

Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Núcleos neurales que se activan después de un encuentro agresivo en la hembra del hámster enano (*Phodopus campbelli*)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Héctor Bernardo Reyes Arenas

Directora

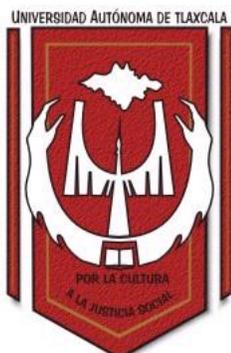
Dra. Juana Alba Luis Díaz

Co-directora

Dra. Leticia Nicolás Toledo

Tlaxcala, Tlax.

Junio 2023



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Núcleos neurales que se activan después de un encuentro agresivo en la hembra del hámster enano (*Phodopus campbelli*)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Héctor Bernardo Reyes Arenas

Directora

Dra. Juana Alba Luis Díaz

Co-directora

Dra. Leticia Nicolás Toledo

Tlaxcala, Tlax.

Junio 2023

Hoja de financiamiento

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Biología de la Reproducción de la Unidad de Morfología y Función de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

El financiamiento para el presente trabajo fue otorgado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (IA205721) y en forma parcial por el Laboratorio de Biología de la Reproducción de la Unidad de Morfología y Función.

No omitiendo mencionar el apoyo de la Maestría en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, que está registrada en el Programa para el Fortalecimiento del Posgrado Nacional. Padrón Nacional del Posgrado, folio (1108159).



**COORDINACIÓN MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA
P R E S E N T E**

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **Héctor Bernardo Reyes Arenas** realiza para la obtención del grado de **Maestro en Ciencias Biológicas**, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es **“Regulación neural de la conducta agresiva en la hembra del hámster enano (*Phodopus campbelli*)”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
TLAXCALA, TLAX., A 24 DE ENERO DEL 2023

DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁZQUEZ

DRA. JUANA ALBA LUIS DÍAZ

DR. ROBERTO MUNGUÍA STEYER

DR. MARTÍN MARTÍNEZ TORRES

DRA. ESTÉLICA CUEVAS ROMERO

NOMBRE DEL TRABAJO

Tesis Maestría Héctor revisión plagio.docx

AUTOR

Héctor Arenas

RECUENTO DE PALABRAS

10999 Words

RECUENTO DE CARACTERES

58313 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

35 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

4.7MB

FECHA DE ENTREGA

Aug 25, 2022 1:44 PM CDT

FECHA DEL INFORME

Aug 25, 2022 1:48 PM CDT**● 5% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 5% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 0% Base de datos de publicaciones
- 1% Base de datos de trabajos entregados

● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de contenido publicado de Crossref
- Material citado
- Material bibliográfico
- Coincidencia baja (menos de 8 palabras)

Resumen

La agresión es una conducta que se presenta en todos los seres vivos y desempeña una función significativa en la supervivencia y distribución de las especies. En los machos, ha sido ampliamente demostrado que la testosterona gonadal mantiene la agresión territorial. Sin embargo, en las hembras la agresión territorial parece no depender de las principales hormonas producidas por el ovario estradiol (E₂) y progesterona (P₄). En las hembras del hámster enano (*Phodopus campbelli*), se demostró que ni el E₂, ni la P₄ ováricas regulan la agresión territorial, debido a que la ovariectomía y el reemplazo con E₂ o P₄ no tienen ningún efecto en el nivel de agresión territorial. No obstante, es posible que el E₂ y la P₄ provenientes de las glándulas suprarrenales podrían mantener esta agresión. Aunque las cantidades de estas hormonas son pequeñas en comparación con las ováricas, existe la posibilidad de que el efecto de estas hormonas, a nivel neuronal sea potenciado aumentando la sensibilidad a éstas, a través del aumento del número de sus receptores en las áreas neurales que regulan la agresión. En este contexto, el objetivo de este estudio fue contribuir a determinar qué áreas neurales se activan y regulan la agresión territorial en las hembras del hámster enano, para que en estudios subsecuentes pueda establecerse, si en la regulación de la agresión de este roedor, están involucrados aumentos a la sensibilidad a E₂ y P₄. Se utilizaron 20 hembras vírgenes del hámster enano con un rango de edad de 90 a 130 días, las cuales fueron apareadas por pareja con machos vírgenes, previamente vasectomizados, para evitar la preñez. Se utilizó el apareamiento para inducir la territorialidad. Se organizaron en dos grupos: en el primero las hembras fueron sometidas a pruebas de agresión residente-intruso y en el segundo, las hembras interactuaron con un pedazo de madera (control). Después de las pruebas, cinco hembras de cada grupo fueron perfundidas para la obtención de los cerebros, y se realizaron las inmunohistoquímicas para c-Fos. Las hembras confrontadas del hámster enano presentaron significativamente un número más alto de células inmunoreactivas a c-Fos en MPOA, PVN, BNST, AH, MEA y VMH que las no confrontadas. Estos resultados sugieren que los núcleos neuronales, antes mencionados, participan en la regulación de la agresión territorial de la hembra del hámster enano.

Índice

1.	Introducción	1
1.1.	Agresión en machos	3
1.1.2.	Mecanismos de acción de los andrógenos	4
1.1.3.	Mecanismos de acción de estrógenos	4
1.2.	Agresión en hembras	5
1.3.	La agresión como una conducta social innata	8
1.4.	Circuito neural de la agresión	9
1.5.	Marcadores de actividad neural	10
1.5.1	C-Fos	10
2.	Antecedentes	11
3.	Justificación	12
3.1.	Modelo de estudio	13
4.	Hipótesis	13
5.	Objetivos	13
6.	Metodología	13
6. 1.	Mantenimiento de animales	13
6. 2.	Obtención de animales de estudio	14
6. 3.	Vasectomías	14
6. 4.	Diseño experimental	14
6. 5.	Pruebas Residente-Intruso	15
6. 6.	Obtención de cerebros	15
6. 7.	Inmunohistoquímicas	16
6. 8.	Análisis de imágenes	17
7.	Resultados	18
7. 1.	Conductas observadas	18
7. 2.	Inmunoreactividad a c-Fos	20

8. Discusión	23
9. Conclusiones	27
10. Perspectivas	27
11. Referencias	28

1.- Introducción

La agresión es una conducta que se presenta en todos los seres vivos, tienen un alto valor adaptativo en la supervivencia y distribución de las especies. Se puede definir a la agresión como la conducta que tiene la intención de infligir daño físico a un adversario, con algún objetivo específico como meta (Haller 2018).

En animales, la agresión es utilizada para defender recursos, tales como comida, parejas y territorio (Trainor y Marler 2010). Así mismo, por medio de la agresión, los animales que viven en grupos de machos o de hembras establecen jerarquías (Cardwell y Liley 1991). La agresión ha sido clasificada de diferentes maneras, dependiendo del contexto social en el cual es desplegada, por ejemplo, la agresión maternal, inducida por miedo, depredadora y agresión territorial (Moyer 1968).

En la actualidad mucho de lo que se conoce acerca de la conducta agresiva ha derivado de estudios realizados en varias especies de diferentes grupos, sin embargo, los modelos por excelencia son los roedores (Munley y cols. 2018).

Los estudios de agresión en roedores han sido realizados, principalmente en los machos, debido a que se cree que son más agresivos que las hembras (Duque-Wilckens y Trainor 2019). La agresión en las hembras ha sido evaluada, básicamente en el contexto de agresión maternal. Sin embargo, recientemente se ha observado que las hembras también exhiben agresión bajo los mismos contextos sociales, tales como, depredación, miedo y territorialidad, con la misma intensidad que los machos (Been y cols. 2018).

En roedores las conductas agresivas se dividen en ofensivas y defensivas. Las primeras constan de ataques, mordidas, posición vertical ofensiva, persecución y en algunas especies movimientos rítmicos de la cola. Mientras que las conductas defensivas consisten principalmente en la posición vertical defensiva, posiciones de sumisión, huida, intentos de escape. Además, hay pautas conductuales que son desplegadas tanto por agresores, como por agredidos, las cuales son el olfateo, la exploración y la emisión de sonidos (Blanchard y Blanchard 1977; Koolhaas y cols. 2013).

La agresión también es exhibida por la especie humana, por ejemplo, en países como Estados Unidos, se ha señalado que este tipo de conducta provoca alrededor de 50,000 muertes al año además de daños físicos y monetarios. En los humanos la agresión defensiva es exhibida cuando los individuos responden a un estímulo o provocación y recibe el nombre de agresión impulsiva o reactiva, mientras que la agresión ofensiva o depredadora es desplegada o dirigida con algún objetivo específico y se conoce como instrumental o proactiva, este tipo de agresión puede provocar la muerte de otro individuo (Corso y cols. 2007; Carré y cols. 2011). A diferencia de los animales, en los humanos las causas por las que un individuo agrede a otro están relacionadas con alteraciones de las condiciones socioeconómicas, el desarrollo del individuo o inclusive por trastornos mentales (De Boer 2017).

Como ya se mencionó, la conducta agresiva se ha clasificado de diversas maneras dependiendo el contexto en el cual es desplegada. A pesar de ello, la agresión que ocurre de manera natural o también llamada agresión territorial, es la que más se ha estudiado y que presenta un mayor interés en los estudios sobre esta conducta. Para evaluar este tipo de agresión se utiliza la prueba de agresión residente-intruso, que consiste en introducir un macho (intruso) en la caja de otro macho (residente) y posteriormente se registran las conductas desplegadas durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5-20 min. La prueba de residente-intruso también se utiliza para evaluar la agresión natural en hembras. (Koolhas y cols. 2013).

A pesar de la gran cantidad de estudios realizados sobre la conducta agresiva, se conoce muy poco sobre la regulación de la agresión en hembras. Recientemente se ha señalado que existen similitudes en la regulación neural de la conducta agresiva entre hembras y machos, sin embargo, también se indica que existen diferencias importantes, por ejemplo, en el hámster siberiano, se ha encontrado que en las hembras el hipotálamo ventromedial (VMH) se activa significativamente más que en los machos durante un encuentro agresivo utilizando como marcador de actividad neural a c-fos (Hashikawa y cols. 2018). Ésta es una de las primeras comparaciones entre macho y hembras sobre la regulación neural de la agresión territorial, pero aún falta mucho conocimiento de las áreas cerebrales que participan en la regulación de la conducta agresiva de las hembras.

1. Agresión en machos

La mayor parte del conocimiento sobre la regulación neuroendocrina de la conducta agresiva proviene de los estudios realizados en machos. Hay una amplia evidencia experimental que indica que la testosterona (T) producida en las células de Leydig del testículo es la principal hormona que regula la agresión en los machos de varias especies. Se plantea que esta hormona pueda actuar directamente o a través de sus metabolitos, estradiol o dihidrotestosterona (Cornil y cols. 2006). Aunque la T también es sintetizada en el cerebro y en las glándulas suprarrenales a partir de colesterol o de dehidroepiandrosterona (DHEA) (Duque-Wilckens y Trainor 2019).

En varias especies silvestres de vertebrados y roedores de laboratorio se ha demostrado que la castración elimina la conducta agresiva, y el reemplazamiento con T, la restaura (Duque-Wilckens y Trainor 2019). Aunque la T es indispensable para el mantenimiento de la conducta agresiva, el factor que la modula, es el contexto social (Gleason 2009). Se ha demostrado que interacciones sociales causan elevaciones transitorias de T y estas elevaciones provocan un aumento en la agresión. Por ejemplo, en algunas especies de aves y de mamíferos, encuentros agonísticos con conspecíficos causan este tipo de elevaciones transitorias en las concentraciones de T. A este efecto se le conoce como hipótesis del reto (Cavigelli y Pereira 2000; Trainor y cols. 2003; Wingfield 2005). De igual manera, después de un encuentro agresivo, los ganadores que experimentan un aumento en la concentración de T, mejoran su habilidad para ganar encuentros futuros, esto se conoce, como la "Hipótesis del efecto ganador" (Oyegbile y Marler 2005). Además, también se ha visto que el ambiente puede influir en estos cambios intermitentes en las concentraciones de T, debido a que algunos roedores, como los hámsteres, experimentan cambios en las concentraciones de esta hormona durante los periodos de primavera-verano y otoño-invierno, en correspondencia con el fotoperiodo más largo y más corto, respectivamente (Scotti y cols. 2009).

1. 1.2. Mecanismos de acción de los andrógenos

La T actúan a través de su unión con su receptor androgénico; uno de los mecanismos de acción de la T es a través de la vía génica, en esta la T atraviesa la membrana celular, ya en el citosol se une al receptor androgénico, lo cual ocasiona un cambio conformacional que causa la disociación de proteínas de choque térmico, y la dimerización. Después de este evento se transloca del citosol al núcleo, en donde se une al DNA y recluta proteínas adicionales (coactivadores, factores generales de transcripción y RNA polimerasa II), resultando en una activación o represión específica de genes (Kousteni y cols. 2001; Heemers y Tindall 2007). Esta expresión génica provoca un efecto de larga duración sobre la conducta, no obstante, la T puede tener efectos inmediatos sobre la conducta por medio de un segundo mecanismo de acción, a través del cual al unirse a sus receptores en la membrana celular o citosol activa segundos mensajeros y entonces el efecto de la T ocurre de manera más rápida, pero a corto plazo (Faradori y cols. 2007).

El receptor de andrógenos se encuentra presente en áreas específicas del cerebro, por ejemplo, en el área preóptica media (MPOA), hipotálamo ventromedial (VMH), amígdala media (MeA), núcleo acumbens, el lecho del núcleo de la estría terminalis (BNST) y el septo lateral (SL) (Owen y cols. 1974; Lu y cols. 1998).

1. 1.3. Mecanismo de acción de los estrógenos

Los estrógenos ejercen su acción por medio de la unión a sus receptores alfa ($ER\alpha$) y beta ($ER\beta$), los cuales se encuentran presentes tanto en la membrana celular, así como en el núcleo (Milner y cols. 2005; Cushing 2016); los cuales actúan sobre factores de transcripción regulando la expresión genética uniéndose a elementos de respuesta a estrógenos (ERE) en el DNA. Esto en la vía génica o conocida como vía lenta debido a que los resultados en la conducta pueden tardar horas en aparecer. Mientras que en la vía no genómica o vía rápida, los estrógenos pueden activar una cascada de segundos mensajeros, como el cAMP, el adenilato ciclasa, la movilización de calcio intracelular, la estimulación de PI3K y PKB, con una subsecuente activación de cinasas que regulan a elementos de respuesta a cinasas extracelulares (Erk 1 y Erk 2) (Kousteni y cols. 2001).

Con respecto a la agresión, en hembras ovariectomizadas tratadas con agonistas de ER α , incrementan los ataques hacia intrusas, mientras que las tratadas con agonistas de ER β muestran un incremento en las conductas de investigación o dominancia, lo cual muestra que ER α tiene una función más importante que ER β en la regulación de la agresión (Clipperton-Allen y cols. 2010; Clipperton-Allen y cols. 2011).

1. 2. Agresión en hembras

Mucho de lo que se conoce acerca de los mecanismos que subyacen en la regulación de la conducta agresiva en las hembras proviene de estudios de agresión bajo el contexto maternal. Este tipo de agresión consiste en conductas defensivas desplegadas por una hembra, generalmente hacia un macho extraño para proteger a sus crías y ha sido documentada en varias especies de roedores (Rosvall 2013; DeVries y cols. 2015). Por ejemplo, las hembras del hámster enano (*Phodopus campbelli*) y del hámster de Siberia (*Phodopus sungorus*) exhiben altos niveles de agresión maternal hacia un macho intruso conspecífico (Gammie y Nelson 2005). Así mismo, en las hembras del ratón de la especie (*Mus musculus domesticus*) exhiben agresión maternal hacia machos intrusos, y que la latencia de ataque es más corta cuando el intruso es un macho dominante en comparación con un subordinado (Palanza y cols. 1994).

Como ya mencionó, la agresión en las hembras se ha estudiado bajo otros contextos sociales, entre ellos la agresión territorial (Duque-Wilckens y Trainor 2017). Las hembras del ratón de California (*Peromyscus californicus*) roedor monógamo, son muy territoriales y exhiben altos niveles de agresión en defensa del territorio (Eisenberg 1963; Ribble y Salvioni 1989). Hembras de este roedor fueron sometidas a pruebas de agresión residente-intruso para correlacionar los niveles de agresión con las concentraciones de progesterona y estradiol, encontrándose que, de las 78 hembras enfrentadas, 70 exhibieron agresión territorial, en estas hembras el nivel de agresión se correlacionó con bajas concentraciones de progesterona y altas concentraciones de estradiol (Davis y Marler 2003). En el hámster de Siberia (*Mesocricetus auratus*) las hembras también muestran agresión hacia otras hembras de la especie bajo el contexto de territorialidad (Meisel y Sterner 1990). Asimismo, las hembras del ratón de la cepa CFW, muestran agresión

hacia hembras conspecíficas intrusas después de estar apareadas con un macho intacto o castrado, durante dos semanas. Las hembras de esta cepa fueron más agresivas cuando estuvieron apareadas que cuando se mantuvieron en aislamiento o fueron ovariectomizadas. Lo cual indica que el apareamiento o la cohabitación con un macho aumenta la territorialidad (Newman y cols. 2019). En el hámster enano (*P. campbelli*) las hembras son territoriales; Olvera-Ramos y cols. (2020) mostraron que las hembras de esta especie después de ser apareadas durante dos semanas y ser sometidas a pruebas de residente-intruso desplegaron altos niveles de agresión territorial hacia hembras de la especie.

En las hembras la agresión se ha relacionado con las hormonas ováricas, así como en los machos por las hormonas producidas en los testículos. Las hormonas en hembras son, fundamentalmente el estradiol (E2), la progesterona (P4) y en menor medida la T, (Devis y Marler 2003). Por ejemplo, en el ratón de California, existe evidencia de que las hembras experimentan una elevación en los niveles de agresión en correspondencia con una elevación en los niveles de P4, un evento conocido en los machos como "Hipótesis de reto" (Devis y Marler 2003). En hembras intactas del hámster dorado, tratadas con E2, P4 o propionato de testosterona que fueron sometidas a pruebas residente-intruso, se encontró que no hubo diferencias en los niveles de agresión entre las hembras tratadas con estas hormonas. Por lo que se sugiere que estas hormonas esteroides no participan en la regulación de la conducta agresiva de este roedor. Aunque la combinación de E2 y P4 suprimió la agresión por completo, debido a que la combinación de ambas hormonas crea una situación similar a la de un día en estro (Floody y Pfaff 1977).

En algunas especies de aves, por ejemplo, *hemignathus sp.* las hembras tienen un incremento en las concentraciones de T cuando hay una competencia por sitios de anidación, comparadas con especies que son solitarias y que no compiten por sitios de anidación (Moller y cols. 2005). Además, al igual que en los machos, las hembras de otras especies, por ejemplo, las iguanas, también presentan elevaciones en la concentración de T ocasionados por interacciones sociales agonísticas (Rubenstein y Wikelski 2005).

Otra hormona que se asocia con la conducta agresiva en hembras, es la DHEA. Por ejemplo, hámsteres siberianos, muestran un incremento en la agresión territorial durante el invierno, el cual está asociado con altas concentraciones de DHEA en suero (Rendon y Demas 2016).

El E2, también parecen tener una función importante en la regulación de la agresión. Recientemente, se ha demostrado que las neuronas productoras de aromatasa, enzima que convierte la T en E2, están presentes en la amígdala media (MeA), área neural implicada en la regulación de la agresión de hembras y machos (Unger y cols. 2015).

Determinar la función que tiene las hormonas esteroides producidas en el ovario en la agresión territorial es complicado, debido a las contradicciones en los resultados sobre este aspecto; en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), la rata de laboratorio (*Ratus norvegicus*) y en hamsters Siberianos la ovariectomía tiene poco efecto en la agresión (Anisko y cols. 1973; DeBold y Miczek 1984; Meisel y Sterner 1990). Mientras que en el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) la ovariectomía elimina la agresión. (Gleason y cols. 1979).

Al respecto, Olvera-Ramos y cols. (2020), concluyeron que en las hembras del hámster enano (*P. campbelli*), las hormonas esteroides procedentes del ovario no tienen ningún papel importante en el despliegue de la agresión territorial debido a que el 100% de las hembras que fueron ovariectomizadas exhibieron el mismo nivel de agresión en pruebas de agresión que las hembras en las que se simuló la ovariectomía y aquellas que recibieron reemplazo de E2 o P4. Por otra parte, las hormonas de origen ovárico como el E2 y P4, también participan en la regulación de la conducta sexual y materna, lo cual hace más complejo establecer la función de éstas en la regulación de conducta agresiva. (Meisel y Sterner 1990).

Además, se sabe que, en varios roedores, como el hámster siberiano la producción hormonal de las gónadas esta en constantes cambios y variaciones a través de las distintas etapas del año, pues en fotoperiodos más largos la producción hormonal aumenta, en correlación con la temporada de apareamiento y en fotoperiodos más cortos la concentración hormonal disminuye (Scotti y cols. 2008). Sin embargo, la etapa de gestación y cuidado de las crías se da en periodos en los que la producción de las hormonas en gónadas es elevada, por lo cual sí la agresión estuviera regulada por esta fuente hormonal sería peligroso para las crías.

Entonces una posible explicación de la carencia de efecto de la ovariectomía en la agresión territorial podría ser que esta conducta dependa de las hormonas esteroides producidas de otra fuente que tenga una producción hormonal con cambios menos drásticos, por ejemplo, en la corteza adrenal a partir del colesterol o inclusive en el cerebro a través de la conversión de la DHEA, esto probablemente aunado a un aumento en la sensibilidad a E2 y P4 (incremento en el número de receptores) en las áreas neurales que regulan esta conducta (Hashikawa y cols. 2016).

1. 3. La agresión como una conducta social innata

Se ha hablado de que las conductas instintivas presentan dos diferentes fases; la primera, una fase apetitiva, la cual tiene como componente inicial detectar y subsecuentemente aproximarse a un estímulo, que puede ser un conspecífico. Un segundo componente de esta primera fase consiste en la exploración del estímulo. La segunda fase, una fase consumatoria estereotípica, consiste de una serie de movimientos corporales específicos de cada especie (Hashikawa 2016).

Wei y cols. (2021) han dividido estas dos fases en cuatro; detección, aproximación, exploración y consumación o acción. La fase de detección, se caracteriza por identificar la presencia y la localización de un objetivo social distante por medio de señales sensoriales emitidas por el objetivo. En roedores tales señales son principalmente olfativas, por ejemplo, secreciones vaginales de hembras o el aroma de la orina de otros machos.

En la segunda fase, la de aproximación, el individuo reduce la distancia entre él y su estímulo social distal. Esto es un paso necesario para la exploración y las acciones consumatorias. La aproximación hacia el objetivo social provoca cambios fisiológicos en el individuo para enfrentarse con sus conspecíficos. Para algunas especies la mera aproximación de un conspecífico o alguna señal proveniente de este es gratificante (Trezza y cols. 2011; Wei y cols. 2021). Durante la tercera fase, la de exploración, ocurre un acercamiento e investigación del estímulo, con el objetivo de obtener información la cual ayuda al individuo a proceder de manera apropiada en la última fase. La respuesta motora durante la investigación es el acercamiento hacia el estímulo y el escrutinio de algunas partes del cuerpo. En los mamíferos incluyendo

roedores y primates este escrutinio es por medio de la vía olfativa (Liberles 2014; Jänig y cols. 2018). La fase de consumación difiere de acuerdo a las diferentes conductas sociales debido a que cada una de éstas tiene un diferente objetivo. En el caso de la conducta agresiva, los roedores, utilizan como principal estrategia las mordidas para infligir daño a sus enemigos. Durante este acto, una serie de acciones motoras son desplegadas, entre ellas, amenazas, persecuciones, saltos, con el objetivo de ganar acceso a una zona favorable para el ataque, es decir, los flancos y la espalda del oponente (Takahashi y Miczek 2014).

1. 4. Circuito neural de la agresión

En roedores, el estímulo olfativo es la principal señal encargada de activar una respuesta agresiva. Olores que provienen de conspecíficos son detectados por receptores que se encuentran en neuronas sensoriales olfativas (OSNs), presentes en el epitelio del bulbo olfatorio principal (MOE) y órganos vomeronasales (VNO), los cuales después son transmitidas al bulbo olfatorio principal (MOB) y al bulbo olfatorio accesorio (AOB) (Stowers y Logan 2010; Stowers y cols. 2013). Posteriormente, la información del MOB es retransmitida a cinco regiones principales; el córtex piriforme, la amígdala cortical, el tubérculo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior y el córtex entorinal lateral (Sosulski y cols. 2011). Mientras que la información de AOB es retransmitida hacia los núcleos MeA y BNST, estos núcleos a su vez proyectan conexiones hacia el hipotálamo, aunque las proyecciones de la MeA son principalmente hacia BNST, el cual tiene efectos negativos en la agresión tanto de machos, como de hembras. Esto se muestra cuando la agresión en los gatos de ambos sexos es suprimida al estimular eléctricamente el BNST. Mientras que micro-inyección de oxitocina, en esta misma área, reduce la agresión en las hembras (Shaik y cols. 1986; Consiglio y cols. 2005; Hong y cols. 2014; Unger y cols. 2015).

Estudios de microestimulación en ratas han identificado una gran área del hipotálamo, conocida como área hipotalámica del ataque (HAA), desde la cual se puede inducir un ataque de manera artificial. Recientemente, en el HAA se ha localizado una pequeña región, el área ventrolateral del hipotálamo VMHvl, la cual es esencial para el despliegue de la conducta agresiva en todas las especies. Además, probablemente tiene como función integrar estímulos sociales,

hormonales y sensoriales (Kruk y cols. 1983; Siegel y cols. 1999; Lin y cols. 2011; Yang y cols. 2013).

1. 5. Marcadores de actividad neural

La identificación de los núcleos neuronales que participan en la regulación de la conducta agresiva se ha logrado a través de estudios de lesión, del uso de los marcadores de activación neural y recientemente, por técnicas optogenéticas (Nelson y Trainor 2007). Los marcadores de actividad neural, también llamados genes de expresión temprana, son transcritos después de la despolarización neuronal, por lo cual son utilizados para mapear la anatomía funcional del sistema endocrino. Estos marcadores son transitorios y su expresión generalmente alcanza su máximo después de 60 min, posterior a ese tiempo comienza su declive hasta que son completamente metabolizados 120 min después. Entre estos marcadores se encuentran proteínas, tales como c-myc, c-jun y principalmente c-Fos (Sheng y Greenberg 1990; Joppa y cols. 1995).

1. 5. 1. c-Fos

Los genes de expresión temprana como c-Fos pueden ser inducidos por factores de transcripción, hormonas o péptidos. Una vez expresados codifican proteínas que ejercen sus efectos en las funciones neuronales directamente. Mientras que otros codifican factores de transcripción para modular la función neuronal indirectamente activando cascadas regulación génica. Estos factores de transcripción inducibles, también conocidos como ITF's, son proteínas nucleares que se unen a promotores reguladores del DNA y potenciadores que controlan la transcripción de numerosos genes. Además, promueven la expresión de proteínas secretoras, enzimas y receptores de membrana (Herdegen y Zimmermann 1995).

El mecanismo de acción de los IFT's inicia con el incremento en la producción de los segundos mensajeros (Ca²⁺, cAMP, cGMP o diacilglicerol). Subsecuentemente proteínas cinasas citoplasmáticas como PKA, PKC, CaMK o casein cinasas son activadas y translocadas al núcleo. Estas enzimas catalizan la fosforilación de factores de transcripción que se unen con alta afinidad a secuencias del DNA, finalmente activando al mRNA polimerasa II (Herdegen y Zimmermann 1995).

Estudios en los que se ha utilizado a c-fos, como marcador neural de la agresión en machos de diferentes especies de roedores, como el hámster dorado, el gerbo de Mongolia, el ratón de California y ratones de la cepa CFW, se ha mostrado que el área preóptica media (MPOA), el septo lateral (LS), hipotálamo anterior (AH), hipotálamo ventromedial (VMH), el núcleo paraventricular (PVN), el gris periacueductal (PAG), la amígdala media (MEA) y lecho del núcleo de la estría terminalis (BNST) son fuertemente activados después de un encuentro agresivo (Nelson y Trainor, 2007; Greenberg y Trainor 2015; Pagani y cols. 2015; Hashikawa y cols. 2016).

2. Antecedentes

En machos adultos, sin experiencia sexual del hámster de cola larga, se analizó la activación neuronal de LS, BNST, MPOA, AH, VMH y MEA después de pruebas de agresión para el establecimiento de jerarquías, utilizando como marcador de actividad neural a c-fos. Los resultados mostraron que los machos dominantes y subordinados tuvieron una activación similar en BNST, VMH y AMYG, pero no fue mayor que en los machos del grupo control. La densidad de inmunorreactividad a c-fos en el MPOA se correlacionó positivamente con la frecuencia y duración de la agresión exhibida, y negativamente con la frecuencia y agresión de la defensa (Pan y cols. 2010). En machos del gerbo de Mongolia, machos sexualmente inexpertos cuando son sometidos a pruebas de agresión residente-intruso presentan una elevada presencia de células inmunorreactivas a c-fos en el BNST, PVN, VMH y MeA, en comparación con los machos del grupo control (Pan y cols. 2019).

Escasos estudios sobre la regulación neural de la conducta agresiva de las hembras señalan que en la rata de laboratorio micro inyecciones de oxitocina en el BNST causa una reducción en los niveles de agresión en hembras (Consiglio y cols. 2005). En la hembra del ratón de California, núcleos como LS, MeA, BNST, VMH, PVN y núcleo acúmbens (AccN) incrementan significativamente su activación en comparación con el grupo control. Además, se encontró una correlación entre el número de las células reactivas a c-fos y el nivel de agresión (Davies y Marler 2004).

Newman y cols. (2019), cuantificaron la activación neuronal, utilizando las proteínas c-fos como marcador en hembras del ratón de la cepa CFW, alojadas con machos y otras solas, ovariectomizadas e intactas. Estas hebras fueron sometidas a pruebas de agresión residente-intruso encontrando que las hembras ovariectomizadas e intactas alojadas con un macho mostraron el mismo nivel de agresión, mientras que las que no se alojaron con un macho, aunque fueron agresivas, el nivel de agresión fue menor. La inmunorreactividad de c-fos fue mayor en las hembras alojadas con un macho y esas que permanecieron solas en comparación con las hembras no confrontadas en las mismas condiciones de alojamiento. Las áreas neurales que se activaron y por tanto tuvieron una elevación significativa en la expresión de este gen fueron, MeA, región ventral del SL, hPVN, BNST y el ventrolateral VMH. Así mismo, Pan y cols. (2020) utilizando hembras adultas del gerbo de Mongolia encontró que después de un encuentro agresivo hay una presencia significativa de células inmunorreactivas a c-fos en el BNST y MeA. Los resultados de estos estudios sugieren que en la regulación neural de la agresión en las hembras participan los mismos núcleos cerebrales que regulan la conducta agresiva en machos. Sin embargo, son necesarios más estudios en otras especies de roedores para confirmar esta homología.

3. Justificación

Como ya se mencionó, gran parte del conocimiento acerca de la agresión y de su regulación neural se ha obtenido de estudios realizados principalmente en los machos de los roedores a pesar de que las hembras también despliegan agresión en los mismos contextos sociales y ambientales que los machos (Duque-Wilckens y Trainor 2017; Hashikawa *et al.*, 2018). Además, se ha visto que existen algunas homologías entre hembras y machos en cuanto a las áreas neurales que se activan después de un encuentro agresivo. Sin embargo, también existen contradicciones acerca de estas homologías en las áreas neurales (Hashikawa y cols. 2016). Entonces bajo esta perspectiva el presente estudio tiene como finalidad contribuir al conocimiento de las áreas neuronales que se activan después de un encuentro agresivo y que podrían participar en la regulación de la agresión territorial en las hembras del hámster enano (*Phodopus campbelli*).

3. 1. Especie modelo

El hámster enano es nativo de las estepas semidesérticas de Asia Central, tanto el macho, como la hembra marcan su territorio, utilizando secreciones de la glándula hardesiana. El hámster enano es un roedor con monogamia obligada, por lo cual el éxito reproductivo de esta especie depende de la presencia constante del macho. Ambos padres participan en la construcción del nido y cuidado de las crías (Ross 1995).

4.- Hipótesis

En varias especies de roedores, áreas, como el MPOA, PVN, BNST, AH, MeA y VMH, han sido relacionadas en la regulación neural de la agresión por lo que se espera que estas áreas se activen después de un encuentro agresivo en las hembras del hámster enano (*Phodopus campbelli*).

5.- Objetivo

Determinar si los núcleos MPOA, PVN, BNST, AH, MEA y VMH, expresan c-Fos después de confrontaciones agresivas ofensivas en la hembra del hámster enano *Phodopus campbelli*.

6.- Metodología

6. 1. Mantenimiento de animales

En este estudio se utilizaron 20 hembras y 20 machos del hámster enano con una edad aproximada de 100 y 120 días. Los animales fueron obtenidos de una colonia reproductora mantenida en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. La colonia fue mantenida bajo un fotoperiodo invertido de 12:12 h (ciclo luz-obscuridad, inicio de la luz a las 18:00 h), a una temperatura ambiente de entre 17°C y 21°C. Los hámsteres fueron alimentados con pellets para roedores pequeños (LabDiet 500) y agua potable *ad libitum*.

6. 2. Obtención de animales estudio

Para la obtención de los animales de estudio cinco hembras y cinco machos adultos fueron apareados por el sistema monogámico, a partir del apareamiento las parejas fueron observadas frecuentemente para registrar las fechas de nacimiento de los hijos. Cuando los descendientes de estas parejas tuvieron una edad de 30 días fueron destetados y separados por sexo, de 3 a 4 individuos fueron alojados en una jaula de policarbonato (37 x 27 x 15 cm) con cama de aserrín. Cuando tuvieron una edad entre 85 y 100 días, 20 hembras y 30 machos fueron asignado para el apareamiento, previamente a este los machos fueron vasectomizados.

6. 3. Vasectomías

Previamente a las cirugías, cada macho fue anestesiado con xilacina 10 mg/kg y ketamina 90 mg/kg ambas administradas por vía intramuscular. Una vez que el hámster estuvo anestesiado, al área escrotal fue desinfectada utilizando cloruro de benzalconio 1:100. Se realizó una pequeña incisión en la parte anterior de la bolsa escrotal y se localizó el conducto deferente.

Una vez expuesto este conducto fue ligado con hilo catgut y enseguida seccionado en la región proximal del epidídimo. El tejido escrotal fue suturado con hilo seda.

6. 4. Diseño experimental

Las 20 hembras fueron organizadas en dos grupos:

Grupo 1; conformado por 10 hembras que fueron apareadas por el sistema monogámico, con machos con una edad en un rango similar al de las hembras y vasectomizados, para evitar la preñez, debido a que el objetivo de este estudio fue determinar qué áreas neurales se activan cuando las hembras despliegan agresión territorial. El periodo de apareamiento fue de 15 días. En este estudio se utilizó el apareamiento como factor social inductor de la agresión territorial (Koolhaas y cols. 2013). Al finalizar el periodo de apareamiento, cada una de estas hembras fue sometida a pruebas de residente-intruso.

Grupo 2; integrado por 10 hembras que también fueron apareadas con machos vasectomizados, siguiendo el mismo método descrito anteriormente, con la diferencia que éstas no fueron sometidas a pruebas de residente-intruso (Grupo control).

6. 5. Pruebas de residente-intruso

El macho de cada pareja fue retirado de la jaula tanto en el Grupo 1, como en el Grupo 2, cinco días antes de realizar estas pruebas para evitar el efecto del apareamiento.

Terminado el periodo de cinco días, se iniciaron las pruebas de agresión residente-intruso. Durante la prueba una hembra (virgen) sin parentesco, de la misma especie fue introducida a la caja de la hembra residente. Una vez dentro se permitió la interacción entre las dos hembras, además, se grabaron todas las conductas durante el periodo de duración de la prueba (10 min).

En el grupo de hembras que no fueron confrontadas, los machos también fueron retirados cinco días, posterior a este periodo se introdujo un pedazo de madera a la caja y se permitió la interacción de las hembras de este grupo con este objeto. Al igual que con las hembras del grupo 1, las conductas observadas fueron grabadas durante un periodo de 10 min.

6. 6. Obtención de cerebros

Después de 70 minutos de terminadas las pruebas de residente-intruso, 5 hembras de cada grupo fueron anestesiadas con una dosis de 10 mg/kg de xilacina y 90 mg/kg de ketamina, para después perfundirlas intracardialmente con una solución de paraformaldehído al 2% en PBS. Se utilizó este tiempo de espera debido a que se ha descrito que el producto de la expresión de c-Fos alcanza su máximo entre los 60 y 90 minutos después de un estímulo (Hoffman *et al.*, 1993). Se disecaron los cerebros y se fijaron los cerebros durante 18h en el mismo fijador. Posteriormente, fueron procesados mediante la técnica histológica convencional y se realizaron cortes de 5µm de espesor con un microtomo (American Optical, modelo 820). Se hicieron cortes de las áreas MPOA, PVN, BNST, AH, MEA y VMH por cerebro. La ubicación de estas áreas se realizó por comparación, utilizando el atlas estereotáxico de la rata (Paxinos y Watson 2004).

Las coordenadas para MPOA y BNST (-0.36mm Bregma, figura 36), PVN (-1.08 Bregma, figura 42), AH, VMH y MEA (-1.80 Bregma figura 48).

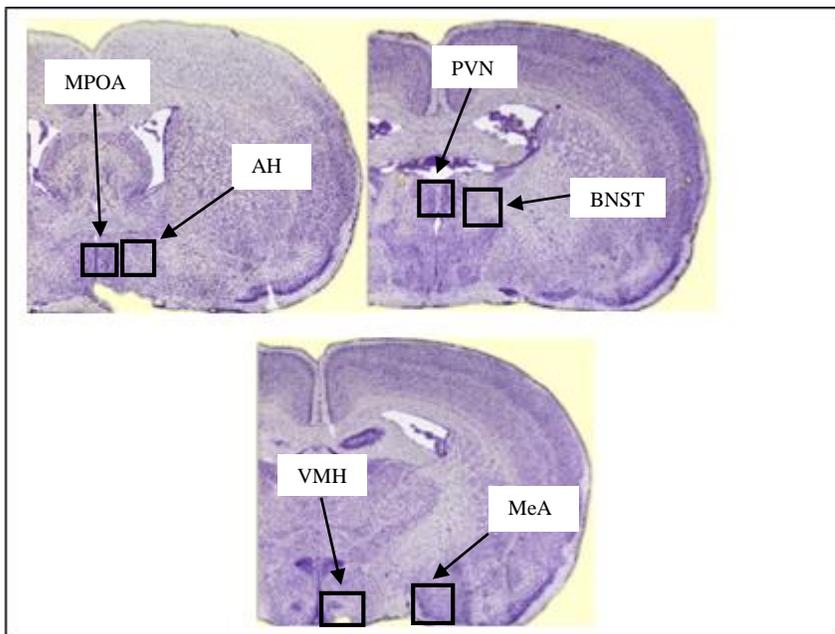


Fig. 1. (A) Ubicación de MPOA y BNST en corte coronal. (B) Ubicación de PVN en corte coronal. (C) Ubicación de AH, VMH y MEA en corte coronal. (Paxinos y Watson, 2004).

6. 7. Inmunohistoquímicas

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

6. 8. Análisis de las imágenes

El número de células inmunorreactivas de *c-fos* se cuantificó bilateralmente, cuando sea el caso, en microfotografías de 180 μm^2 . Las microfotografías se tomaron con una cámara Nikon conectada a un microscopio Leica.

El análisis estadístico de los datos se realizó, contrastando el número de células inmunoreactivas de cada área de las hembras confrontadas y no confrontadas aplicando t-student puesto que los datos mostraron una distribución normal.

7.- Resultados

7. 1. Conductas registradas

En la Tabla 1, se describen las conductas registradas durante los encuentros en las pruebas de residente-intruso: la interacción entre las oponentes inició con la exploración de la residente hacia la intrusa, después de la exploración se inicia el ataque.

Tabla 1

	Confrontadas	No confrontadas	Intrusas
Exploración	La hembra residente olfatea de frente a la intrusa, y enseguida olfatea la parte trasera.	X	La hembra intrusa olfatea a la residente y enseguida olfatea la parte trasera de esta.
Ataques	Mordidas: dirigidas hacia los costados, miembros posteriores, dorso y región ventral. Boxeo: La hembra residente permanece erguida sobre el sustrato apoyada en sus patas traseras, mientras que con los miembros anteriores rasguña y empuja a la intrusa. Lucha: La residente se lanza sobre la intrusa e intenta someterla derribándola.	X	Mordidas: dirigidas hacia los costados, miembros posteriores y región ventral. Boxeo: La hembra intrusa permanece erguida y ligeramente inclinada hacia atrás, mientras que con los miembros anteriores rasguña y empuja a la residente.
Persecución	La residente persigue a la intrusa por toda la caja con la intención de atacarla.	X	X
Montas	La hembra residente trepa sobre la región posterior de la intrusa, apoyando los miembros anteriores sobre el dorso de la intrusa.	X	X
Autoacicalamiento	Puede ocurrir antes y después de un ataque; la hembra residente se acicala lamiendo todo su cuerpo (patas traseras, delanteras, el dorso, la cabeza y los flancos), principalmente las zonas lastimadas por los ataques, debido a que la residente también puede ser mordidas por las intrusas.	Se acicala lamiéndose todo el cuerpo (las patas traseras, delanteras, el dorso, la cabeza y los flancos).	Puede ocurrir antes y después de un ataque; la hembra intrusa se acicala lamiendo todo su cuerpo (patas traseras, delanteras, el dorso, la cabeza y los flancos), principalmente las zonas lastimadas por los ataques, debido a las mordidas por los residentes.
Alimentarse	X	Erguidas, apoyándose en las patas traseras sobre el sustrato, con las patas delanteras agarran el alimento y lo roen.	
Huida	X	X	Después de ser atacada, la hembra intrusa corre por toda la caja con intención de alejarse de la hembra residente para evitar que la ataque nuevamente.
Sumisión	X	X	La intrusa, después de ser atacada se acuesta sobre su dorso y expone su zona ventral, permitiendo que la hembra residente olfatee su zona genital. Como señal de derrota.

Tabla 1: Descripción de las conductas registradas durante las pruebas residente-intruso en la hembra del hámster enano.

Los patrones conductuales de agresión desplegados por la hembra residente se repitieron de manera intermitente hasta que la intrusa exhibió conductas de sumisión: se deja caer sobre su

dorso exponiendo la región ventral. Cuando la residente no atacaba, la intrusa intentaba huir, saltando o colgándose de la tapa de la jaula.

La latencia de ataque en promedio de las hembras confrontadas del hámster enano fue de 45.7 s, con un tiempo mínimo de 1 s, es decir, atacaron inmediatamente a la intrusa y un máximo de 76 s (Figura 2).

En la Tabla 2, se muestra que las hembras confrontadas invirtieron en promedio, mayor tiempo en la conducta de exploración y el acicalamiento que las hembras no confrontadas.

Tabla 2

Conductas	$\bar{x} \pm DS$ (s)	$\bar{x} \pm DS$	Mínimo	Máximo
Exploración	192±83		80 s	338 s
Ataques		28±11	11	50
Persecuciones		15±9	3	31
Montas		2.2±2	0	7
Autoacicalamiento	25±14		0 s	45 s

Tabla 2: Tiempo promedio y frecuencia de las conductas registradas durante las pruebas residente-intruso en la hembra del hámster enano.

En la Tabla 3, están incluidas las conductas exhibidas por las hembras del hámster enano no confrontadas.

Tabla 3

Conductas	$\bar{x} \pm DS$ (s)	$\bar{x} \pm DS$	Mínimo	Máximo
Exploración	79.6±40.3		30	180
Autoacicalamiento	7±4.8		0	15
Mordidas al pedazo de madera		9.6±6	3	24
Alimentación	116±123.8		0	360

Tabla 3: Conductas desplegadas por las hembras del hámster enano no confrontadas.

7. 2. Inmunorreactividad a c-Fos

Las hembras confrontadas del hámster enano presentaron significativamente un número más alto de células reactivas a c-Fos en MPOA ($t = -4.74$, $gl = 8$, $P < 0.05$), PVN ($t = -3.235$, $gl = 8$, $P < 0.05$), BNST ($t = -3.709$, $gl = 8$, $P < 0.05$), MEA ($t = -3.096$, $gl = 8$, $P < 0.05$) y VMH ($t = -3.913$, $gl = 8$, $P < 0.05$) que las no confrontadas (Figura 3 y 4). El área neural con mayor expresión de células reactivas a c-Fos, fue MPOA ($\bar{x} = 243.4 \pm 55.45$), mientras que el área con menor presencia de células reactivas fue PVN ($\bar{x} = 99.2 \pm 7.29$). En las hembras no confrontadas el área con mayor presencia de células c-Fos-ir fue AH ($\bar{x} = 143 \pm 16.26$) y la que tuvo un número menor fue PVN ($\bar{x} = 79.60 \pm 11.41$).

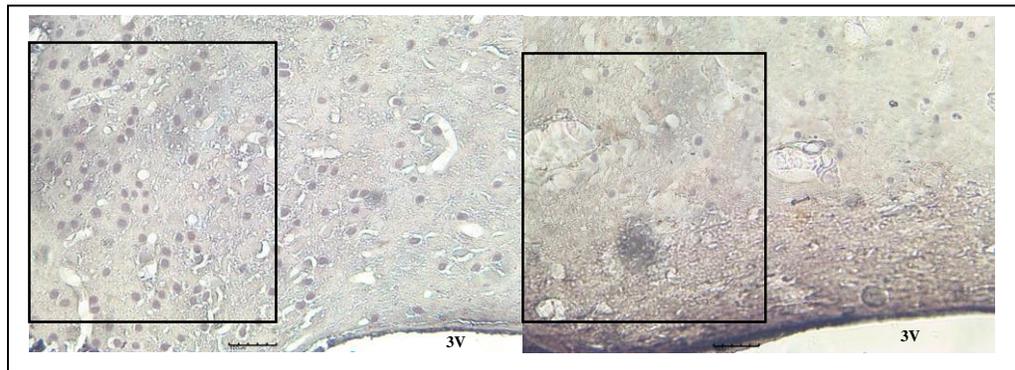
Análisis realizados con la prueba de Pearson mostraron que hubo una correlación significativa entre el número de células con presencia de c-Fos-ir en BNST y el número de ataques ($r=0.89$, $P<0.05$). Asimismo, también se encontró una correlación entre el número de células c-Fos-ir en VMH y el número de ataques ($r=0.8$, $P\leq 0.05$). Mientras que en las otras áreas no hubo correlaciones significativas.

En las hembras confrontadas el número de células c-Fos-ir en MPOA se correlacionó significativamente con el tiempo invertido en la exploración ($r=0.8$ $P\leq 0.05$). En las otras áreas neurales no se encontró ninguna correlación significativa. En las hembras no confrontadas se encontraron correlaciones significativas entre el número de células c-Fos-ir y el tiempo invertido en exploración en BNST ($r=0.89$, $P<0.05$) y PVN ($r=0.88$, $P<0.05$).

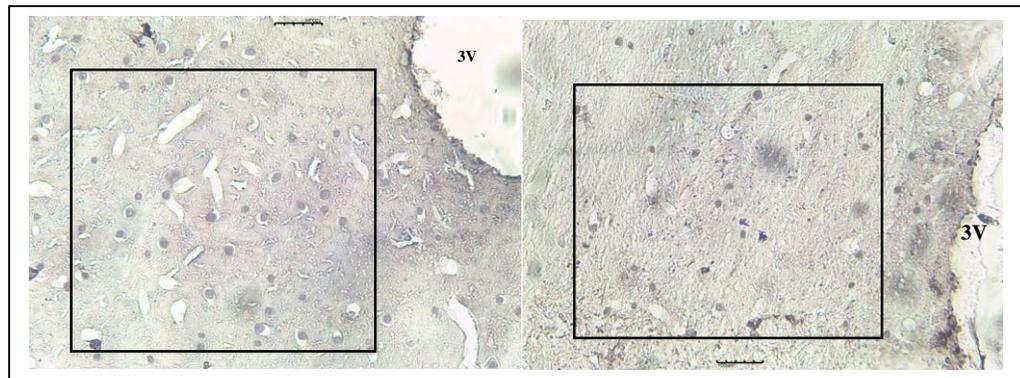
Confrontadas

No confrontadas

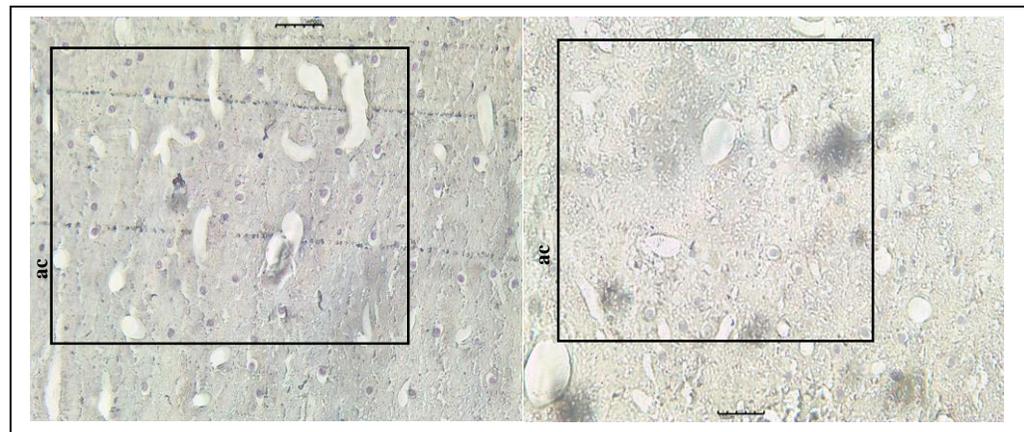
MPOA



PVN



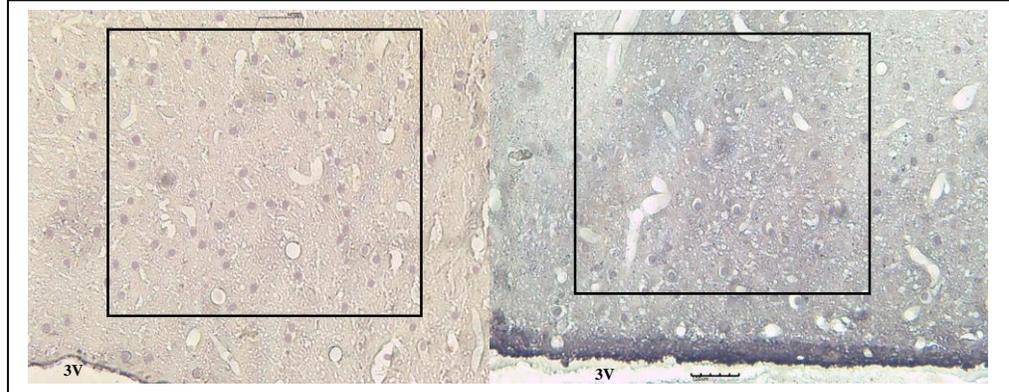
BNST



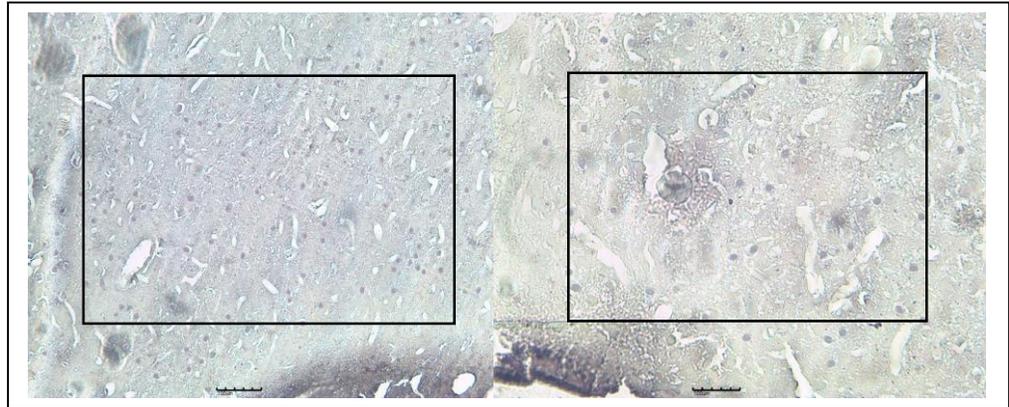
Confrontados

No confrontados

AH



MEA



VMH

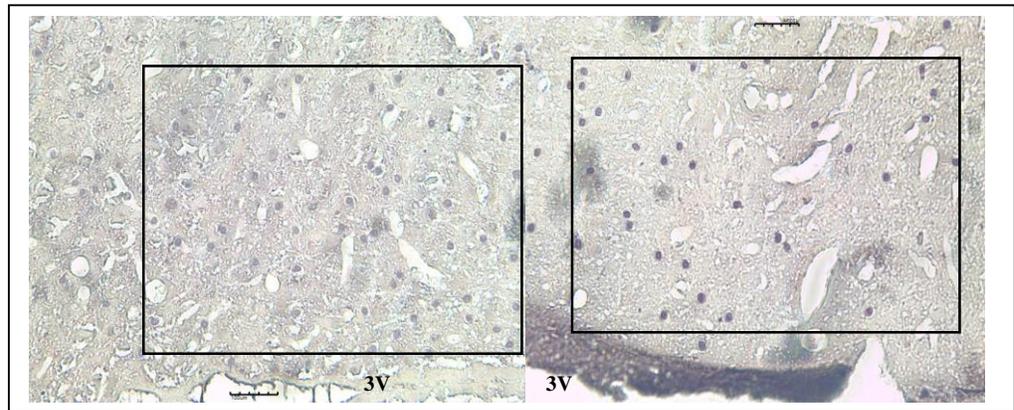


Figura 2: Número de células *c-Fos-ir* en MPOA, PVN, BNST, AH, MEA y VMH de hembras del hámster anano confrontadas y no confrontadas. 3V = tercer ventrículo, ac = comisura anterior. Fotos tomadas a 40x.

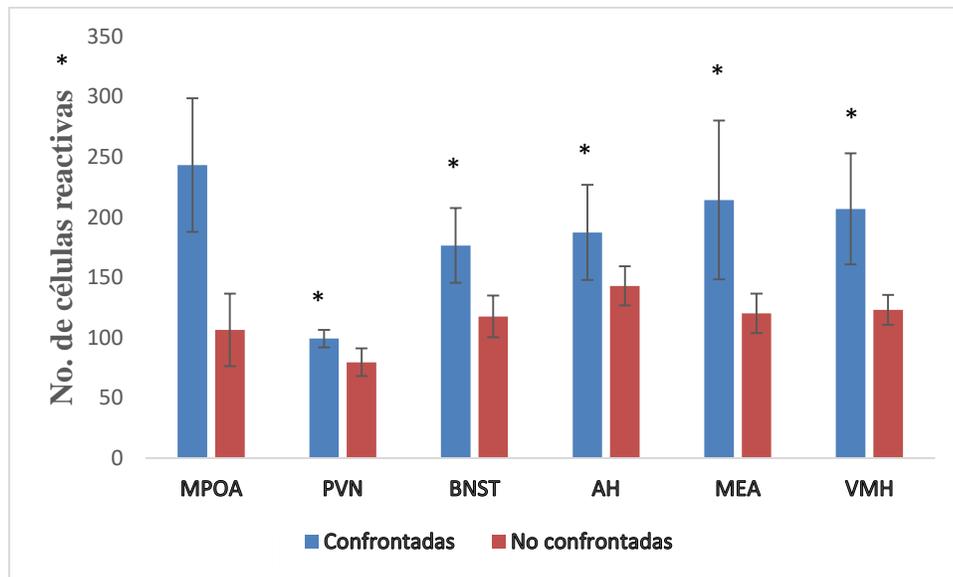


Figura 3: Promedio del número de células c-Fos-ir en áreas neurales de las hembras del hámster enano confrontadas y no confrontadas.

8.- Discusión

Durante las pruebas de residente intruso las hembras del hámster enano desplegaron una latencia de ataque promedio de 47.5 s y en promedio 28 ataques. El valor de la latencia de ataque está en el rango señalado por Olvera-Ramos y cols. (2020), el cual fue de 3 a 79s, con una mediana de 26s. Los valores promedio que cuantifican el nivel de agresión en la hembra del hámster enano sugieren que la hembra de este roedor es más agresiva cuando defiende su territorio que cuando despliega agresión materna, en la cual se ha registrado una latencia de ataque de 60s y número promedio de ataques de 20 (Gammie y Nelson (2005). Estos resultados corroboran que la hembra del hámster enano es altamente territorial, como propuso Ramos-Olvera (2020). Las principales pautas conductuales que exhibió la hembra del hámster enano fueron; mordidas, boxeo, montas y persecución. Estas pautas conductuales, ya han sido mencionadas para esta especie (Rosse 1995; Olvera-Ramos y cols. 2020) y otros roedores (Scott 1966).

Durante el despliegue de las conductas agresivas se pudo apreciar el seguimiento de pasos y reglas descritas por Haller (2017), tales como el uso de señales que indiquen y permitan a un oponente más débil huir, en caso de no ser rival para un adversario. Otra de las reglas es que los

ataques como las mordidas, se hagan en partes del cuerpo que sean más robustas, como el dorso y que se evite atacar partes más vulnerables como la zona rostral y el cuello.

En las hembras confrontadas del hámster enano el número de células inmunoreactivas a c-Fos en el MPOA, BNST, PVN, VMH y MEA fue significativamente mayor que en las hembras no confrontadas, lo cual sugiere que estas áreas participan en la regulación de la conducta agresiva. Este es uno de los primeros estudios que muestran que áreas neurales están involucradas en la regulación de la agresión en la hembra del hámster enano, particularmente la agresión territorial. Sin embargo, estudios realizados principalmente en los roedores machos, han llegado a proponer un circuito en la regulación de la conducta agresiva. Este circuito inicia con los bulbos olfatorios accesorio, posteriormente la señal es transmitida a NAc, BNST, MEA, LS e incluso se habla de un área hipotalámica de ataque que comprende el VMH, MPOA y PVN (Hashikawa y cols. 2016; 2018), núcleos neuronales que se activaron en las hembras confrontadas del hámster enano.

Uno de los primeros núcleos, cuya función fue analizada en la regulación neural de la agresión fue el MPOA; en ratones machos de laboratorio, acorde con los resultados de este estudio, se observó una marcada activación de este núcleo, después de exhibir agresión (McHenry y cols. 2016). Además, Patil y Brid (2010), señalaron que en las ratas macho de laboratorio lesiones del MPOA causan una reducción significativa de la agresión. Sin embargo, en el gerbo de Mongolia, interacciones agonísticas entre machos, no causaron diferencias significativas en la presencia de c-Fos en MPOA, entre individuos confrontados y no confrontados. También señalaron que no encontraron diferencias significativas en la activación neuronal en AH, pero si BNST, PVN y VMH, lo cual es similar a nuestros resultados (Pan y cols. 2019). La discrepancia entre estos estudios puede radicar en las subregiones que son activadas después de un estímulo, es decir, que mientras la región anterior de MPOA es activada sólo después del apareamiento, la región posterior se activa después de un encuentro agresivo (Patil y Brid 2010). Además, la complejidad para definir el papel que tiene el MPOA en la regulación de la conducta agresiva se debe a que este núcleo es heterogéneo y contiene una gran variedad de neuropéptidos, neurotransmisores y receptores hormonales. También envía y recibe proyecciones a diferentes subregiones neuronales (Simerly y cols. 1986; Simerly y cols. 1988).

La BNST, mostró una mayor expresión de células Fos, en las hembras confrontadas comparado con el grupo control, en concordancia con lo reportado por Potegal (1986), quien demostró que en las hembras del hámster dorado BNST tiene mayor presencia de c-Fos después de encuentros agresivos, lo que sugiere que juega un papel importante en la modulación de la conducta agresiva. Así mismo, Pan y cols. (2020), reportaron que hembras del gerbo de Mongolia sometidas a pruebas de agresión residente-intruso, tuvieron una presencia más alta de células Fos-ir en BNST, comparadas con el grupo control.

El papel que desempeña BNST en la conducta agresiva es contradictorio, algunos autores reportan un efecto negativo. Por ejemplo, la estimulación eléctrica de BNST en gatos, suprime la agresión tanto en hembras, como en machos (Shaikh y cols. 1986). Del mismo modo, microinyecciones de oxitocina en BNST reduce la agresión en hembras de la rata de laboratorio (Consiglio y cols. 2005). Mientras que Silva y cols. (2010), mencionan que el incremento de la agresión durante fotoperiodos cortos, está ligado a un incremento de la presencia de elemento de respuesta a citocinas en BNST, en hembras del ratón de California. También en esta misma especie la agresión producida durante el ciclo estral incrementa la expresión de c-Fos en BNST (Davis y Marler 2004).

La presencia de células reactivas a c-Fos en el AH igual no se encontraron diferencias significativas en las hembras del hámster enano que fueron sometidas a pruebas residente-intruso que en las hembras control. Resultados que concuerdan con lo reportado por Davis y Marler (2004), quienes no observaron cambios en la presencia de c-Fos en AH en la hembra del ratón de California, después de un encuentro agresivo. Pan y cols. (2020) también mencionan que no encontraron diferencias significativas en el número de células Fos+ en AH de hembras del gerbo de Mongolia después de una confrontación. Sin embargo, mencionan que esto no significa que esta área neural no participe en la regulación de la conducta agresiva. Por ejemplo, lesiones en AH causan un incremento de la agresión en hembras del hámster de Siberia, aunque este efecto se ve reducido por la ovariectomía, lo cual sugiere que la secreción hormonal puede estar regulando la acción que ejerce AH sobre la conducta agresiva (Hammond y Rowe 1976). A este respecto Gutzler y cols. (2010), mencionan que inyecciones de vasopresina en AH

inhiben la agresión en el hámster de Siberia hembra, mientras que inyecciones de un antagonista del receptor a vasopresina (V1a) incrementa la agresión.

VMH fue una de las áreas que más presencia tuvo de células reactivas a c-Fos de todas las áreas analizadas y con respecto a las hembras no confrontadas. Lo que es consistente por lo reportado en las hembras del gerbo de Mongolia, las hembras del ratón de California y en hembras de ratón de laboratorio, en las cuales hubo un incremento en la presencia de proteínas c-Fos en VMH después de ser sometidas a encuentros agresivos (Davis y Marler 2004; Hashikawa y cols. 2017; Pan y cols. 2020).

La relación que existe entre VMH y la agresión en las hembras fue primeramente descrita en hembras del hámster de Siberia en las cuales, estudios de lesión sobre esta área neural provocaron un incremento en las conductas agresivas (Malsbury y cols. 1977). Recientemente, se ha visto que VMH y más concretamente la zona ventrolateral de esta área, juega un papel crítico en la regulación de la agresión. La activación optogénica de VMHvl en hembras vírgenes del ratón de la cepa C57, fue asociado con el ataque hacia una hembra intrusa, mientras que la activación de estas mismas células en esta área, en hembras vírgenes del ratón de la cepa SW y en hembras lactantes de C57, se asoció con la conducta de monta en una hembra intrusa (Hashikawa y cols. 2017).

Mientras que estudios realizados en ratas macho demuestran que poblaciones celulares de VMHvl responden ampliamente durante el despliegue de ataques, ya que por medio de activación optogénica de poblaciones celulares correspondientes a esta área logran inducir ataques hacia machos castrados, hembras e incluso hacia objetos inanimados (Lin y cols. 2011).

La MEA al igual que VMH y MPOA, exhibió una mayor presencia de células c-Fos+ que las demás áreas neurales. Consistente con los resultados en hembras del gerbo de Mongolia, del ratón de California y del hámster de Siberia, que mostraron un incremento en las proteínas c-Fos, después de ser confrontadas con conspecíficos, respectivamente (Potegal y cols. 1996; Davis y Maler 2004; Pan y cols. 2020).

Se ha descrito que la amígdala juega un papel importante al mediar algunos de los aspectos de las conductas innatas como la agresión, en roedores como la rata murina, en las cuales hay un

incremento de las células inmunorreactivas a c-Fos en MEA y AHlv después de ser confrontadas con conspecíficos (Tulogdi y cols. 2015). Así mismo, Lin y cols. (2011) reportaron que en ratas macho existe un incremento en la presencia de proteínas c-Fos en la MEA después del apareamiento, lucha o investigación de un conspecífico. Mientras que Unger y cols. (2015) sugieren que en los machos la MEA tiene un rol más dominante en el control de la conducta agresiva, debido a que lesiones ocasionadas en esta área causan un incremento en la latencia de ataque y el número total de ataques, mientras que no afecta el despliegue de la conducta sexual.

Hashikawa y cols. (2016) postulan que, dado que la agresión es una conducta universal e innata entre las especies de vertebrados, los mecanismos básicos que subyacen esta conducta están probablemente conservados evolutivamente, y los principios aprendidos en modelos experimentales posiblemente pueden ser aplicados en humanos.

9.- Conclusiones

Los resultados de este estudio sugieren que MPOA, BNST, PVN, MeA, VMH e incluso AH, participan en la regulación neural de la conducta agresiva en la hembra del hámster enano (*Phodopus campbelli*), debido a que estos núcleos neuronales tuvieron una significativa presencia de c-fos-ir.

10.- Perspectivas

Futuros estudios deben enfocarse en la búsqueda de los mecanismos neuroendocrinos que regulan la conducta agresiva en esta especie, por ejemplo, la participación de los receptores y su función para determinar si la sensibilidad es un factor importante en los núcleos, que exhibieron expresión de células c-Fos-ir, observados en este estudio.

11.- Referencias

1. Anisko JJ, Christenson T y Buehler MG. 1973. Effects of androgen on fighting behavior in male and female Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Horm. Behav.* 4(3), 199-208.A
2. Been LE, Gibbons AB y Meisel RL. 2018. Towards a neurobiology of female aggression. *Neuropharmacology.* 1-52.
3. Blanchard RJ y Blanchard DC. 1977. Aggressive bahavior in rat. *Behav. Biol.* 21, 197-224.
4. Cardwell JR y Liley NR. 1991. Androgen Control of Social Status in Males of a Wild Population of Stoplight Parrotfish, *Sparisoma viride* (Scaridae). *Horm. Behav.* 25, 1-18.
5. Carré JM, McCormick CM y Hariri AR 2011. The social neuroendocrinology of human aggression. *Psychoneuroendocrinol.* 36, 935-944.
6. Cavigelli SA y Pereira ME. 2000. Mating Season Aggression and Fecal Testosterone Levels in Male Ring-Tailed Lemurs (*Lemur catta*). *Horm. Behav.* 37, 246-255.
7. Clipperton-Allen AE, Cragg CL, Wood AJ, Pfaff DW y Choleris E. 2010. Agonistic behavior in males and females: effects of an estrogen receptor beta agonist in gonadectomized and gonadally intact mice. *Psychoneuroendocrinology.* 35, 1008-1022.
8. Clipperton-Allen AE, Almey A, Melichercik A, Allen CP y Choleris E. 2011. Effects of an estrogen receptor alpha agonist on agonistic behaviour in intact and gonadectomized male and female mice. *Psychoneuroendocrinology.* 36, 981-995.
9. Consiglio AR, Borsoi A, Pereira GAM y Lucion AB. 2005. Effects of oxytocin microinjected into the central amygdaloid nucleus and bed nucleus of stria terminalis on maternal aggressive behavior in rats. *Physiol. and Behav.* 85, 354-362.
10. Cornil CA, Ball GF y Balthazart J. 2006. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogen action: Where do the estrogens come from? *Brain Research* 2-26.
11. Corso PS, Mercy JA, Simon TR, Finkelstein EA y Miller TR. 2007. Mecial Cost and Productivity Losses due to Interpersonal ans Self-Directed Violence in the United States. *Am. J. Prev. Med.* 32 (6), 474-482.

12. Davis ES y Marler CA. 2004. C-fos changes following an aggressive encounter in female california mice: a synthesis of behavior, hormone changes and neural activity. *Neuroscience*. 127, 611-624.
13. Davis ES y Marler CA. 2003. The progesterone challenge: steroid hormone changes following a simulated territorial intrusion in female *Peromyscus californicus*. *Hormones and Behavior*, 44, 185–198.
14. De Boer SF. 2017. Animal models of excessive aggression: implications for human aggression and violence. *Current Opinion in Psychology*. 19, 81-87.
15. DeBold JF y Miczek KA. Aggression persists after ovariectomy in female rats. *Horm. Behav.* 18:177-190; 1984.
16. DeVries MS, Winters CP y Jawor JM. 2015. Testosterone might not be necessary to support female aggression in incubating northern cardinals. *Anim. Behav.* 107, 139-146.
17. Duque-Wilckens N y Trainor BC. 2017. Behavioral Neuroendocrinology of Female Aggression. *Neuroendocrine and Autonomic Systems*. 1-55.
18. Duque-Wilckens N y Trainor BC. 2019. Aggression and territoriality. *Encyclopedia of Animal Behavior*. (2), 539-546.
19. Eisenberg JF. 1963. Intraspecific social behavior of some cricetine rodents of genus *Peromyscus*. *The American Midland Naturalist*. 69(1), 240-246.
20. Falkner AL, Grosenick L, Davidson TJ, Deisseroth K y Lin D. 2016. Hypothalamic control of male aggression-seeking behavior. *Nat. Neurosci.* 19(4), 596–604.
21. Floody OR y Pfaff DW. 1977. Aggressive behavior in female hamsters: The hormonal basis for fluctuations in female aggressiveness correlates with estrous state. *J. of Comp. and Physiol. Psychol.* 91(3), 443-464.
22. Foradori CD, Weiser MJ y Handa RJ. 2007. Non-genomic actions of androgens. *Front. Neuroendocrinol.* 29, 169-181.
23. Gammie SC y Nelson RJ. 2005. High maternal aggression in Dwarf hamsters (*Phodopus campbelli* and *P. sungorus*). *Aggressive behavior*. 31, 294-302.
24. Gleason, PE, Michael SD y Christian JJ. 1979. Effects of gonadal steroids on agonistic behavior of female *Peromyscus leucopus*. *Hormones and behavior*, 12(1), 30-39.

25. Ghossoub MDM, Elias Sc, Cherro MDM, Carla A y Gharzeddine Y. 2020. Mental illness and the risk of self- and other-directed aggression: Results from the National Survey on Drug Use and Health. 132, 161-166.
26. Greenberg GD y Trainor BC. 2015. Sex differences in social behavior and the role of the social decision-making network. *Neuroscience of Sex*. 77-106.
27. Gutzler SJ, Karom M, Erwin WD y Albers HE. 2010. Arginine-vasopressin and the regulation of aggression in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*): V1a receptores and female aggression. *Eur. J. Neurosci*. 31, 1655-1663.
28. Haller J. 2017. Studies into abnormal aggression in humans and rodents: Methodological and translational aspects. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*. 76, 77-86.
29. Haller J. 2018. The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 85, 34-43.
30. Hammond MA, Rowe FA. 1976. Medial preoptic and anterior hypothalamic lesions: influences on aggressive behavior in female hamsters. *Physol. Behav*. 17, 507-513.
31. Haney M, Debold JF y Miczek KA. 1989. Maternal aggression in mice and rats toward male and female conspecifics. *Aggressive Behavior*. 15, 443-453.
32. Hashikawa K, Hashikawa Y, Falkner A y Lin D. 2016. The neural circuits of mating and fighting in male mice. *Current Opinion in Neurobiology*. 38, 27-37.
33. Hashikawa Y, Hashikawa K, Falkner AL y Lin D. 2017. Ventromedial hypothalamus and the generation of aggression. *Front. Syst. Neurosci*. 11, 1-13.
34. Hashikawa K, Hashikawa Y, Tremblay R, Zhang J, Feng JE, Sabol A, Piper WT, Lee H, Rudy B y Lin D. 2017. *Esr1*+ cells in the ventromedial hypothalamus control female aggression. *Na.t Neurosci*. 20(11), 1580–1590.
35. Hashikawa K, Hashikawa Y, Lischinsky J y Lin D. 2018. The neural mechanisms of sexually dimorphic aggressive behaviors. *Trends in Genetics*. 1-22.
36. Heemers HV y Tindall DJ. 2007. Androgen Receptor (AR) Coregulators: A Diversity of Functions Converging on and Regulating the AR Transcriptional Complex. *Endocrine Reviews*. 7, 778-808.
37. Herdegen T. y M. Zimmermann. 1995. Immediate early genes (IEG's) encoding for inducible transcription factors (ITF's) and neuropeptides in the nervous system:

- functional network for long-term plasticity and pain. *Progress in Brain Research*. 104, 299-321.
38. Hong W, Dong-Wook K y Anderson DJ. 2014. Antagonistic control of social versus repetitive self-grooming behaviors by separable amygdala neural subsets. *Cell*. 158, 1348-1361.
39. Jänig S, WieB BM y Widdig A. 2018. Comparing the sniffing behavior of great apes. *Am. J. Primatol.* 80, e22872.
40. Joppa MA, Meisel RL y Garber MA. 1995. c-Fos Expressin in Female Hamster Brain Following Sexual and Aggressive Behaviors. *Neuroscience*. 68, 783-792.
41. Karigo T, Kennedy A, Yang B, Liu M, Tai D, Wahle IA y Anderson DJ. 2020. Distinct hypothalamic control of same-and-opposite sex mounting behaviour in mice. *Nature*. 1-20.
42. Koolhaas JM, Coppens CM, de Boer SF, Buwalda B, Meerlo P y Timmermans PJA. 2013. The resident-intruder paradigm: a standardized test for aggression, violence and social stress. *J. Vis. Exp.* 77, 1-7.
43. Kousteni, Bellido T, Plotkin LI, O'Brien CA, Bodenner DL, Han L, Han K, DiGregorio GB, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Roberson PK, Weinstein RS, Jilka RL y Manolagas SC. 2001. Nongenotropic, Sex-Nonspecific Signaling through the Estrogen or Androgen Receptors: Dissociation from Transcriptional Activity. *Cell*. 104, 719-730.
44. Kruk MR, Van der Poel AM, Meelis W, Hermans J, Mostert PG, Mos J y Lohman AHM. 1983. Discriminant analysis of the localization of aggression-inducing electrode placements in the hypothalamus in male rats. *Brain Research*. 260, 61-79.
45. Lee H, Dong-Wook K, Remedios R, Todd EA, Chang A, Madisen L, Zeng H y Anderson DJ. 2014. Scalable control mounting and attack by Esr1+ neurons in the ventromedial hypothalamus. *Letter Reserch*. 509, 627-644.
46. Li Y, Mathis A, Grewe BF, Osterhout JA, Ahanonu B, Schnitzer MJ, Murthy VN y Dulac C. 2017. Neuronal representation of social information in the medial amygdala of awake behaving mice. *Cell*. 171, 1-15.
47. Liberles SD. 2014. Mammalian pheromones. *Anu. Rev. Physiol.* 76, 151-175.

48. Lin D, Boyle MP, Dollar P, Lee H, Lein ES, Perona P y Anderson DJ. 2011. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*. 470, 221-227.
49. Lu SF, McKenna SE, Cologer-Clifford A, Nau EA y Simon NG. Androgen Receptor in Mouse Brain: Sex Differences and Similarities in Autoregulation. *Endocrinol*. 4, 1594-1601.
50. Malsbury CW, Strull D y Daood J. 1977. Effects of medial hypothalamic lesions on the lordosis response and other behaviors in female golden hamsters. *Physiol. Behav*. 19, 223-237.
51. McHenry JA, Robison CL, Bell GA, Bolaños-Guzmán CA, Vialou VV, Nestler EJ y Hull EM. 2016. The role of Δ FosB in the medial preoptic area: differential effects of mating and cocaine history. *Behav. Neurosci*. 130(5), 469–478.
52. Meisel RL y Sterner MR. 1990. Progesterone inhibition of sexual behaviour is accompanied by an activation of aggression in female Syrian hamsters. *Physiol. and Behav*. 47, 415-417.
53. Moller AP, Garamzegi LZ, Gill D, Hurtrez-Bousses S y Eens M. 2005. Correlated evolution of male and female testosterone profiles in birds and its consequences. *Behav. Ecol. Sociobiol*. 58, 534-544.
54. Moyer KE. 1968. Kind of aggression and their physiological basis. *Behav. Biol*. 2, 65-87
55. Munley KM, Rendon NM y Demas GE. 2018. Neural Androgen Synthesis and Aggression: Insights from a Seasonally Breeding Rodent. *Front. Endocrinol*. 9, 1-8.
56. Nelson RJ y Trainor BC. 2007. Neural mechanisms of aggression. *National Review Neuroscience*. 8, 536-546.
57. Newman EL, Covington III HE, Suh J, Bicakci MB, Ressler KJ, DeBold JF y Miczek KA. 2019. Fighting Females: Neural and Behavioral Consequences of Social Defeat Stress in Female Mice. *Society of Biological Psychiatry*. 1-12.
58. Olvera-Ramos JA, Cárdenas-León M y Luis J. 2020. Territorial aggression by dwarf hamsters females (*Phodopus campbelli*): A hormonal approach. *Agresive Behavior*. 1-8.

59. Owen K, Peters PJ y Bronson FH. 1974. Effects of Intracranial Implants of Testosterone Propionate Intermale Aggression in the Castrated Male Mouse. *Horm. Behav.* 5, 83-92.
60. Oyegbile TO y Marler CA. 2005. Winning fights elevates testosterone levels in California mice and enhances future ability to win fights. *Horm. Behav.* 48, 259-567.
61. Pagani JH, Williams SK, Avram, Cui Z, Song J, Mezey É, Senerth JM. Y cols. 2015. Raphe serotonin neuron-specific oxytocin receptor knockout reduces aggression without affecting anxiety-like behavior in male mice only. *Genes, Brain and Behavior.* 14, 167-176.
62. Palanza P, Parmigiani S y vom Saal FS. 1994. Maternal aggression toward infanticidal males of different social status in wild house mice (*Mus musculus domesticus*). *Aggressive behavior.* 20, 267-274.
63. Pan Y, Xu L, Young KA, Wang Z y Zhang Z. 2010. Agonistic encounters and brain activation in dominant and subordinate male greater long-tailed hamsters. *Hormones and Behav.* 58, 478-484.
64. Pan Y, Zhua Q, Xua T, Zhanga Z y Wang Z. 2019. Aggressive behavior and brain neuronal activation in sexually naïve male Mongolian gerbils. *Behavioural Brain Research.* 378, 112276.
65. Pan Y, Zhu Q, Wang X, Cheng J, Wen B, Zhang Z y Wang Z. 2020. Agonistic behaviors and neuronal activation in sexually naïve female Mongolian gerbils. *Behavioral Brain Research.* 395, 112860.
66. Patil SN y Brid SV. 2010. Relative role of neural substrates in the aggressive behavior in rats. *J. of Basic & Clin. Physiol. & Pharmacol.* 357-367.
67. Paxinos G y Watson C. 2004. The rat brain stereotaxic coordinates. 367 Elsevier Academic Press.
68. Potegal M. 1986. Differential effects of ethyl (R, S)-nipecotate on the behavior of highly and minimally aggressive female Golden hamsters. *Physofarmacol.* 89, 444-448.
69. Potegal M, Ferris CF, Hebert M, Meyerhoff J y Skaredoff L. 1996. Attack priming in female Syrian Golden hamsters is associated with a c-fos-coupled process within the corticomedial amygdala. *Neuroscience.* 75, 869-880.

70. Rendon NM y Demas GE. 2016. Bi-directional actions of dehydroepiandrosterone and aggression in female Siberian hamsters. *J. Exp. Zool.* 116-121.
71. Ribble DO y Salvioni M. 1989. Social organization and nest co-occupancy in *Peromyscus californicus*. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 26, 9-15.
72. Rosse PD. 1995. Mammalian species: *Phodopus campbelli*. *American Soc. Mammalog.* 503, 1-7.
73. Rosvall KA. 2013. Proximate perspectives on the evolution of female aggression: good for the gander, good for the goose? *Phill. Trans. R. Soc. B.* 1-12.
74. Rubenstein DR y Wikelski M. 2005. Steroid hormones and aggression in female Galápagos marine iguanas. *Horm. and Behav.* 48, 329-341.
75. Scott JP. 1966. Agonistic behavior of mice and rats: A review. *American Zoologist.* 6 (4), 683-701.
76. Scotti MAL, Scdmit KL, Newman AEM, Bonu T, Soma KK y Demas GE. 2009. Aggressive encounters differentially affect serum dehydroepiandrosterone and testosterone concentrations in male Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Horm. Behav.* 56, 376-381.
77. Shaikh MB, Brutus M, Siegel HE y Siegel A. 1986. Regulation of feline aggression by the bed nucleus of stria terminalis. *Brain Research. Bulletin.* 16, 179-182.
78. Sheng M y Greenberg ME. 1990. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron.* 4, 477-485.
79. Siegel A, Roeling TAP, Gregg TR y Kruk MR. 1999. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neurosci. Behav. Rev.* 23, 259-389.
80. Silva AL, Fry WHD, Sweeney C y Trainor BC. 2010. Effects of photoperiod and experience on aggressive behavior of female California mice. *Behav. Brain Reser.* 208, 528-534.
81. Simerly RB, Gorsky RA y Swanson LW. 1986. Neurotransmitter specificity of cells and fibers in the medial preoptic nucleus: an immunohistochemical study in the rat. *J. Comp. Neurolo.* 246, 343-363.

82. Simerly RB y Swanson LW. 1988. Projections of the medial preoptic nucleus: A *Phaseolus vulgaris* Leucoagglutinin anterograde trac-tracing study in the rat. *J. Comp. Neurolo.* 270, 209-242.
83. Sosulski DL, Bloom ML, Cutforth T, Axel R y Datta SR. 2011. Distinct representations of olfactory information in diferent cortical centers. *Nature.* 472, 213-215.
84. Stowers L y Logan DW. 2010. Olfactory mechanisms of stereotyped behavior: on the scent of specialized circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 274-280.
85. Stower L, Cameron P y Keller JA. 2013. Ominous odors: olfactory control of instinctive fear and aggression in mice. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23(3), 339-345.
86. Takahashi A y Miczek KA. 2014. Neurogenetics of aggressive behavior: studies in rodents. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 17, 3-44.
87. Trainor BC, Bird IM y Marler CA. 2003. Opposing hormonal mechanisms of aggression revealed through short-lived testosterone manipulations and multiple winning experiences. *Horm. Behav.* 45, 115-121.
88. Trainor BC y Marler CA. 2010. Aggression and Territoriality. *Elsevier Ltd.*
89. Trezza V, Campolongo P y Vanderschuren LJMJ. 2011. Evaluating the rewarding nature of social interactions in laboratory animals. *Dev. Cogn. Neurosci.* 1- 444-458.
90. Tulogdi A, Biro L, Barsvari B, Stankovic M, Haller J y Toth M. 2015. Neural mechanisms of predatory aggression in rats—implications for abnormal intraspecific aggression. *Behav. Brain. Res.* 283, 108–115.
91. Unger EK, Burke Jr KJ, Yang CF, Bender KJ, Fuller PM y Shah NM. 2015. Medial amygdalar aromatase neurons regulate aggression in both sexes. *Cell Rep.* 10(4), 453-462.
92. Wei D, Talwar V y Lin D. 2021. Neural circuits of social behaviors: innate yet flexible. *J. Neuron.* 109, 1-21.
93. Wingfield JC. 2005. A continuing saga. The role of testosterone in aggression. *Horm. Behav.* 48, 253-255.
94. Yang CF, Chiang MC, Gray DC, Prabhakaran M, Alvarado M, Juntti SA, Unger EK, Wells JA y Shah NM. 2013. Sexually dimorphic neurons in the ventromedial

hypothalamus govern mating in both sexes and aggressions in males. *Cell*. 153, 896-909.