos desde el exterior).

Los modelos de administración subcrónica de MK-801 y de lesión de hipocampo ventral han demostrado que provocan efectos conductuales comparables con los síntomas observados en pacientes con esquizofrenia, tales como: déficits en pruebas de memoria espacial, aislamiento social, agresividad, déficits en la memoria de trabajo, hiperactividad y, déficits en la capacidad de filtrar estímulos del exterior (Lim et al., 2012; Tseng et al., 2009; Lyall et al., 2009; Uehara et al. 2009, Le Pen et al., 2003). Estos modelos, además, han mostrado provocar alteraciones en sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico, dopaminérgico y gabaérgico



(Gorter et al., 1992; Mathé et al., 1996; Coleman et al., 2009; Lipska et al., 2003), así como daños en la morfología de diversas áreas cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal, que son comparables con los observados en estudios postmortem de pacientes con esquizofrenia (Facchinetti et al., 1993; Harris et al., 2003; Coleman et al., 2009; Tseng et al., 2009; Beltran et al., 2019; Dwork et al., 1997, 2007). Además, resultados obtenidos con estos modelos apoyan los estudios que asocian la neurodegeneración en etapas tempranas del desarrollo con la manifestación de los síntomas de la esquizofrenia en la etapa adulta (Weinberger et al., 1994; Jarskog et al., 2005; Strous et al., 2004; Schmidt et al., 2015; Beneyto et al., 2011).

Basándonos en la evidencia mencionada anteriormente, en la que otros grupos de investigación validan el uso de estos modelos para inducir conductas comparables con los síntomas de la esquizofrenia animales en ratas macho, se realizaron las pruebas de interacción social, reconocimiento de objeto nuevo, laberinto de Barnes e inhibición por pre-pulso para verificar que las hembras estudiadas presentaran conductas tipo esquizofrenia. En las pruebas analizadas, excepto en la prueba de reconocimiento de objeto nuevo, nuestros resultados mostraron que la administración neonatal subcrónica de MK-801 y la lesión neonatal de hipocampo ventral provocan alteraciones conductuales que se pueden asociar con síntomas de pacientes con esquizofrenia (síntomas cognitivos, positivos y negativos). Estas alteraciones fueron provocadas probablemente por la interrupción en el neurodesarrollo inducida por los dos modelos animales, sin embargo, los resultados de la comparación entre los dos modelos animales indican que la administración neonatal de MK-801 provoca mayor efecto en las conductas tipo esquizofrenia que la registrada en las ratas hembra con lesión neonatal del hipocampo ventral.

Hasta el momento no se han realizado estudios comparativos entre los dos modelos animales en ratas hembra, por lo que nuestro trabajo aporta evidencia de que los efectos conductuales de los modelos utilizados son diferentes. Esta diferencia podría estar relacionada con los efectos que provoca cada modelo sobre la interrupción de la maduración y funcionalidad neuronal.

El antagonismo de los receptores NMDA producido por la administración de MK-801 ha demostrado provocar muerte neuronal incluso 48 horas después de la administración, disminución de neurotrofinas, alteraciones en el equilibrio excitador-inhibidor en la corteza prefrontal derivadas de la reducción del tono gabaérgico provocada por la disminución de entradas excitadoras a través del receptor NMDA (la oclusión física del receptor por la unión del MK-801 impide el paso de iones  $Ca^{+}$ ). Además, excitotoxicidad asociada a la hiperactividad glutamatérgica, aumento en los niveles de dopamina, serotonina y noradrenalina (incluso horas después de la administración del antagonista), neurodegeneración y apoptosis (Ikonomidou et al., 1999; Ishimaru et al., 1999; Olney et al., 1999; Mathé et al., 1996; Labonte et al., 2009; Yan et al., 1997). Estos efectos se han observado en animales jóvenes y adultos (Beninger et al., 2002; Zhang et al., 1996; Wozniak et al., 1998; Bueno et al., 2003; Flores et al., 2020).

En contraste, la lesión neonatal de hipocampo ventral induce desinhibición cortical asociada a la muerte neuronal en la parte ventral del hipocampo con lo que se interrumpe la conectividad entre esta zona y la corteza prefrontal, excitotoxicidad debido al incremento de actividad glutamatérgica en la corteza prefrontal, aumento de la actividad en la región límbica debido a la excesiva estimulación proveniente de la corteza prefrontal y disminución de la longitud dendrítica en la corteza prefrontal (Lipska et al., 1995; Tseng et al., 2009, 2008; O Donnell et al., 2002; Flores et al., 2005).

Los efectos de la lesión neonatal de hipocampo ventral en la maduración y conectividad neuronal de la corteza prefrontal, hipocampo y núcleo accumbens solo se han podido observar en animales adultos o después de la adolescencia (Beltran et al., 2019; Tseng et al., 2009). La falta de evidencia de efectos en otras áreas cerebrales fuera del hipocampo ventral en etapas tempranas del neurodesarrollo sugiere un efecto relativamente local que además requiere tiempo para inducir alteraciones sobre otras áreas, pues las alteraciones en un sistema de neurotransmisión afectan a otro a lo largo del tiempo (Tseng, et al, 2009). En contraste, la administración neonatal de MK-801 difiere de este mecanismo en que los efectos sobre otros sistemas de neurotransmisión y otras áreas cerebrales pueden observarse a corto plazo, como se mencionó anteriormente (Hansen et al., 2004; Ikonomidou et al., 1999; Zhang et al., 1996).

La diferencias en el daño provocado por los dos modelos animales pueden explicar que los efectos conductuales fueran diferentes, sin embargo, esto contrasta con los resultados observados en machos de la misma edad, ya que con ambos modelos se han observado déficits en las pruebas conductuales utilizadas por nosotros en el presente trabajo (Uehara et al., 2009; Baier et al., 2009; Chambers et al., 1996; Brady et al., 2010., Becker et al., 1999; Rung et al., 2005; Genis et al., 2014; Lipska et al., 1993; Sams-Dodd et al., 1997; Silva-Gómez et al., 2003).

Dado el periodo de tiempo que requiere la lesión de hipocampo ventral para provocar efectos sobre otras áreas cerebrales en las hembras, es posible que las diferencias conductuales observadas entre ambos modelos puedan atribuirse a un efecto protector de la actividad hormonal de las hembras en crecimiento. Diversos autores han descrito que la actividad estrogénica tiene un efecto de neuroprotección ante procesos de apoptosis (Amantea et al., 2005; Brann et al., 2007; Brinton, 2009; Nilsen & Brinton 2004; Sawada et al., 1998) y promueve la supervivencia y la diferenciación de varias poblaciones neuronales, incluidas las neuronas del hipotálamo,

amígdala, corteza prefrontal e hipocampo (Arimatsu et al., 1986; Brinton et al., 1996; Wang et al., 2003; Audesirk et al., 2003; Huang et al., 2004). A esto debemos añadir que la actividad estrogénica contrarresta y ayuda a disminuir los efectos excitotóxicos provocados por la actividad glutamatérgica excesiva (Singer et al., 1996, 1999; Nakamura et al. 2004). En resumen, es posible que el incremento natural de los estrógenos durante la pubertad contribuya a producir un efecto neuroprotector que podría explicar que las hembras con lesión de hipocampo ventral no presentaran el mismo daño cognitivo referido en trabajos previos con animales macho. Se requieren estudios específicos para comprobar esta hipótesis.

La administración neonatal de MK-801 al tener efectos directos sobre otros sistemas de neurotransmisión en un periodo de tiempo más corto pudo inducir déficits cognitivos mayores. Los procesos apoptóticos y neurodegenerativos producidos por el MK-801 a corto plazo pudieron impedir el efecto neuroprotector de los estrógenos. Se necesitan estudios posteriores que evidencien el efecto diferencial de la administración neonatal de MK-801 en hembras.

Otro efecto diferencial de las hembras estudiadas se hizo evidente en la prueba de reconocimiento de objeto nuevo. En ninguno de los dos modelos de esquizofrenia utilizados se presentaron déficits significativos en la memoria de reconocimiento, lo que contrasta con los estudios realizados en machos de edad similar (Rogóz et al., 2018; Gallant et al., 2017).

Esta diferencia podemos asociarla a la actividad hormonal de las hembras en el momento de la realización de la prueba. Se ha descrito que la progesterona y los estrógenos mejoran el desempeño en las pruebas que evalúan la memoria dependiente del hipocampo y específicamente producen mejores resultados en pruebas que evalúan la memoria de reconocimiento (Kim., et al 2017; Sato et al., 2004; Lewis et al., 2008; Sutcliffe et al., 2007; Frye et al., 2007; Walf et al., 2009). Además, se ha reportado que el estradiol aumenta la densidad de las sinapsis y la densidad dendrítica en el

hipocampo (Yankova et al 2001; Woolley et al., 1992). Este aumento en la densidad dendrítica se ha observado en mayor proporción en la etapa de proestro en la que la progesterona y los estrógenos están elevados (McEwen et al., 2017, 1995). Si tomamos en cuenta que la memoria de reconocimiento está asociada directamente a la actividad del hipocampo dorsal y la corteza peririnal del hipocampo (Hammond et al.2004; Antunes et al., 2012) y, que ya se ha establecido que el funcionamiento hipocampal mejora con los estrógenos y la progesterona, esto podría explicar que las hembras sometidas a la prueba de reconocimiento de objeto nuevo no presentaran los déficits observados con otras pruebas conductuales.

Como se expuso anteriormente en todas las pruebas realizadas excepto en la prueba de reconocimiento de objeto nuevo se evidenció que la administración neonatal de MK-801 provocó más alteraciones cognitivas y conductuales en comparación con la lesión de hipocampo ventral. Los animales con MK-801 mostraron déficits en la capacidad de inhibir estímulos del exterior, déficits en la memoria espacial y menor interacción social. Basados en la información disponible en la literatura sobre el uso de este modelo para comparar algunos de los síntomas observados en pacientes con esquizofrenia, se decidió continuar con este modelo para evaluar la modificación de la interacción madre-cría.

## **9.2 Alteraciones en la expresión de la conducta materna**

El repertorio conductual materno observado en roedores involucra comportamientos activos como el olfateo, el acarreo de las crías, la construcción del nido, el lamido corporal y el lamido genital guiados por la motivación que inducen los estímulos sensoriales que provienen de las crías (Numan y Insel, 2003; Ferreira et al., 2012). La consumación del ciclo de cuidado materno se manifiesta con la expresión de conductas pasivas como el *hover* y el *crouching* (Ferreira et al., 2012).

Con base a las observaciones en mujeres con síntomas de esquizofrenia (Stein et al., 1991; Seifer et al., 1993; Snellen et al., 1999) en las que se ha descrito una reducción de la interacción madre-hijo, en el presente trabajo se describen las alteraciones mostradas por las madres en un modelo animal de esquizofrenia.

### ***9.2.1 La administración neonatal de MK-801 modifica los comportamientos pasivos y activos que forman parte del repertorio conductual materno***

En el repertorio conductual materno de la rata uno de los primeros comportamientos observados es la preferencia por el olor de las crías (Bauer, 1983; Fleming et al., 1989; Kinsley and Bridges, 1990). En nuestros resultados se observa que el olfateo de las crías fue similar en términos de duración, frecuencia entre los animales con MK-801 y el grupo control.

El olfateo de las crías podría sugerir que el resto de la conducta materna se efectuaría correctamente, ya que las madres demuestran sentir atracción y motivación para interactuar con las crías, sin embargo, los estudios hechos en ratas en los que se observó el desarrollo de la conducta materna establecieron que el olfateo y el reconocimiento de las crías a través de éste, no es un elemento determinante para el cuidado exitoso del recién nacido (Levy et al., 2003), ya que incluso las madres anósmicas o con lesiones del órgano vomeronasal logran desplegar la conducta materna adecuadamente (Jirik-Babb et al., 1984; Fleming et al., 1992; Kolunie and Stern, 1995).

Si bien las ratas administradas con MK-801 realizan el olfateo de las crías era necesario observar el resto de la conducta materna para establecer las posibles alteraciones en la ejecución y calidad de la conducta materna.

Una vez que las madres con MK-801 olfatean a las crías, realizan el acarreo de estas, lo que nos confirma que hay motivación y atracción de las madres hacia las crías. El acarreo forma parte de los comportamientos activos apetitivos relacionados directamente con la motivación de la madre de tener contacto con la cría (Ferreira et al., 2012; Numan e Insel, 2003; Hansen et al., 1991). Sin embargo, nuestros resultados muestran que esta motivación sufrió alteraciones, ya que el acarreo de las crías se presentó con una duración menor en todos los días de observación y se observaron periodos de latencia más grandes en el DDP4, 6 y 7.

Las observaciones anteriormente mencionadas sugieren que la administración de MK-801 no afectó la motivación materna ni la consumación de la conducta materna, es posible que los cambios hormonales que ocurren al final de la gestación y las áreas neurales que regulan dichos procesos como el área preóptica media y el núcleo del lecho de la estría terminal en conjunción con el sistema mesolímbico dopaminérgico que regula al sistema apetitivo y consumatorio no fueron alterados (Numan y Numan, 1996). Sin

embargo, nuestros resultados sugieren que el MK-801 afectó negativamente la regulación “fina” (calidad) de varios componentes conductuales.

De igual forma el resto de los comportamientos activos que forman parte de la conducta materna como la construcción de nido y el lamido genital tuvieron periodos de latencia mayores que en las madres intactas, además de que en el DPP6 se observaron periodos de latencia mayores en el lamido corporal de los animales con MK-801. También se encontró que la frecuencia con que se realizaron estas actividades, así como el tiempo empleado en realizarlas también fue menor en las madres con MK-801 en comparación con los animales control en todos los días de observación, lo que nos sugiere que la regulación “fina” de las conductas activas de las madres con MK-801 no era la misma que en condiciones control y que las madres con MK-801 expresaron cuidados maternos con una calidad menor.

Otros grupos de investigación han asociado las alteraciones en las conductas activas antes mencionadas con modificaciones o interrupciones en los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos y dopaminérgicos. Estas investigaciones han mostrado que es necesario un funcionamiento adecuado de estos sistemas de neurotransmisión para que la conducta materna se desarrolle de forma correcta. Se ha descrito que el uso de agonistas de receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de forma sistémica o directamente en áreas involucradas en el circuito materno como el ATV y la mPFC modifica la expresión de los cuidados maternos (las madres no acarrear, realizan con menos frecuencia el lamido genital, no construyen el nido) (Li et al., 2018, 2015; Chen et al., 2014; Gao et al., 2018). El MK-801 incrementa las concentraciones de serotonina en áreas como el núcleo accumbens y la corteza prefrontal (Cui et al; 2014; Mathé et al., 1999; Yan et al., 1997; Gil et al., 2009) por lo que este aumento en la transmisión serotoninérgica posiblemente sea el causante de la disminución de las



conductas maternas activas (construcción de nido, lamido genital, lamido corporal, acarreo de crías).

También se ha descrito que el uso de antagonistas de receptores D2 interrumpe la expresión de los cuidados maternos. Si bien, el MK-801 aumenta la transmisión dopaminérgica mesolímbica y mesocortical (Mathé et al., 1998), esta desregulación también podría estar interfiriendo con la expresión y la calidad de los cuidados maternos ya que el exceso de actividad dopaminérgica altera la capacidad de responder a estímulos recompensantes, aumenta la activación tónica de las neuronas dopaminérgicas ante estímulos estresantes y disminuye la regulación de la respuesta que producen los estímulos del exterior (Schultz, 1998; Mathé et al., 1998). La alteración de la respuesta dopaminérgica podría estar modificando la forma en que las madres responden a los estímulos que reciben de las crías y de su entorno impidiendo que respondan de forma adecuada a los mismos.

También, se ha encontrado que madres que manifiestan bajos niveles de lamido hacia las crías presentan bajos niveles de receptores D1 a dopamina (Champagne et al., 2004). Debido a que se ha observado que los receptores NMDA promueven el reclutamiento de receptores D1 en la membrana plasmática para desplazar el equilibrio de la señalización de la dopamina hacia el receptor D1 (Scott et al., 2002) podemos sugerir que el antagonismo de los receptores NMDA por el MK-801 tenga como consecuencia niveles bajos de receptores D1 en áreas neurales involucrados en regular la conducta materna. Sin embargo, en el presente trabajo no se midieron los niveles de estos neurotransmisores (dopamina y serotonina) por lo que en trabajos futuros se tiene que estudiar a detalle los planteamientos anteriormente descritos verificando los niveles de estos neurotransmisores en las áreas cerebrales que forman parte del circuito materno

El despliegue de estas conductas maternas activas depende del funcionamiento correcto de áreas que forman parte del circuito materno como el núcleo accumbens, el área tegmental ventral, el área preóptica media, el estriado y la amígdala que regulan el despliegue de la conducta materna (Hoover and Vertes, 2007; Vertes, 2004; Febo et al., 2010; Afonso et al., 2007; Li and Fleming, 2003; Lonstein and Stern, 1998; Numan y Corodimas, 1985). Nosotros no evaluamos el daño provocado en cada una de estas áreas, sin embargo, las pruebas conductuales realizadas en las ratas hembra antes del apareamiento sugerían que los animales con MK-801 presentaban déficits cognitivos (laberinto de Barnes, IPP). Estos déficits se han asociado con alteraciones en el funcionamiento de áreas como la corteza prefrontal y el hipocampo (Gawel et al., 2018; Antunes et al., 2012; Cohen et al., 2014; Pitts et al., 2018). El daño en estas áreas puede interrumpir las conexiones con las áreas subcorticales antes mencionadas provocando que la ejecución de la conducta materna y la interpretación de los estímulos emitidos por las crías sea deficiente. Se requieren estudios específicos que nos indiquen las áreas relacionadas con la conducta materna afectadas por el antagonismo de los receptores NMDA.

A lo anterior podemos añadir que los cambios en la actividad dopaminérgica, serotoninérgica y glutamatérgica en las áreas encargadas de regular la expresión de la conducta materna pudieron ser los causantes de que las madres con MK-801 mostraran déficits en las conductas activas. Nuestro trabajo debe complementarse con estudios en estas áreas en los que podamos asociar los niveles de estos neurotransmisores con la calidad de los cuidados maternos.

Cuando los comportamientos activos disminuyen su frecuencia la madre despliega comportamientos pasivos que permiten que las crías se alimenten a través de la lactancia. Estos comportamientos pasivos son referidos con el nombre de *crouching* (amamantamiento) y *hover* (postura de amamantamiento de baja intensidad sobre las crías en donde no se observa ventroflexión) (Ferreira et al., 2012).

En el presente trabajo se observa que las madres con MK-801 tuvieron presentaron una mayor latencia para adoptar la postura de “crouching” en todos los días de observación, estos periodos de latencia se incrementaron en el DPP6, y 7. También se encontró que la duración de la posición de crouching en el DPP4, 6 y 7 fue menor en los animales con MK-801 en comparación con las madres control,

En contraste con lo observado en condiciones control, las madres con MK-801 permanecieron más tiempo en la posición de” hover” en el DPP7.

La conducta de *crouching* permite a las madres alimentar a las crías (Stern., 2001). Un dato que apoya la observación de que la posición de amamantamiento (*crouching*) no se ejecutó de manera correcta fue la reducción de peso observada en las crías de madres con MK-801. En el Anexo 1 se muestra una tabla de registro de pesos en la que se observa que las crías de madres con MK-801 no mostraron ganancia de peso a lo largo de los 7 días de observación.

De forma similar a lo observado con las conductas activas esta modificación en la conducta de *hover* y *crouching* puede asociarse a la modificación en el sistema de neurotransmisión serotoninérgico. Al igual que con las conductas activas, se ha observado que agonistas de receptores serotoninérgicos reducen la expresión de conductas pasivas como el *crouching* (Li et al., 2015; Sturtz et al., 2008; Olazabal et al., 2004; Gao et

al., 2019; Stern et al., 2001). Como se estableció anteriormente el MK-801 se ha asociado con la alteración en los niveles serotonina por lo que los cambios en este sistema de neurotransmisión pudieron provocar que estas conductas pasivas no se expresaran con la misma intensidad observada en condiciones control. Esta afirmación se tiene que confirmar en estudios futuros en donde se midan las concentraciones de este neurotransmisor después de las observaciones de la conducta materna.

La modificación en la expresión de la conducta de *crouching* y el aumento en la duración de la conducta de *hover* puede relacionarse con el daño provocado en los mecanismos neurales que regulan estas conductas. Se ha descrito que el despliegue adecuado de estas conductas requiere de la adecuada actividad del núcleo accumbens, el pálido ventral y MPOA (Numan et al., 2004; Lee et al., 1999; Champagne et al., 2004). Los efectos del MK-801 pueden ser la causa de que estas áreas no funcionen correctamente. Se ha descrito que la administración de MK-801 aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y, en consecuencia, aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Mathé et al., 1999; Murase et al., 1993; Yan et al., 1997). Esta desregulación en los niveles de dopamina se ha asociado con un cuidado materno negligente y de baja calidad (Gammie et al., 2008). Además, se ha descrito que el antagonismo de los receptores NMDA en el MPOA puede interrumpir la expresión de la conducta materna (Okino et al., 2020). Los efectos de la administración neonatal de MK-801 podrían estar alterando los mecanismos neurales responsables de que la conducta de *crouching* y *hover* se expresen de manera adecuada. Esta afirmación debe comprobarse con el estudio de la actividad en estas áreas en animales con MK-801.

También se debe tener presente que las pruebas conductuales realizadas en las madres con MK-801 sugerían la presencia de deficiencias cognitivas. Se ha descrito que las madres sanas sufren cambios adaptativos que les permiten tener mayor flexibilidad cognitiva en el periodo postparto (aumento de la densidad dendrítica, y neurogénesis en el hipocampo) (Fleming et al., 1994; Leuner y Gould, 2010; Guterman et al., 2019). Estos cambios les permiten responder de manera afectiva a las necesidades de las crías y a las señales y estímulos emitidas por éstas. Las deficiencias cognitivas, evidenciadas en las madres con MK-801 a través de las pruebas conductuales, podrían estar impidiendo que las madres interpreten los estímulos y señales enviados por las crías y respondan de manera incompleta a las necesidades de éstas.

Finalmente, para tener una visión más clara de los efectos del modelo animal de esquizofrenia sobre la conducta materna se evaluaron las conductas atípicas presentes en las madres con administración neonatal de MK-801.

### **9.2.2 La administración neonatal de MK-801 provoca la aparición de conductas atípicas**

El registro de las conductas materna mostró que los animales con MK-801 presentaron conductas no maternas tales como el autoacicalamiento, excavación, inmovilidad (reposo lejos de las crías), hiperactividad (las madres se movían de un lado a otro de la jaula de observación).

Nuestros resultados muestran que las conductas no maternas (inmovilidad, acicalamiento, excavación) se presentaron por periodos de tiempo grandes lo que nos sugiere que las madres con MK-801 tuvieron una ejecución de la conducta materna de baja calidad.

Además de las conductas no maternas mencionadas anteriormente, las madres con MK-801 realizaron el acarreo de las crías de forma atípica. En todos los días de observación se registró el acarreo atípico, el re-acarreo de las crías y el acarreo fuera de nido en las madres con MK-801. En madres sanas el acarreo atípico puede presentarse tras los primeros contactos con las crías en los que la madre está en el proceso de aprendizaje, en los primeros tres días este comportamiento se perfecciona y a partir del DPP4 el acarreo se vuelve más eficiente, ya que la madre puede realizar el acarreo más rápidamente (Li, 2020), sin embargo, en las ratas con MK-801 este comportamiento se repitió en los DPP6 y 7 en los que el constante contacto con las crías les debió haber permitido aprender el procedimiento adecuado para realizar el acarreo sin lastimar a las crías (evitar que las crías emitan vocalizaciones asociadas a dolor por sujetarlas de forma incorrecta).

El acarreo se ha relacionado con el funcionamiento de la corteza prefrontal. En estudios donde se lesiona la corteza prefrontal se ha observado que el acarreo de las crías se realiza de forma incompleta e incorrecta (Afonso et al., 2007; Febo and Ferris, 2007; Febo et al., 2010). Los resultados de las pruebas conductuales (laberinto de Barnes, inhibición por pre-pulso) realizadas antes del apareamiento nos sugieren la presencia de alteraciones cognitivas asociadas al funcionamiento de la corteza prefrontal y el hipocampo en los animales con MK-801. Los déficits de aprendizaje y procesamiento de la información podrían ser la causa de que las madres desplieguen el acarreo de forma incorrecta y que no logren aprender a realizarlo de forma adecuada.

Las conductas no maternas como el autoacicalamiento, la excavación y atípicas como el re-acarreo de las crías pueden asociarse con la presencia de hiperactividad y compulsividad (actividades repetitivas que no tienen un objetivo). La hiperactividad y compulsividad se han asociado con un exceso de actividad dopaminérgica (Eilam y Szechtman, 2005; Koob, 2019; Escobar et al., 2020), Si tomamos en cuenta que la administración neonatal de MK-801 ha mostrado inducir hiperactividad (aumento de actividad locomotora) y aumento de los niveles de dopamina mesolímbica (Zhao et al., 2013; Lodge and Johnson, 1990; Gallant et al., 2017; Harris et al., 2003) esto podría explicar la presencia de estas conductas atípicas. Esta información debe comprobarse con estudios donde se midan los niveles de dopamina en el área mesolímbica en animales con MK-801.

Los presentes resultados sugieren que el posible daño neuronal en áreas neurales involucradas en la regulación de la conducta materna como el sistema mesolímbico y/o el sistema mesocortical inducido por la administración de MK-801 trajo como consecuencia que las madres no ejecutaran de forma completa y adecuada el comportamiento materno. La

hipótesis planteada se cumplió, ya que se presentaron alteraciones conductuales inducidas por la administración de MK-801 (déficits de memoria espacial, IPP e interacción social) similares a las descritas para machos en estos modelos animales de esquizofrenia y a algunos de los síntomas observados en pacientes con esquizofrenia. En estos últimos se han observado déficits de memoria espacial, aislamiento social y déficits de IPP.

El daño neuronal y/o las alteraciones conductuales resultantes de la administración neonatal de MK – 801 afectaron la expresión de la conducta materna, dando por resultado que los cuidados maternos tuvieran una calidad menor a la observada en animales control.



## 10 Conclusiones

– El tratamiento neonatal con MK-801 y la lesión ventral del hipocampo realizada en una etapa crítica del neurodesarrollo de las ratas hembra (primeros 10 días postnatales) producen alteraciones conductuales observables en la etapa adulta (90 días de edad). Estas alteraciones demuestran daño en el procesamiento sensorial y cognitivo.

– El tratamiento neonatal con MK-801 induce alteraciones mayores en las hembras sometidas a las pruebas conductuales a los 90 días posnatales en comparación con la lesión neonatal de hipocampo ventral.

– La administración neonatal de MK-801 provoca disminución en la calidad de la conducta materna, así como el despliegue de conductas atípicas y conductas no maternas que no están dirigidas al cuidado y protección de las crías.

## 11 Perspectivas

- Identificar las alteraciones en áreas cerebrales que forman parte del circuito materno inducidas por la administración neonatal de MK-801.
- Utilizar la administración neonatal subcrónica de MK-801 para representar alteraciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.
- Estudiar las alteraciones en diversos sistemas de neurotransmisión (dopamina, serotonina, oxitocina) asociados con la expresión de la conducta materna que pueden estar modificados a causa de la administración neonatal de MK-801.
- Realizar estudios en las crías que determinen los efectos neuronales y conductuales provocados por las deficiencias en el cuidado materno inducidas por las conductas tipo esquizofrenia.

## 12 REFERENCIAS

Aasen, I., Kolli, L., Kumari, V. (2005). Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: Implications for pharmacological and treatment studies. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 39-45.

Abel, K., Drake, R., Goldstein J. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International review of psychiatry*. 22, pp.417-428.

Afonso, V.M, Sison, M., Lovic, V., Fleming, A.S. (2007). Medial prefrontal cortex lesions in the female rat affect sexual and maternal behavior and their sequential organization. *Behavioral Neuroscience*, Jun;121(3):515-26.

Akama, K., McEwen, B. (2003). Estrogen stimulates postsynaptic density-95 rapid protein synthesis via the Akt/protein kinase B pathway. *Journal of Neuroscience*, 23,2333–2339.

Akkerman, S., Blokland, A., Reneerkens, O., van Goethem, N., Bollen. (2012) Object recognition testing: Methodological considerations on exploration and discrimination measures. *Behavioural Brain Research*, 232, 335–347.

Allen, P., Ison, J. (2008). Pre- but not post-menopausal female CBA/CAJ mice show less prepulse inhibition than male mice of the same age. *Behavioural Brain Research*, 185,76-81.

Amantea D., Russo R., Bagetta G., Corasaniti M. T. (2005). From clinical evidence to molecular mechanisms underlying neuroprotection afforded by estrogens. *Pharmacological Research*. 52, 119–132.

Andiné, P., Widermark, N., Axelsson R., Nyberg G., Olofsson U., Mårtensson E., Sandberg. M. (1999). Characterization of MK-801-induced behavior as a putative rat model of psychosis. 29, 1393-408.

Andreasen, N., Flaum, M., Swayze, V., Tyrrell, G., Arndt, S. (1990). Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Archives of General Psychiatry*.47.

Antunes, M., Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, 13, 93–110.

Arimatsu, Y., Hatanaka, H. (1986). Estrogen treatment enhances survival of cultured fetal rat amygdala neurons in a defined medium. *Brain Research*, 391,151-9.

Audesirk, T., Cabell, L., Kern, M., Audesirk, G. (2003). beta-estradiol influences differentiation of hippocampal neurons in vitro through an estrogen receptor-mediated process. *Neuroscience*, 121:927–34.

Baier, P., Blume, A., Koch, J., Marx, A. (2009). Early postnatal depletion of NMDA receptor development affects behaviour and NMDA receptor expression until later adulthood in rats-A possible model for schizophrenia, 205, 96-101.

Barnes CA. (1979). Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 93, 74–104.

Barrett, J., Fleming, A. (2010). Annual Research Review: All mothers are not created equal: neural and psychobiological perspectives on mothering and the importance of individual differences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.

Bauer,J.H. (1983). Effects of maternal state on the responsiveness to nest odors of hooded rats. *Physiology and Behavior*, 30:229–32.

Becker, A., Grecksch, G., Bernstein, H., Hollt, V., Bogerts, B. (1999). Social behaviour in rats lesioned with ibotenic acid in the hippocampus: quantitative and qualitative analysis. *Psychopharmacology*,144, 333–8.

Beneyto M., Lewis, D. (2011). Insights into the neurodevelopmental origin of schizophrenia from postmortem studies of prefrontal cortical circuitry. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(3): 295–304.

Beninger RJ, Jhamandas A, Aujla H, Xue L, Dagnone RV, Boegman RJ, Jhamandas K. (2002). Neonatal exposure to the glutamate receptor antagonist MK-801: effects on locomotor activity and pre-pulse inhibition before and after sexual maturity in rats. *Neurotoxicity Research*, 4(5-6):477-488.

Bernstein, H., Grecksch, G., Becker, A., Höllt, V., Bogerts, B. (1999). Cellular changes in rat brain areas associated with neonatal hippocampal damage. *Clinical neuroscience*, Volume 10, p 2307-2311.

Bonni, A., Brunet, A., West, A.E., Datta, S.R., Takasu, M.A., Greenberg, M.E. (1999). Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science*, 286, 1358– 1362.

Bosanac, P., Buist, A., Burrows, G. (2003). Motherhood and schizophrenic illnesses: a review of the literature. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37, pp.24–30.

Brady, A., McCallum, S., Glick, S., O'Donnell, P. (2008). Enhanced methamphetamine self-administration in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 200, pp.205-15.

Brady, A., Saul, R., Wiest, K. (2010). Selective deficits in spatial working memory in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 59, pp.605–611.

Braff, D. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 19, 233–259.

Braff, D.,1, Geyer, M., Swerdlow, N. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156, 234-58.

Brann, D., Dhandapani, K., Wakade, C., Mahesh, V., Khan, M. (2007). Neurotrophic and Neuroprotective Actions of Estrogen: Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Steroids*, 72, 381–405.

Brazelton T., Cramer BG. (1990). *The earliest relationship: parents, infants, and the drama of early attachment*. Reading: Addison-Wesley.

Brebion, G., Villalta-Gil, V., Autonell, J. (2013). Cognitive correlates of verbal memory and verbal fluency in schizophrenia, and differential effects of various clinical symptoms between male and female patients. *Schizophrenia Research*, 147, pp. 81- 85.

Bridges, R. (1996). Biochemical Basis of Parental Behavior in the Rat. *Advances in the Study of Behavior*, Volume 25, Pages 215-242.

Brinton, R. (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30, 12–222.

Brinton, R., Tran, J., Proffitt, P., Montoya, M. (1996). 17  $\beta$ -Estradiol Enhances the Outgrowth and Survival of Neocortical Neurons in Culture. *Neurochemical Research*, Volume 22, pages1339–1351.

Bromberg-Martin, E., Matsumoto, M., Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 68, pp. 815–34.

Brouette-lahlou, I., Amouroux, R., Chastrette, F., Cosnier, J., Stoffelsma, J., Vernet-maury, E. (1991). Dodecyl propionate, attractant from rat pup preputial gland: Characterization and identification. *Journal of Chemical Ecology*, volume 17, pages1343–1354.

Brown, A. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 93(1), pp.23-58

Bueno A., De Olmos, S., Heimer, L., De Olmos, J. (2003). NMDA-Antagonist MK-801-induced neuronal degeneration in Wistar rat brain detected by the Amino-Cupric-Silver method. *Experimental and Toxicologic Pathology*, Volume 54, Issue 4, Pages 319-334.

Chakos, H., Schobel, A., Gu, H., Gerig, G., Bradford, D., Charles, C. (2005). Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Britain Journal of Psychiatry*. 186, pp.26–31

Chambers, A., Moore, J., McEvoy, J, Levin, E. (1996). Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 15, pp.587–94.

Champagne FA, Chretien P, Stevenson CW, Zhang TY, Gratton A, Meaney MJ. (2004) Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat. *Journal of Neuroscience*, 24(17):4113–23.

Champagne, F., Chretien, P., Stevenson, C., Zhang, T., Gratton, A., Meaney, M.J. (2004). Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat. *Journal of Neuroscience*, 24, pp. 4113–4123.

Chen W, Zhang Q, Su W, Zhang H, Yang Y, Qiao J, Sui N, Li M. (2014). Effects of 5-hydroxytryptamine 2C receptor agonist MK212 and 2A receptor antagonist MDL100907 on maternal behavior in postpartum female rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 117, 25–33.

Cohen JR, Gallen CL, Jacobs EG, Lee TG, D'Esposito M. (2014). Quantifying the reconfiguration of intrinsic networks during working memory. *PLoS One*, Sep 5;9.

Coleman LG, Jr, Jarskog LF, Moy SS, Crews FT. (2009). Deficits in adult prefrontal cortex neurons and behavior following early post-natal NMDA antagonist treatment. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 93:322–330.

Connell B., Crosby, K., Richard, M.J., Mayne, M. (2007). Estrogen-mediated neuroprotection in the cortex may require NMDA receptor activation. *Neuroscience* 146(1):160-9.

Coyle, J., Tsai, G., Goff, D. (2003). Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, pp. 318–327.

Cramer, B., Stern, D. (1988). Evaluation of Changes in Mother-Infant Brief Psychotherapy: A single case study. *Infant Mental Health journal*, 9, 20-45.

Cui, X., Lefevre, E., Turner, K., Coelho, C. (2014). MK-801-induced behavioural sensitisation alters dopamine release and turnover in rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 232(3).

Dargham A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *The international journal of neuropsychopharmacology*. (Suppl 1), pp. 1–5.

Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L., Weiss, R., Cooper, T., Mann, J., Van Heertum, R., Gorman, J., Laruelle M. (2000). Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science*, 97, pp. 8104–8109.

- Duarte-Guterman, P., Leuner, B., Galea, L. (2019). The long and short term effects of motherhood on the brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 53.
- Dwork, A. (1997). Postmortem studies of the hippocampal formation in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23(3):385-402.
- Dzietko, M., Felderhoff-Mueser, U., Sifringer, M., Krutz, B. (2004). Erythropoietin protects the developing brain against N-methyl-D-aspartate receptor antagonist neurotoxicity. *Neurobiology of Disease*, 15(2), 177-87
- Eilam, D., and Szechtman, H. (2005). Psychostimulant-induced behavior as an animal model of obsessive-compulsive disorder: an ethological approach to the form of compulsive rituals. *CNS Spectrums*, 10, 191–202.
- Ellenbroek, A. (2010). Animal models of schizophrenia. *Encyclopedia of psychopharmacology*, pp.1181-1185.
- Ennaceur, A, Delacour, J. (1988) A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. *Behavioural Brain Research*. 31, pp.47–59
- Escobar, A., Casanova, J. P., Andrés, M. E., & Fuentealba, J. A. (2020). Crosstalk Between Kappa Opioid and Dopamine Systems in Compulsive Behaviors. *Frontiers in pharmacology*, 11, 57.
- Facchinetti F, Ciani E, Dall’Olio R, Virgili M, Contestabile A, Fonnum F. (1993). Structural, neurochemical and behavioural consequences of neonatal blockade of NMDA receptor through chronic treatment with CGP 39551 or MK-801. *Developmental Brain Research*, 74:219–24.
- Febo M, Felix-Ortiz AC, Johnson TR. (2010). Inactivation or inhibition of neuronal activity in the medial prefrontal cortex largely reduces pup retrieval and grouping in maternal rats. *Brain Research*, 1325:77–88.
- Febo M, Ferris CF. (2007). Development of cocaine sensitization before pregnancy affects subsequent maternal retrieval of pups and prefrontal cortical activity during nursing. *Neuroscience*
- Feifel, D., Shilling, P., MacDonald, K. (2016). A Review of Oxytocin’s Effects on the Positive, Negative, and Cognitive Domains of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 79, 222-233.
- Ferreira, A., Agrati, D., Uriarte, N., Pereira, María José Zuluaga, M.J. (2012). *Behavioral Animal Models*, 73-88.
- File S, Hyde J.R. (1978). Can social be used to interaction measure anxiety? *The British Journal of Pharmacology*. 62, pp. 19-24.



File, E. (1988). How good is social interaction as a test of anxiety? Selected Models of Anxiety, Depression and Psychosis, Karger, Basel, pp. 151–166.

Fleming A., Corter, C., Stallings, J., Steiner, M. (2002). Testosterone and prolactin are associated with emotional responses to infant cries in new fathers. *Hormones and Behavior*, 42, 399-413.

Fleming A.S., Cheung U.S., Myhal N., Kessler Z. (1989) Effects of maternal hormones on "timidity" and attraction to pup-related odors in females. *Physiology & Behavior*, 46:449-453

Fleming, A., O'Day, D., Kraemer, G. (1999) Neurobiology of mother–infant interactions: Experience and central nervous system plasticity across development and generations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, pp.673–685.

Fleming, A., Rosenblatt, J. (1974). Olfactory regulation of maternal behavior in rats. I. Effects of olfactory bulb removal in experienced and inexperienced lactating and cycling females. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86, pp.221–232.

Fleming, A., Suh, E., Korsmit, M., Rusak, B. (1994) Activation of Fos-like immunoreactivity in the medial preoptic area and limbic structures by maternal and social interactions in rats. *Behavioral Neuroscience*, 108, pp.724–734.

Fleming, A., Vaccarino, F., Luebke, C. (1980). Amygdaloid inhibition of maternal behavior in the nulliparous female rat. *Physiology and Behavior*, 25, pp.731–743.

Flores, G., Alquicera, G., Silva-Gómez, A.B., Zaldivar, G., Stewart, J., Quirionc, R., Srivastava, L. (2005). Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Neuroscience*, Volume 133, Issue 2, 2005, Pages 463-470.

Flores-Barrera E, Thomases DR, Tseng KY. (2020). MK-801 Exposure during Adolescence Elicits Enduring Disruption of Prefrontal E-I Balance and Its Control of Fear Extinction Behavior. *Journal of Neuroscience*, 17;40(25):4881-4887.

Floresco, S., West, A., Ash, B., Moore, H., Grace, A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature neuroscience*, 6, pp. 968–973.

Frye, C., Duffy, C., Walf, A. (2007). Estrogens and progestins enhance spatial learning of intact and ovariectomized rats in the object placement task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88, 208–216.

Fusar-Poli P., Howes O., Valmaggia L., McGuire P. (2008). “Truman” signs and vulnerability to psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, pp.193:168.

Fuster, M. (2001). The prefrontal cortex – an update: time is off essence. *Neuro*, 30, pp.319-333.

Gallant S, Welch L, Martone P, Shalev U. (2017). Effects of chronic prenatal MK-801 treatment on object recognition, cognitive flexibility, and drug-induced locomotor activity in juvenile and adult rat offspring. *Behavioural Brain Research*, Jun 15; 328:62-69.

Gammie SC, Edelmann MN, Mandel-Brehm C, D'Anna KL, Auger AP, Stevenson SA. (2008). Altered dopamine signaling in naturally occurring maternal neglect. *PLoS One*, 9;3(4).

Gao J, Wu R, Davis C, Li M. (2018). Activation of 5-HT2A receptor disrupts rat maternal behavior. *Neuropharmacology*, 128, 96–105.

Gao, X., Sakai, K., Roberts, R., Conley, R., Dean, B., Tamminga, C. (2000), Ionotropic glutamate receptors and expression of *N*-methyl- D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 157, pp. 1141–1149

Gawel, K., Gibula, E., Marszalek-Grabska, M., Filarowska, J., & Kotlinska, J. H. (2019). Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents-methodological consideration. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 392(1), 1–18.

Genis, A., López C. (2011). ¿Es posible modelar esquizofrenia en un modelo animal? *El residente*. Vol. VI Número 2-2011, pp. 120-126

Genis-Mendoza A., Beltrán, I., Nicolini, H. (2014). Evaluación conductual del fenotipo «esquizofrenia» en un modelo animal por lesión neonatal del hipocampo ventral en ratas juveniles y adultas. *Gaceta Médica de México*, 150,420-31.

Goldstein, J., Link, B. (1988). Gender and the expression of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 22, pp. 141–155.

Goldstein, J.M., 1988. Gender differences in the course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 145, pp. 684-689.

Goldstein, J.M., 1996. Sex and brain abnormalities in schizophrenia: fact or fiction?. *The Harvard Review of Psychiatry*, 4, pp. 110-115.

González-Mariscal, G., Caba M., Hoffman K.L., Melo A.I. (2017). Parental Behavior. *Hormones, Brain, and Behavior*. pp. 83–116.

González-Mariscal, G., Kinsley, C.H. (2009). From Indifference to Ardor: The Onset, Maintenance, and Meaning of the Maternal Brain. *Hormones, Brain and Behavior*, pp. 109-136.

González-Mariscal, G., Melo, A.I. (2013) Parental behavior. *Neuroscience in the 21st century*, pp 2069–2100.

Gorter J., Brady R. (1994). NMDA receptor responses in adult hippocampal CA1 region after neonatal treatment with MK-801: comparison with NMDA receptor responses in the immature rat. *Brain Research*, 665, 63-68.

Gray, P., Brooks, P. (1984) Effect of lesion location within the medial preoptic-anterior hypothalamic continuum on maternal and male sexual behaviors in female rats. *Behavioral Neuroscience*, 98, pp.703–711.

Gur R.E., Turetsky B.I., Cowell P.E., Finkelman C., Maany V., Grossman R.I., Arnold S.E., Bilker W.B., Gur R.C. (2000). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 57(8):769-75.

Hafner, H., Maurer, K., Löffler, W., Riecher-Rössler, A. (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 162, pp.80-86.

Hammond, R.S, Tull, L.E, Stackman, R.W. (2004). On the delay dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, pp.26–34.

Hammond, R.S., Tull, L.E., Stackman, R.W. (2004). On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*. 82:26–34.

Hansen HH, Briem T, Dzierko M, Sifringer M, Voss A, Rzeski W, Zdzisinska B, Thor F, Heumann R, Stepulak A, Bittigau P, Ikonomidou C. (2004). Mechanisms leading to disseminated apoptosis following NMDA receptor blockade in the developing rat brain. *Neurobiology of Disease*, 16(2):440-53.

Hansen S (1994) Maternal behavior of female rats with 6-OHDA lesions in the ventral striatum: characterization of the pup retrieval deficit. *Physiology & Behavior*, 55: 615-620.

Hansen S, Harthoorn C, Wallin E, Lofberg L, Svensson K (1991) The effects of 6-OHDA-induced dopamine depletions in the ventral or dorsal striatum on maternal and sexual behavior in the female rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 39: 71-77.

Harris L., Sharp T., Gartlon J., Jones D., Harrison P. (2003). Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism. *European Journal of Neuroscience*, 18:1706–10.

Harris, L.W., Sharp, T., Gartlon, J., Jones, D.N., Harrison, P.J. (2003). Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism. *The European Journal of Neuroscience*, 18,1706–1710.

Hernández-Frausto, M., Carolina López-Rubalcava, C., Galván, E. (2019). Progressive Alterations in Synaptic Transmission and Plasticity of Area CA1 Precede the Cognitive Impairment Associated with Neonatal Administration of MK-801. *Neuroscience*, Apr 15;404:205-217.

Hofer, M. (1984). Relationships as regulators: a psychobiologic perspective on bereavement. *Psychosomatic Medicine*, 46, pp.183–197.

Holschbach, A., Vitale, E., Lonstein, J. (2018). Serotonin-specific lesions of the dorsal raphe disrupt maternal aggression and caregiving in postpartum rats. *Behavioural Brain Research*, 348.

Honack, D., Wolfgang L. (1993) Sex differences in NMDA receptor mediated responses in rats. *Brain Research*. 20;620, 167-70.

Hoover, W., Vertes, R. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Structure & Function*, 212(2):149-79.

Howes O., Williams, M., Ibrahim K., Leung G. (2013). Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain*, pp.3242–3251.

Howes, O., Egerton, A., Allan, V. (2009). Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Current Pharmaceutical Design*, pp.2550–2559.

Howes, O., Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35, pp. 549-62.

Howes, O., Montgomery, A., Asselin, M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives Of General Psychiatry*, 66, pp.13–20.

Humphries, C., Mortimer, A., Hirsch, S., de Bellerocche, J. (1996). NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia. *Neuroreport*, 7, pp. 2051–2055.

Ikonomidou, C., Bosch, F., Miksa, M., Bittigau, P., Vockler, J., Dikranian, K., Tenkova, T.I., Stefovskaja, V., Turski, L., Olney, J.W.(1999). Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 283, 70–74.

Ikonomidou, C., Mosinger, J.L, Shahid, K., Labruyere, J., Olney J.W. Sensitivity of the developing rat brain to hypobaric/ischemic damage parallels sensitivity to N-methyl aspartate neurotoxicity. *Journal of Neuroscience*. 9, pp.2809–2818.

Insel, T., Harbaugh, C. (1989). Lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus disrupt the initiation of maternal behavior. *Physiology and Behavior*, 45, pp.1033–1041.

Irlle, E., Lange, C., Ruhleder, M., Exner, C., Siemerikus, J., Weniger, G. (2011). Hippocampal size in women but not men with schizophrenia relates to disorder duration. *Psychiatry research*, 192, pp.133-139.

Ishimaru, M.J., Ikonmidou, C., Tenkova, T.I., Der, T.C., Dikranian, K., Sesma, M.A., Olney, J.W. (1999). Distinguishing excitotoxic from apoptotic

neurodegeneration in the developing rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, 408, 461– 476.

Jarskog LF, Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA. (2005). Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29:846–58.

Javitt, D. (2007). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *International Review of Neurobiology*, 78, pp.69-108.

Javitt, D., Coyle, J. (2004). Decoding Schizophrenia. *Scientific American*, 290(1), pp.48-55.

Javitt, D., Zukin, S. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148, pp.1301-8.

Jirik-Babb P, Manaker S, Tucker AM, Hofer MA. (1984). The role of the accessory and main olfactory systems in maternal behavior of the primiparous rat. *Behavioral and Neural Biology*, 40:170–8.

Kahn, R., Keefe, R. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 10, pp.1107-12.

Kashiwa, A., T. Nishikawa, K., Nishijima, A. K. (1995). Dizocilpine (MK-801) elicits a tetrodotoxin-sensitive increase in extracellular release of dopamine in rat medial prefrontal cortex. *Neurochemistry International*, 26, 269.

Kim J, Frick KM. (2017). Distinct effects of estrogen receptor antagonism on object recognition and spatial memory consolidation in ovariectomized mice. *Psychoneuroendocrinology*, 85:110–114.

Kim J., Kornhuber H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 20(3), pp.379-82.

Kim P., Leckman, J.F., Mayes, L., Newman, M., Feldman, R., Swain, J. (2009). Perceived quality of maternal care in childhood and structure and function of mothers' brain. *Developmental Science*, 13, pp. 662–673.

Kinsley, C., Lambert, K. (2008). Reproduction-Induced Neuroplasticity: Natural Behavioural and Neuronal Alterations Associated with the Production and Care of Offspring. *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 515-25.

Kolonie, J.M., Stern, J.M. (1995). Maternal aggression in rats: effects of olfactory bulbectomy, ZnSO<sub>4</sub> induced anosmia, and vomeronasal organ removal. *Hormones and Behavior*, 29, 492–518.

Koob GF. (2009). Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*, 56:18–31.

Labonté, B., Rodriguez, F., Gobbi, G. (2009). Potentiation of excitatory serotonergic responses by MK-801 in the medial prefrontal cortex. *Archives of Pharmacology*, 380(5):383-97

Le Pen G, Kew J, Alberati D, Borroni E, Heitz MP, Moreau J. (2003). Prepulse inhibition deficits of the startle reflex in neonatal ventral hippocampal-lesioned rats: reversal by glycine and a glycine transporter inhibitor. *Biological Psychiatry*, 54:1162–1170.

Lee A, Li M, Watchus J, Fleming AS. (1999). Neuroanatomical basis of maternal memory in postpartum rats: selective role for the nucleus accumbens. *Behavioral Neuroscience*, 113:523–538.

Lee, A., Clancy, S., Fleming, A. (2000). Mother rats bar-press for pups: effects of lesions of the mpoa and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pup reinforcement. *Behavioural Brain Research*, 108, 215–231.

Leuner, B., Gould, E. (2010). Dendritic Growth in Medial Prefrontal Cortex and Cognitive Flexibility Are Enhanced during the Postpartum Period. *2010The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30, 13499-503.

Levy, F., Keller, M., Poindron, P. (2003). Olfactory regulation of maternal behavior in mammals. *Hormones and Behavior* 46, 284– 302.

Lewis, A., Volk, W., Hashimoto, T. (2004). Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction. *Psychopharmacology*, 174, 143–50.

Lewis, M., Orr, P., Frick, K. (2008). Differential effects of acute progesterone administration on spatial and object memory in middle-aged and aged female C57BL/6 mice. *Hormones and Behavior*, 54, 455–462.

- Li M, Fleming AS. (2003). The nucleus accumbens shell is critical for normal expression of pup-retrieval in postpartum female rats. *Behavioural Brain Research*, 145:99–111.
- Li M. (2020). Psychological and Neurobiological Mechanisms Underlying the Decline of Maternal Behavior, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*
- Li X., Ding X., Wu R., Chen, L., Gao J., Hu G., Li M. (2018). A behavioral mechanistic investigation of the role of 5-HT1A receptors in the mediation of rat maternal behavior. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 169, 16–26.
- Lieberman, JA., Kane, JM., Alvir, J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91, 415–33.
- Lim A., Taylor, D., Malone, D. (2012). Consequences of early life MK-801 administration: Long-term behavioural effects and relevance to schizophrenia research. *Behavioural brain research*, 227, 276-86
- Lipska, B., Jaskiw, G., Weinberger, D. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9, pp.67–75.
- Lipska, B., Weinberger, DR. (1994). Subchronic treatment with haloperidol and clozapine in rats with neonatal excitotoxic hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology*. 10, pp.199–205.
- Liu, D., Diorio, J., Day, J., Francis, D., Meaney, M. (2000). Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nature Neuroscience*, 3, 799-806.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P., Meaney, M. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 12; 1659-62.
- Lodge, D., K.M. Johnson (1990). Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*, 11, 81.
- Lonstein, J. (2007). Regulation of anxiety during the postpartum period. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 28, 115-41.



Lonstein, J. S., & Stern, J. M. (1998). Site and behavioral specificity of periaqueductal gray lesions on postpartum sexual, maternal, and aggressive behaviors in rats. *Brain Research*, 804, 21–35.

Lopez-Gil X., Artigas, F., Albert Adell, A. (2009). Role of different monoamine receptors controlling MK-801-induced release of serotonin and glutamate in the medial prefrontal cortex: relevance for antipsychotic action. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 487–499.

Luine, V., Richards, S., Wu, V., Beck, K. (1997). Estradiol enhances learning and memory in a spatial memory task and effects levels of hormones. *American Journal of Psychiatry* 154,1641–1647.

Lupien, S., Parent, S., Evans, A., Tremblay, R., Zelazo, P., Corbo, V., Pruessner, J., Séguin J. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 23, 14324-9

Lyll A., Swanson J., Liu C., Blumenthal T., Turner C. (2009). Neonatal exposure to MK801 promotes prepulse-induced delay in startle response time in adult rats. *Experimental Brain Research*, 197:215–22.

Maestripieri, D., Megna, N., Jovanovic, T. (2000). Adoption and maltreatment of foster infants by rhesus macaque abusive mothers. *Developmental Science*, 3, 287–293.

Mahe, V., Dumaine A. (2001). Oestrogen withdrawal associated psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, pp. 323–331.

Martin J Schmidt, M., Mirnics K. (2015). Neurodevelopment, GABA System Dysfunction, and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40(1): 190–206.

Mathé JM, Nomikos GG, Blakeman KH, Svensson TH (1999). Differential actions of dizocilpine (MK-801) on the mesolimbic and mesocortical dopamine systems: role of neuronal activity. *Neuropharmacology*, 38: 121–128.

Mathé, J.M., Nomikos, G., Hildebrand, B.E., Hertel, P., Svensson, T. (1996). Prazosin inhibits MK-801-induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology*, 309, 1-11.

Mathe, J.M., Schilstro B., Nomikos, G.G., Svensson, T.H. (1998). Non-NMDA receptors in the ventral tegmental area mediate systemic dizocilpine (MK-801) induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience Research*, 51, 583–592.

Matthyse, S. (1974). *Journal of Psychiatry Research*, 11, pp. 107-113.

Mattson, B., Morrell, J. (2005). Preference for cocaine- versus pup-associated cues differentially activates neurons expressing either Fos or cocaine- and amphetamine-regulated transcript in lactating, maternal rodents. *Neuroscience*, 135, pp.315–328.

McEwen B. S., Milner T. A. (2017). Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *Journal of Neuroscience Research*, 95, 24–39.

McEwen BS, Gould E, Orchinik M, Weiland NG, Woolley CS. (1995). Oestrogens and the structural and functional plasticity of neurons: implications for memory, ageing and neurodegenerative processes. *Ciba Foundation symposium*, 191:52-66; discussion 66-73.

McGonigle, P., Ruggeri, B. (2014). Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochemical pharmacology*, 87, 162-171.

Mclay, R., Freeman, S., Zadina J. (1998). Chronic corticosterone: Impairs Memory Performance in the Barnes Maze. *Physiology & Behavior*. 63, 933-937.

Mehta, S., Hunter, D., Mugusi, F., Spiegelman, D., Manji, K., Giovannucci, E., Hertzmark, E., Msamanga, G., Fawzi, W. (2009). Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *Journal of Infectious Diseases*, 200, 1022-30.

Melo, A. (2015). Role of sensory, social, and hormonal signals from the mother on the development of offspring. *Perinatal programming of neurodevelopment*, pp 219–248.

Melo, A., Lovic V., Gonzalez A., Madden M., Sinopoli, K., Fleming A. (2006). Maternal and littermate deprivation disrupts maternal behavior and social learning of food preference in adulthood: tactile stimulation, nestodor, and social rearing prevent these effects. *Developmental Psychology*, 48, 209–219.

Melo, A., Pérez-Ledezma, M., Clapp, C., Arnold, E. (2009). Effects of prolactin deficiency during the early postnatal period on the development of maternal behavior in female rats: Mother's milk makes the difference. *Hormones and Behavior*, 56, 281-291.

Meyer U., Feldon, J. (2010). Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Progress in neurobiology*. 90, pp.285-326.

Miceli, M., Fleming, A., Malsbury ,C. (1983) Disruption of maternal behaviour in virgin and postparturient rats following sagittal plane knife cuts in the preoptic area–hypothalamus. *Behavioural Brain Research*, 9, pp. 337–360.

Miller, J., Finnerty, M. (1996). Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatric Services*, 47, 502-6.

Moghaddam, B., Javitt D. (2012). From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37, pp.4-15.

Moldin, S.O. (2000). Gender and schizophrenia: An overview. *Gender and its effects on psychopathology*, pp.169-186.

Morgan C., Curran HV. (2006). Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology*,188, pp. 408-24.

Morgan, H., Watchus, J., Milgram, N., Fleming, A. (1999) The long-lasting effects of electrical stimulation of the medial preoptic area and medial amygdala on maternal behavior in female rats. *Behavioural Brain Research*,99, 61–73.

Morgan, V., Castle, D., Jablensky, A. (2008). Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 42, 74-82.

Murase, S., Mathé, J.M., Grenhoff, J. (1993). Effects of dizocilpine (MK-801) on rat midbrain dopamine cell activity: differential actions on firing pattern related to anatomical localization. *Journal Neural Transmission*, 91, 13–25 (1993).

Nelson, J., O'Brien, M., Calkins, S., Leerkes, E. (2012). Maternal Expressive Style and Children's Emotional Development. *Infant and Child Development*, 21, 267-286.

Nicolson, P., Wilson, R. (2004). Is Domestic Violence a Gender Issue? Views from a British City. *Journal of Community & Applied Social Psychology*, 14, 266–283.

Nilsen, J., Brinton, R.D. (2004). Mitochondria as therapeutic targets of estrogen action in the central nervous system. *Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders*, 3, 297–313.

Numan, M. (2007). Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Developmental Psychobiology*, 49, pp.12–21.

Numan, M., Corodimas, K. (1985) The effects of paraventricular hypothalamic lesions on maternal behavior in rats. *Physiology and Behavior*, 35, pp.417–425.

Numan, M., Fleming, A., Levy, F. (2006) The physiology of reproduction: Maternal behavior. *Physiology of Reproduction*, 3rd edn., vol. 2, ch. 35, pp. 1921–1923.

Numan, M., Insel. (2003). *The Neurobiology of Parental Behavior*. Editorial Springer, primera Edición.

Numan, M., Numan, M., English, J. (1993). Excitotoxic amino acid injections into the medial amygdala facilitate maternal behavior in virgin female rats. *Hormones and Behavior*, 27, pp.56–81.

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

Okino E, Morita S, Hoshikawa Y, Tsukahara S. (2020). The glutamatergic system in the preoptic area is involved in the retention of maternal behavior in maternally experienced female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 120:104792.

Olazabal, D., Abercrombie, E., Rosenblatt, J., Morrell, J.I. (2004). The content of dopamine, serotonin, and their metabolites in the neural circuit that

mediates maternal behavior in juvenile and adult rats. *Brain Research Bulletin*, 63, 259–268.

Olney, J.W., Farber, N.B (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia, *Journal of Psychiatric Research*. 33, pp. 523-33.

Pascual, R., Figueroa, H. (1996). Effects of preweaning sensorimotor stimulation on behavioral and neuronal development in motor and visual cortex of the rat. *Biology of the Neonate*, 69, 399-404.

Paus, T., Otaky, N., Caramanos, Z. (1996). In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *The Journal of comparative neurology*, 376, pp. 664-673

Pitts M. W. (2018). Barnes Maze Procedure for Spatial Learning and Memory in Mice. *Bio-protocol*, 8(5).

Rasia Filho, A., Fabian, C., Rigoti, K., Achaval, M. (2004). Influence of sex, estrous cycle and motherhood on dendritic spine density in the rat medial amygdala revealed by the Golgi method. *Neuroscience*, 126, 839-47.

Riccio, A., Ahn, S., Davenport, C.M., Blendy, J.A., Ginty, D.D. (1999). Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science*, 286, 2358–2361.

Rice, D., Barone, S. (2000). Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models. *Environmental Health Perspectives* 108, 511-33.

Ripke, S. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nature*. 511(7510),421- 7.

Rogóż, S., Wąsik, A., Lorenc-Koci, E. (2018). Combined treatment with aripiprazole and antidepressants reversed some MK-801-induced schizophrenia-like symptoms in mice *Pharmacological Reports*, volume 70, 623–630.

Rosenblatt, J. S. (1969). The development of maternal responsiveness in the rat. *American Journal of Orthopsychiatry*, 39(1), 36–56.

Rosenblatt, J.S. (1969). The development of maternal responsiveness in the rat. *American Journal of Orthopsychiatry*, 39, pp. 36–56.

Rosenfeld C., Ferguson S. (2014). *The Journal of Visualized Experiments*. Barnes Maze Testing Strategies with Small and Large Rodent Models, 84, pp.51194.

Rosenfeld, C., Ferguson, S. (2014). Barnes maze testing strategies with small and large rodent models. *Neurobiology of Learning and Memory*, 26, 51194.

Rung, J., Carlsson, A., Markinhuhta K., Carlsson, M. (2005). (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; A model for negative symptoms of schizophrenia. *Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 827

Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*, 2, 141.

Sams-Dodd, F., Lipska, BK., Weinberger, DR. (1997). Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology*, 132, pp. 303–10.

Sato, T., Tanaka, K., Ohnishi, Y., Teramoto, T., Irifune, M., Nishikawa, T. (2004). Effects of estradiol and progesterone on radial maze performance in middle-aged female rats fed a low-calcium diet. *Behavioural Brain Research*, 150, 33–42.

Sawada, H., Ibi, M., Kihara, T., Urushitani, M., Akaike, A., Shimohama, S. (1998). Estrogen protects mesencephalic dopaminergic neurons from oxidative stress-induced neuronal death. *Journal of Neuroscience Research*, 54,709–719.

Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., and Falkai, P. (2014). The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers of Neuroscience*,8,19.

Schultz, S., North, S., Shields, CG. (2007). Schizophrenia: a review. *American Family Physician*,15, pp. 1821-9.

Schultz, W. (1998). The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Advances in Pharmacology*, pp. 686–690.

Scott, L., Kruse, M., Forssberg, H., Brismar, H., Greengard, P., Aperia A. (2002). Selective up-regulation of dopamine D1 receptors in dendritic spines by NMDA receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (3) 1661-1664.

Searles, S., Makarewicz, J., Dumas A. (2017). The role of estradiol in schizophrenia diagnosis and symptoms in postmenopausal women. *Schizophrenia Research*, 196, pp. 35-38

Seeman, P., Chau-Wong, M., Tedesco, J., Wong, K. (1976). Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72, pp.4376–80

Seifer, R., Dickstein, S. (1993). Parental mental illness and infant development. *Handbook of infant mental health*.

Silva-Gomez, A., Rojas, D., Juarez I., Gonzalo Flores. (2003). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Research*, 983, 128–136.

Simpson, E., Kellendonk C., Kandel E. (2010). A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*, 65, pp. 585–96.

Singer, C.A., Figueroa-Masot, X.A., Batchelor, R.H., Dorsa, D.M. (1999). The mitogen-activated protein kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 19:2455–2463.

Singer, C.A., Rogers, K.L., Strickland, T.M., Dorsa, D.M. (1996). Estrogen protects primary cortical neurons from glutamate toxicity. *Neuroscience Letters*, 212:13–16.

Snellen, M., Mack K., Trauer, T. (1999). Schizophrenia, mental state and mother–infant interaction: examining the relationship. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33, pp. 902–911.

Song, X., Jensen, M., Jogini, V., Stein, R., Lee, C., Mchaourab, H., Shaw, D., Gouaux, E. (2018). Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine. *Nature*, Apr; 556(7702): 515–519.

Stein, A., Gath, D., Bucher, J. (1991). The relationship between postnatal depression and mother child interaction. *British Journal of Psychiatry*, 158, pp. 46–52.

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

Stern, J. M., and Lonstein, J. S. (1996). Nursing behavior is impaired in small nestboxes and with hyperthermic pups. *Developmental Psychobiology*, 29, 101–122.

Stern, J.M., Lonstein, J. (2001). Neural mediation of nursing and related maternal behaviors. *Progress in Brain Research*, Volume 133, Pages 263-278.

Stone, J., Morrison, PD., Pilowsky, S. (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *The Journal of Psychopharmacology*, 21, pp. 440-52.

Strauss G, Horan W, Kirkpatrick B. (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of Psychiatry Research*

Strous R, Alvir J, Robinson D, Gal G, Sheitman B, Chakos M. (2004). Premorbid functioning in schizophrenia: relation to baseline symptoms, treatment response, and medication side effects. *Schizophrenia Bulletin*, 30:265–78.

Stürtz, N., Deis, R., Jahn, G., Duffard, R., Duffard, E. (2008). Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat maternal behavior. *Toxicology*, Volume 247, Pages 73-79.

Sutcliffe, J., Marshall, K., Neill, J. (2007). Influence of gender on working and spatial memory in the novel object recognition task in the rat. *Behavioural Brain Research*, 177, 117–125.



Swerdlow, N., Braff, D., Geyer, M. (2000) Animal models of deficient sensorimotor gating: What we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behavioural Pharmacology*, 11, 185–204

Swerdlow, R., Geyer, A., Braff, L. (1988). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, 156, 194-215.

Swerdlow, R., Hartman, P., Auerbach, P. (1997). Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: Implications for neuropsychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 41, 452–460.

T.I., Olney, J.W., Fix, A.S. (1998). Disseminated corticolimbic neuronal degeneration induced in rat brain by MK-801: potential relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 5, 305–322

Tamminga, C. (1997). Gender and schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 15, pp. 33-37.

Tandon R., Gaebel W., Barch DM., Bustillo J., Gur RE., Heckers S., Malaspina D., Owen MJ., Schultz S., Tsuang M., Van Os J., Carpenter W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150, pp. 3-10.

Tendilla-Beltrán H, Antonio Vazquez-Roque R, Judith Vázquez-Hernández A, Garcés-Ramírez L, Flores G. (2019). Exploring the dendritic spine pathology in a schizophrenia-related neurodevelopmental animal model. *Neuroscience*, 396:36–45

Terlecki, M., Sainsbury, R. (1978). Effects of fimbria lesions on maternal behavior in the rat. *Physiology and Behavior*, 21: pp. 89–97

Traynelis, S., Wollmuth L., Mcbain, C., Menniti F., Vance K., Ogden K., Hansen K., Yuan, H., Myers S., Dingledine R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*, 62: 405-496.

Tsai, G., Coyle, J. (2002). Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *The Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 42, pp.165-79

Tseng KY, Chambers RA, Lipska BK. (2009). The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 204:295–305.

Tseng, K., Lewis, B., Lipska, B., O'Donnell, P. (2007). Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine-glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 62, pp. 730–8.

Tseng, K., O'Donnell, P. (2007). Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. *Cerebral Cortex*, 17, pp.1235–40

Tseng, Y., Lewis, L., Lipska, K., O'Donnell P. (2007). Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine-glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62, 730–8.

Tseng, Y., Mallet, N., Toreson, L., Le Moine, C., Gonon, F., O'Donnell P. (2006). Excitatory response of prefrontal cortical fast-spiking interneurons to ventral tegmental area stimulation in vivo. *Synapse*, 59, 412–7.

Tseng, Y., O'Donnell P. (2007). Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. *Cerebral Cortex*, 17, 1235–40.

Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Funato, H., Hobara, T., Otsuki, K., Yamagata, H., McEwen, B., Watanabe, Y. (2010). Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents. *Journal of Neuroscience*, 10, 15007-18.

Uehara, T., Sumiyoshi, Y., Seo, T., Itoh, H., Matsuoka, T., Suzuki, M., Kurachi, M. (2009). Long-term effects of neonatal MK-801 treatment on prepulse inhibition in young adult rats. *Psychopharmacology*, 206(4),623-30

Ulbrich, M.H., Isacoff, E.Y. (2008). Rules of engagement for NMDA receptor subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105: 14163-14168

Vafaei, B., Seidy, A., (2003). A comparative study on the prevalence of emotional and behavioral symptoms in children and adolescents born to mothers with schizophrenia and other psychotic disorder. *Acta Medical ranica*, 41, pp. 254–259.

Van den Heuvel, M.P., Fornito, A., He, Y., Hulshoff, E., Agosta, F., Comi, G., Rocca M,A.(2013). Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *The Lancet Neurology*, 12, pp.1189-99.

Van, J., Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, pp. 635–645

Veenema, A., Blume, A., Niederle, D., Buwalda, B., Neumann, I. (2006). Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. *European Journal of Neuroscience* 24, 1711-1720.

Vertes, R.P. (2004). Differential projections of the infralimbic and paralimbic cortex in the rat. *Synapse* 51:32–58.

Walf, A., Koonce, C., Manley, K., Frye, C. (2009). Proestrous compared to diestrous wildtype, but not estrogen receptor beta knockout, mice have better performance in the spontaneous alternation and object recognition tasks and reduced anxiety-like behavior in the elevated plus and mirror maze. *Behavioural Brain Research*,196,254–260.

Wang, L., Andersson, S., Warner, M., and Gustafsson, J.-Å. (2003). Estrogen receptor (ER) $\beta$  knockout mice reveal a role for ER $\beta$  in migration of cortical neurons in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 703–708.

Weinberger, D., Aloia, M. S., Goldberg, T., Berman, K.F. (1994). The frontal lobes and schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, pp. 419-427.

Winton-Brown, T., Fusar-Poli, P., Ungless, M., Howes, O. (2014). Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends in Neurosciences*, 37, pp. 85–94.

Wong, E., Nielsen, M. (1989). The N-methyl-D-aspartate receptor channel complex and the  $\sigma$  site have different target sizes. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*, pp. 493-496

Woolley, C., McEwen, B. (1994). Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*, 14(12):7680-7.

Woolley, C.S., McEwen, B. (1992). Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *Journal of Neuroscience*, 12(7):2549-54.

Wozniak, D.F., Dikranian, K., Ishimaru, M., Nardi, A., Corso, T.D., Tenkova, Yan QS, Reith ME, Jobe PC, Dailey JW. (1997). Dizocilpine (MK-801) increases not only dopamine but also serotonin and norepinephrine transmissions in the nucleus accumbens as measured by microdialysis in freely moving rats. *Brain Research*, 8;765(1):149-58.

Yankova, M., Hart, S., Woolley, C. (2001). Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells: A serial electron-microscopic study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 3525-3530.

Yoshida, K., Marks, M., Craggs, M., Smith, B., Kumar, R. (1999). Sensorimotor and cognitive development of infants of mothers with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 175, pp. 380–387.

Young, J., Zhou, X., Geyer, A. (2010). Animal models of schizophrenia. *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment*, pp. 391-433.  
Young, J., Zhou, X., Geyer, M. (2010). Animal models of schizophrenia. *Current Topics of Behavioral Neuroscience*, pp. 391-433.

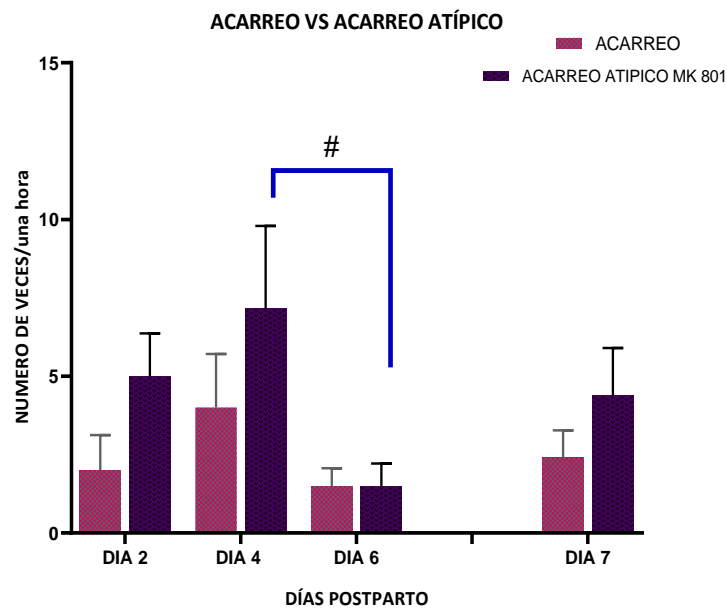
Zhang, L., Van Bree, N., Albalá, M., Verslype, J., Vanderhaeghen, J. (1996). NMDA receptor antagonist MK-801 down-regulates rat striatal proenkephalin and protachykinin mRNAs. *Neurochemistry International*, Volume 28, Pages 189-192.

Zhao C, Li M. (2012). Neuroanatomical substrates of the disruptive effect of olanzapine on rat maternal behavior as revealed by c-Fos immunoreactivity. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 103(2), 174–180.

Zhao YY, Li JT, Wang XD, Li YH, Huang RH, Su YA, Si T. (2013). Neonatal MK-801 treatment differentially alters the effect of adolescent or adult MK-801 challenge on locomotion and PPI in male and female rats. *Journal of Psychopharmacology*, Sep;27(9):845-53.

### 13 Anexos

En el anexo 1 se muestra la gráfica de la frecuencia (número de veces en una hora) en que se presentó el acarreo atípico en animales con MK-801 (0.2 mg/kg). Se puede observar que el acarreo atípico se presentó mayor número de veces en comparación con el acarreo normal.



**Anexo 1.** Gráfica que muestra la frecuencia con que se realizó el acarreo atípico vs acarreo normal en animales administrados con MK-801. En la gráfica se puede observar que los animales con MK-801 realizaron el acarreo de forma errónea en la mayoría de las ocasiones.

En el anexo 2 se indica el peso de las crías durante todos los días de observación con el propósito de verificar que las crías estuvieran ganando peso y asociar esto a la calidad de la alimentación proporcionada por las madres. Se puede observar que las crías de las madres con MK-801 ganaban poco peso algunas murieron por bajo peso e incluso se presentó el canibalismo de las crías.

<b>MK-801</b>	<b>PESO</b>			
	<b>DIA 2</b>	<b>DIA 4</b>	<b>DIA 6</b>	<b>DIA 7</b>
Rata 1 MK 801	48 gramos	48 gramos	58 gramos	6 crías 43 gramos
Rata 4 MK 801	64 gramos	72 gramos	100 gramos	104 gramos
Rata 6 MK 801	54 gramos	70 gramos	89 gramos	88 gramos
Rata 5 MK 801	4 crías 28 gramos	LAS CRIAS FUERON CANIBALIZADAS		
Rata 2 MK 801	2 crías 10 gramos	2 crías 10 gramos	1 cría 5 gramos	Las crías murieron
Rata 7 MK 801	80 gramos	88 gramos	85 gramos	85 gramos
Rata 3 MK 801	3 crías 18 gramos	3 crías 20 gramos	3 crías 24 gramos	3 crías 24 gramos
Rata 9 MK 801	6 crías 38 gramos	6 crías 45 gramos	6 crías 48 gramos	6 crías 54 gramos
Rata 8 MK 801	58 gramos	60 gramos	64 gramos	74 gramos
<b>SALINA</b>	<b>PESO</b>			
	<b>DIA 2</b>	<b>DIA 4</b>	<b>DIA 6</b>	<b>DIA 7</b>
Rata 1 salina	60 gramos	78 gramos	111 gramos	110 gramos
Rata 6 salina	70 gramos	78 gramos	100 gramos	109 gramos
Rata 7 salina	5 crías 42 gramos	5 crías 50 gramos	5 crías 66 gramos	5 crías 68 gramos
Rata 2 salina	79 gramos	96 gramos	116 gramos	127 gramos
Rata 3 salina	70 gramos	83 gramos	94 gramos	107 gramos
Rata 5 salina	4 crías 38 gramos	4 crías 52 gramos	4 crías 68 gramos	4 crías 76 gramos
Rata 4 salina	56 gramos	80 gramos	86 gramos	110 gramos

EL JURADO DESIGNADO POR EL DEPARTAMENTO DE FARMACOBIOLOGÍA SEDE SUR DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL, APRUEBA LA TESIS:

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN NEONATAL DEL ANTAGONISTA NMDA (MK-801) SOBRE LA EXPRESIÓN DE LA CONDUCTA MATERNAL**

QUE PRESENTA LA Q.F.B MÓNICA RAMÍREZ DÍAZ PARA SU EXAMEN FINAL DE MAESTRA EN CIENCIAS EN NEUROFARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA EXPERIMENTAL, EL DÍA 26 DE MARZO DEL 2021



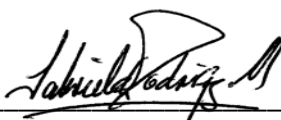
**DRA. CAROLINA LÓPEZ  
RUBALCAVA**

Investigador Cinvestav 3C



**DRA. ERIKA MONSERRAT ESTRADA  
CAMARENA**

Investigador en Ciencias Médicas D  
Laboratorio de Neuropsicofarmacología  
Instituto Nacional de Psiquiatría



**DRA. GABRIELA RODRIGUEZ MANZO**

Investigador Cinvestav 3C



**DR. ANGEL MELO SALAZAR**

Académico Titular "A" Centro de Investigaciones en Reproducción Animal  
CIRA – UATx.

