




Artículo de revisión

Hormonas y neurociencias

Hormones and neurosciences

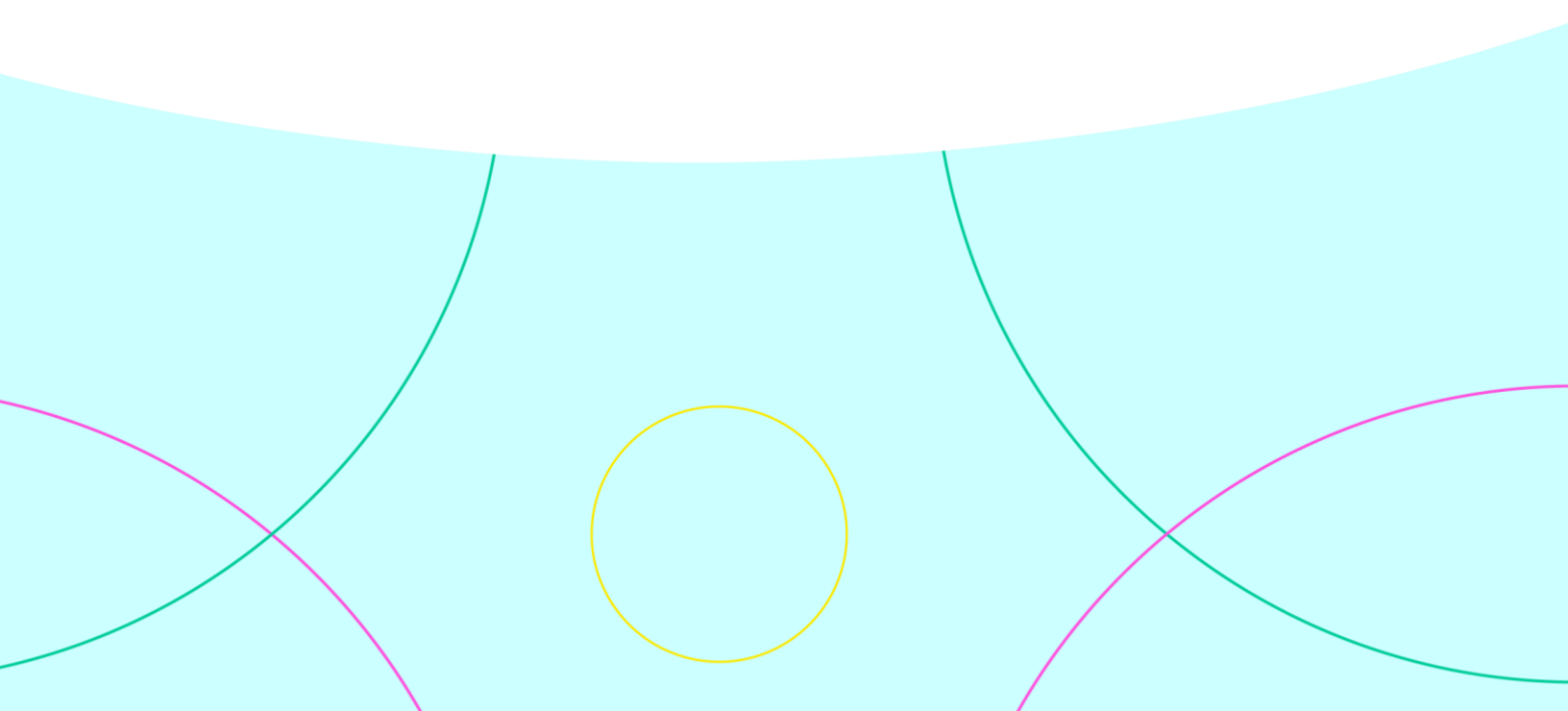
^{1*}Oscar González-Flores , ¹Marcos García-Juárez , ¹Raymundo Domínguez-Ordoñez 
¹Centro de Investigación en Reproducción Animal. Universidad Autónoma de Tlaxcala.

Este artículo está disponible en: <https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2634>

*Correspondencia: Oscar González-Flores. Centro de Investigación en Reproducción Animal. Plaza Hidalgo S/N Panotla, Tlaxcala, C.P. 90140. Teléfono: 2464621727. México. Email: oglezflo@gmail.com

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.



Resumen

En esta revisión se describen algunos aspectos para comprender los efectos de las hormonas y su efecto en el funcionamiento cerebral, utilizando para ello el estudio de la conducta sexual femenina (CSF). Las hormonas esteroides, como el estradiol (E_2) y la progesterona (P), juegan un papel importante en el desarrollo y la expresión de dicha conducta. Por ejemplo, se conoce que el E_2 prepara al sustrato neural involucrado en la regulación de la CSF (área preóptica; APO o el hipotálamo; HT, etc.) mientras que la P es quien dispara la expresión de dicha conducta. Además, se ha planteado que compuestos con diferentes estructuras químicas como: péptidos (hormona liberadora de gonadotropinas; GnRH, leptina, apelina-13), aminas biogénicas (adrenalina), prostaglandina E_2 (PGE_2), segundos mensajeros (adenosín monofosfato cíclico; AMPc, guanósín monofosfato cíclico; GMPc, etc.), pueden sustituir al efecto inductor de la P sobre la expresión de la CSF. Además, se describen algunos estudios realizados desde un punto de vista hormonal y celular en roedores, los cuales han contribuido al entendimiento de la fisiología reproductiva. También se describen algunos de los mecanismos intracelulares involucrados en la regulación de la expresión de dicho comportamiento como: a) la fosforilación de proteínas, b) los efectos de leptina y apelina-13, y su posible comunicación cruzada con hormonas esteroides. Finalmente, c) describiremos cómo los astrocitos, al liberar neurotransmisores en respuesta a diversas hormonas, podrían modular a las neuronas del HT involucradas en la liberación de la GnRH, misma que se encuentra en sincronía con la expresión de la CSF.

Palabras clave: Lordosis; hormonas; receptor a estrógenos (RE); receptor a progesterona (RP).

Abstract

This review describes some aspects to understand the effects of hormones and their impact on brain function, using the study of female sexual behavior (FSB) as a framework. Steroid hormones, such as estradiol (E_2) and progesterone (P), play an important role in the development and expression of this behavior. For example, E_2 is known to prepare the neural substrate involved in regulating FSB (preoptic area; POA or ventromedial hypothalamus; VMH, etc.), while P triggers the expression of this behavior. Furthermore, it has been suggested that compounds with different chemical structures, such as peptides (gonadotropin-releasing hormone; GnRH, leptin, apelin), biogenic amines (adrenaline), prostaglandin E_2 (PGE_2), and second messengers (cyclic adenosine monophosphate; cAMP, cyclic guanosine monophosphate; cGMP, etc.), could substitute for the inductive effect of P on the expression of FSB. Additionally, some studies conducted from a hormonal and cellular perspective in rodents are described, which have contributed to the understanding of reproductive physiology. The review also outlines some of the intracellular mechanisms involved in regulating the expression of this behavior, such as a) protein phosphorylation, b) the effects of leptin and apelin-13, and their possible cross-communication with steroid hormones. Finally, c) we will describe how astrocytes, by releasing neurotransmitters in response to various hormones, could modulate the VMH neurons involved in the release of GnRH, which is synchronized with the expression of FSB.

Keywords: Lordosis; hormones; estrogen receptor (ER); progesterone receptor (PR).

I. Introducción

1.1. Definición de hormonas

A principios del siglo XX (en 1905), el fisiólogo británico Ernest Starling¹ definió el concepto moderno de “hormona”. Así, las hormonas son sustancias químicas producidas por glándulas endocrinas que son liberadas y transportadas por el torrente circulatorio hasta tejidos distantes capaces de reconocerlas, ya que presentan receptores específicos para cada hormona y de esa manera regulan las funciones fisiológicas.

A través de las hormonas, las glándulas endocrinas pueden comunicarse con las células de diversas maneras, por ejemplo, dependiendo de la distancia que exista entre la célula emisora y la receptora, así como del medio a través del cual se transmite el mensaje.² En el contexto de las neurociencias, las hormonas desempeñan un papel fundamental en la modulación de la función cerebral y en consecuencia en el comportamiento, el estado de ánimo y las funciones cognitivas.³ Esta revisión explora cómo las hormonas interactúan con el cerebro, proporcionando una visión de su influencia en la salud y el comportamiento animal y humano.

1.2. Definición de hormonas

Los diferentes tipos de comunicación hormonal se han clasificado en endocrina, autocrina, paracrina y neuroendocrina. a) En la comunicación endocrina, las hormonas son liberadas por glándulas de secreción interna, es decir, liberan su contenido directamente al torrente sanguíneo, a través del cual viajan hasta sus células diana, es decir, células que contienen receptores que reconocen a la hormona. b) En la comunicación autocrina, las hormonas actúan sobre las mismas células que las producen para autorregular las funciones celulares en procesos como el crecimiento celular y la respuesta inmune.

c) La comunicación paracrina implica la liberación de hormonas que actúan sobre células vecinas a la glándula que las secretó. Por lo tanto, las hormonas no viajan a través del torrente sanguíneo, sino al espacio intercelular para alcanzar sus células diana cercanas. d) La comunicación neuroendocrina es una combinación de señalización neural y endocrina. Así, las neuronas liberan hormonas directamente al torrente circulatorio (por ejemplo, el sistema porta/hipofisiario) en respuesta a estímulos nerviosos.

2. Objetivo

La presente revisión tiene como objetivo describir los mecanismos celulares activados por diferentes hormonas en la facilitación de la CSF.

3. Materiales y métodos

Para la realización de este artículo de revisión, se incluyeron artículos originales y revisiones referentes a los mecanismos celulares involucrados en el despliegue de la CSF. Los criterios de inclusión para la búsqueda de información involucró: a) palabras clave como lordosis, proceptividad, conducta sexual femenina, RE, receptor a progesterona, leptina, apelina-13, receptores membranales, GnRH, PGE₂, cinasas, HT, APOm. b) la búsqueda de artículos y revisiones de relevancia en PubMed, así como la consulta de los artículos directamente en las revistas indizadas o libros de reconocido prestigio, mismos que pueden ser revisados a detalle en la sección de “Referencias” de esta misma revisión. Por lo tanto, se ha seleccionado cuidadosamente un total de 50 publicaciones, que incluyen desde aquellos que por su relevancia se han convertido en literatura clásica y que fueron publicados desde inicios del siglo XX hasta aquellos artículos novedosos que han sido publicados en el 2023. La exclusión de

literatura se basó en el criterio de no contemplar aquellas publicaciones que poseen poca o nula relación con el estudio de la CSF.

4. Tipos de hormonas y sus funciones

Las hormonas se clasifican de acuerdo a su estructura química y función en tres categorías; a) esteroideas como la testosterona, el E₂ o la P, éstas son derivadas del colesterol y pueden regular el metabolismo, la respuesta al estrés y el desarrollo sexual. Por otro lado, b) las hormonas peptídicas, como: GnRH, oxitocina, vasopresina, leptina o apelina-13 están compuestas de aminoácidos, formando cadenas peptídicas cortas. Éstas regulan procesos como la ovulación, las contracciones uterinas, la presión arterial o la regulación energética, etc. Por último, c) las monoaminas, como las catecolaminas, son derivadas de aminoácidos y están involucradas en la respuesta de "lucha o huida", así como en la regulación del estado de ánimo y la atención.

5. La conducta sexual femenina como modelo de estudio

El estudio de la CSF es un área de investigación rica y diversa que puede ser abordada desde múltiples perspectivas. A continuación, se describen diferentes enfoques para estudiar este comportamiento, los cuales incluyen: el estrictamente conductual, el comparativo, el hormonal y el análisis de mecanismos neuroendocrinos, celulares y moleculares.

5.1. Enfoque conductual

El enfoque conductual estudia la CSF sin profundizar en los mecanismos fisiológicos subyacentes. Este enfoque incluye la observación de los patrones de comportamiento sexual como la receptividad, la proceptividad y la selectividad de pareja.⁴ Ejemplos

característicos incluyen la forma en cómo las hembras muestran disposición para aparearse y cómo eligen a sus parejas. El condicionamiento sexual es un enfoque que ayuda en la exploración de cómo diferentes estímulos ambientales o sociales influyen en el comportamiento sexual.⁵ Para este enfoque se utilizan estrategias de recompensas o castigos que pueden modificar la frecuencia de comportamientos específicos. Un ejemplo de estudio es que la presencia de machos en diferentes condiciones ambientales afecta la disposición de las hembras en los comportamientos de cortejo para copular con el macho.

5.2. Enfoque comparativo

El enfoque comparativo explora la CSF en diferentes especies para identificar similitudes y diferencias que pueden proporcionar información sobre la evolución y la biología de esos comportamientos.⁶ Además, con este enfoque se puede estudiar la evolución del comportamiento, identificando los factores evolutivos y biológicos que han influido en la aparición y persistencia de ciertos comportamientos sexuales a lo largo del tiempo en distintas especies.

5.3. Enfoque hormonal

Este enfoque investiga cómo las hormonas influyen en la CSF, considerando tanto las hormonas producidas por el sistema endocrino como las producidas en el cerebro (neurohormonas).³ Incluye el estudio de las fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual (en las mujeres) o estral (en hembras de mamíferos inferiores) y cómo éstas afectan la CSF. Además, las hormonas se pueden administrar de manera exógena en animales que fueron desprovistos de sus gónadas y con ello poder observar sus efectos facilitadores o inhibidores sobre la CSF. El caso más representativo es el efecto sinérgico que

ejerce la administración de E₂ seguida h después de la P.

5.4. Enfoque neuroendocrino, celular y molecular

Este enfoque estudia los mecanismos fisiológicos subyacentes que regulan la CSF, incluyendo los sistemas neuroendocrinos, en donde áreas cerebrales (HT y APO) y las gónadas (ovarios, testículos) interactúan para regular dicho comportamiento.^{3,7} Los mecanismos celulares y moleculares analizan cómo los neurotransmisores (oxitocina, dopamina, noradrenalina, GnRH, entre otras) y los receptores hormonales en las células del cerebro influyen modulando la CSF. Tanto las observaciones conductuales comparativas, hormonales y moleculares proporcionan una visión objetiva que revela aspectos visibles del comportamiento, así como los procesos fisiológicos subyacentes.

6. Estudio de la conducta sexual femenina en las ratas

En las ratas, el estudio de la CSF se puede dividir en dos componentes principales: la proceptividad y la receptividad.⁴ Ambos comportamientos se encuentran estrechamente influenciados por las hormonas sexuales, principalmente el E₂ y la P. Por ejemplo, la proceptividad se refiere a las conductas estereotipadas que la hembra realiza y que son dirigidas hacia un macho para atraerlo y motivarlo para que lleve a cabo el apareamiento. Estas conductas incluyen: brincos sobre sus cuatro patas (*hopping*), carreras rápidas y cortas en forma de zigzag (*darting*), las cuales son promovidas por la presencia del macho. Además, durante esta etapa, la hembra puede realizar otra conducta que consiste en el movimiento de alta frecuencia de la cabeza, lo que provoca la vibración de las orejas (*ear wiggling*). Así mismo, la hembra muestra un mayor acercamiento hacia el

macho para que con ello él pueda identificar su estado reproductivo.

Por otro lado, la receptividad se refiere a la disposición que muestra la hembra para aceptar la monta del macho. En las ratas, el componente conductual más representativo del estado receptivo que presenta la hembra es a través de la adopción de la postura de lordosis (CL, un arqueamiento de la columna dorsolumbar y la elevación de la pelvis; Figura 1), lo que facilita la intromisión peneana en la vagina. Por lo tanto, esta postura es esencial para el apareamiento y el éxito reproductivo.

6.1. Influencia hormonal

Los comportamientos proceptivos y receptivos en las ratas están regulados por fluctuaciones en los niveles hormonales, particularmente del E₂ y la P.^{3,7,8} El E₂ inicialmente sensibiliza las áreas cerebrales involucradas en el despliegue de dichas conductas (APO, HT, etc.) al aumentar la síntesis de los RP y de otras moléculas; además, incrementa la sensibilidad al estímulo táctil en la región lumbar, lo que es crucial para la aparición de la CL. Esta última hormona también incrementa las conductas proceptivas y facilita la secreción de feromonas que atraen al macho y antes de la ovulación alcanzan su máximo nivel, lo que coincide con el despliegue de la CSF.

Por otro lado, la P actúa en combinación con el E₂ para modular la expresión de la CSF. Después del pico de E₂ existe un aumento en la secreción de P que es la responsable de que se produzca la receptividad al unirse sobre sus receptores intracelulares sintetizados previamente por el E₂.

Después de la ovulación, tanto en las ratas como en otras especies, los niveles altos de P pueden disminuir la receptividad, así como la proceptividad. Este fenómeno prepara a la hembra para una posible gestación, en caso de que haya ocurrido la fecundación durante el período fértil. En esta etapa, la P cumple un papel crucial en

la preparación del útero y el mantenimiento del embarazo, por lo que una disminución en los comportamientos proceptivos y receptivos ayuda a asegurar que las

A)



B)



condiciones sean óptimas para el desarrollo de los embriones si ocurre la fertilización.

Figura 1. Conducta de lordosis. La imagen muestra a dos ratas, la que se encuentra en el panel A) sin mostrar la dorsiflexión de la columna vertebral, mientras que en el panel B) se muestra a una rata realizando el despliegue de la CL.

7. Comunicación cruzada entre hormonas con diferentes estructuras químicas y diferentes mecanismos celulares

En la década de los 80's, el grupo del Dr. Beyer propuso un modelo unitario para explicar cómo la P y hormonas de origen no esterooidal podrían facilitar la CL.⁹ Este modelo propone que uno de los pasos cruciales es el efecto preparador que ejerce el E₂ en la producción de proteínas específicas, relacionadas con la excitabilidad neuronal. Se conoce que el E₂, a menos que se administre en grandes cantidades o dosis repetidas, no facilita la CL en ratas ovariectomizadas, sugiriendo que la mayoría de esas proteínas sintetizadas por E₂ se encuentran en un estado "inactivo" debido a su conformación, composición química o ubicación.

La inducción de la CL por grandes cantidades de E₂ podría ser el resultado de una síntesis anormalmente alta de proteínas inducidas por estrógenos, lo que genera un número "crítico" de proteínas activas suficientes para iniciar la CL. Sin embargo, en condiciones normales se requiere una hormona disparadora adicional para activar dichas proteínas inactivas.

La activación de las proteínas implica procesos como cambios en la conformación de la proteína (procesos alostéricos) o modificaciones en su composición química, como la fosforilación, metilación, acetilación, glucosilación y fosforilación.¹⁰ Por lo tanto, se ha propuesto que la fosforilación de proteínas es el principal mecanismo mediante el cual diversas hormonas regulan eventos intracelulares en células de mamíferos. Además, se ha

demostrado que dicha fosforilación de proteínas regula aspectos clave de la neurotransmisión, como la conductancia iónica, la liberación de neurotransmisores y la activación de la *tirosina hidroxilasa* (enzima limitante en la biosíntesis de catecolaminas).

En dicho modelo, las proteínas cinasas, enzimas clave en la fosforilación de proteínas, son activadas específicamente por varios segundos mensajeros, incluyendo AMPc, GMPc, péptidos, calcio y fosfolípidos. Así, las hormonas desencadenantes estimulan directa o indirectamente estas proteínas cinasas, promoviendo la fosforilación y la activación de las proteínas inactivas inducidas por estrógenos.²

El AMPc es particularmente importante como mediador para muchas hormonas y se considera crucial en la mediación propuesta de la fosforilación de las proteínas inactivas inducidas por estrógenos. En ese sentido se ha observado que E₂, GnRH, PGE₂, noradrenalina y α -hormona estimulante de los melanocitos, aumentan los niveles de AMPc en el tejido cerebral. Cabe señalar que, durante el proestro, cuando los niveles de P, GnRH o PGE₂ aumentan, también se produce un incremento concomitante del AMPc en el HT.^{8,9}

Se ha demostrado que tanto los derivados del AMPc, como los nucleótidos de guanosina y el forskolin, inducen CL en ratas ovariectomizadas tratadas con benzoato de estradiol (BE).^{11,12} Estos efectos fueron observados cuando se administraron tanto localmente en el hipotálamo ventromedial (HVM) o sistémicamente. Además, el tratamiento con inhibidores de *fosfodiesterasas*, como la teofilina, la cafeína y la metil-isobutilxantina, que aumentan los niveles de AMPc al interferir con su descomposición, potenciaron los efectos de dosis subóptimas de GnRH y P.^{7,8,9}

Estos datos respaldan la hipótesis de que el paso crítico en la facilitación de la lordosis

es la fosforilación de las proteínas inactivas inducidas por estrógeno, las cuales son mediadas por la activación de proteínas cinasas dependientes de AMPc en las neuronas del HVM. Además, se ha propuesto que otras cinasas, como la cinasa activada por mitógeno (MAPK) también pueden facilitar la CL (Figura 2).⁸

8. El receptor de la progesterona

Se han descrito principalmente dos isoformas intracelulares del RP en el cerebro: la RP-A y RP-B. Ambas isoformas median los efectos de la P en diferentes procesos fisiológicos. La RP-B se localiza abundantemente en el área tegmental ventral mientras que la expresión de la RP-A es relativamente baja o ausente. Esta área modula los comportamientos relacionados con la recompensa, como la adicción a las drogas y la búsqueda de recompensas naturales.¹³ Ambas isoformas del RP también se expresan en el núcleo anteroventral periventricular, el cual está involucrado en la regulación de la fisiología reproductiva como la secreción de GnRH durante el ciclo estral y menstrual en mujeres. Por otra parte, en el área preóptica media (APOm) se ha demostrado que los niveles de RPs varían a lo largo de las diferentes etapas del ciclo reproductivo.¹⁴ De igual manera, la expresión de ambas isoformas del RP se han encontrado en el núcleo arqueado, el cual está asociada con la regulación de las funciones reproductivas.^{7,15} Sin embargo, la expresión más abundante tanto de la RP-A como de la RP-B es en el HVM, el cual está involucrado en la regulación del equilibrio energético, la alimentación, el comportamiento sexual y la agresión.^{16,17}

Por último, cabe mencionar que la expresión de la RP-A y la RP-B puede variar en cada región cerebral dependiendo del sexo, el estado hormonal y la etapa de desarrollo, ya que estas isoformas del RP pueden estar involucrados en funciones

específicas relacionadas con alguna región cerebral particular e interactuar con otras

vías de señalización y sistemas de neurotransmisores para mediar sus efectos.

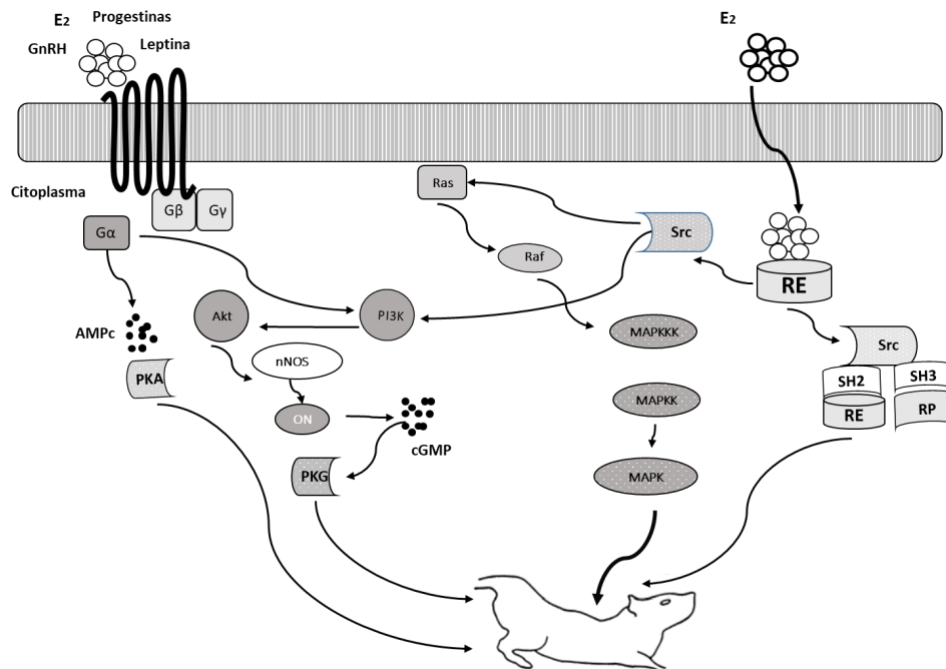


Figura 2. Vías de señalización intracelular involucradas en la activación de la conducta de lordosis. La imagen ejemplifica las vías de señalización intracelular activadas por compuestos con diferentes estructuras químicas. A la izquierda se representan compuestos de origen no esteroideo que activan los mecanismos intracelulares a través de receptores metabotrópicos anclados a la membrana celular, mientras que a la derecha se ilustran los compuestos esteroideos, cuyos efectos se producen al unirse a sus receptores intracelulares, ya que atraviesan la membrana celular por difusión pasiva debido a su naturaleza lipofílica. Como se observa en la figura, los receptores metabotrópicos pueden activar cascadas de señalización a través de la activación de proteínas G intracelulares. Es interesante señalar que las vías de señalización pueden entrecruzarse o complementarse, pero finalmente convergen para activar la conducta de lordosis. Esta característica asegura que los eventos fisiológicos, como la conducta de lordosis, ocurran incluso si alguna vía es inhibida.

9. Participación de la vía MAPK/proteosoma 26S en la inhibición secuencial

El proteosoma es un complejo proteico en forma de barril que se encuentra en todas las células eucariotas, arqueas y algunas bacterias. Su función principal es la degradación de proteínas dañadas o innecesarias, mediante un proceso llamado

proteólisis. Este proceso es crucial para mantener la homeostasis de proteínas dentro de la célula, eliminándolas cuando ya no son funcionales o que podrían ser perjudiciales. El proteosoma también juega un papel importante en la regulación de diversos procesos celulares, como la división celular, la respuesta al estrés y la expresión génica.¹⁸

Este organelo se encuentra compuesto por una estructura cilíndrica, conocida como la partícula 20S, que contiene múltiples sitios catalíticos; además, incluye dos unidades reguladoras, la 19S y la 11S, unidas a ambos lados de la partícula 20S. La subunidad 19S es la más abundante de las dos y juega un papel crucial en la degradación de proteínas. Las proteínas destinadas a la degradación deben ser modificadas primero con múltiples moléculas de ubiquitina, formando una cadena de poliubiquitina reconocida por la unidad reguladora 19S. Una vez unida a la subunidad 19S, la proteína ubiquitinada es translocada a la cámara catalítica 20S para su degradación. La eliminación de la cadena de poliubiquitina es esencial en la degradación de proteínas.¹⁸

Como ya fue mencionado, el RP desempeña un papel fundamental en la fisiología reproductiva; sin embargo, al igual que toda proteína, es degradado. La degradación del RP, una vez que ha cumplido su función, ocurre cuando se produce su fosforilación en la serina-294 y su ubiquitinación, permitiendo que sea reconocido por el proteosoma y en consecuencia lo conduce a la degradación. Para investigar la participación de la vía proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK, del inglés *mitogen activated protein kinase*) y el sistema proteosoma 26S en la regulación del comportamiento sexual inducido por P en hembras, en nuestro laboratorio utilizamos el modelo de la inhibición secuencial (IS) de la CSF en la rata. Este modelo se puede inducir en ratas ovariectomizadas y tratada con BE, en donde la administración inicial de P (40 horas (h) después) facilita la expresión de la CSF (lordosis y proceptividad); sin embargo, si a esas ratas se les administra una segunda dosis de P, de 24-36 h después, ya no se presenta la CL sino la IS. Este período refractario se ha correlacionado con la

reducción en los niveles de RPs en el HT y el APOm.¹⁹ Así, utilizamos ratas ovariectomizadas, pretratadas con BE, mismas que recibieron una infusión directamente en el ventrículo lateral del cerebro, del inhibidor de la MAPK, el PD98059, 30 min antes de la administración sistémica de P. Se evaluó la lordosis 4 h más tarde y 24 h después de una segunda inyección de P.²⁰ Los resultados mostraron que el inhibidor de la MAPK, administrado antes de la primera inyección de P, inhibió la facilitación de la CSF al ser evaluada 4 h después; sin embargo, la segunda dosis de P no indujo IS; es decir, promovió la expresión de la CL, contrario a lo que se esperaría. Adicionalmente, para investigar la participación del proteosoma 26S en la regulación de la CL, hembras ovariectomizadas fueron inyectadas con P sola o con P más los inhibidores del proteosoma 26S, el PSI (del inglés *proteasome inhibitor*) o el TLCK (del inglés *trypsin-like serine proteases*). Interesantemente, durante la prueba de IS en las ratas que recibieron P sola, la lordosis y proceptividad permanecieron inhibidas, tal y como se esperaba.²⁰ Interesante fue el resultado en donde las hembras que recibieron cualquier inhibidor del proteosoma 26S simultáneamente con la primera inyección de P, no mostraron IS después de la segunda dosis de P. Además, el análisis con western blot reveló que la primera inyección de P redujo el contenido de RP en el HT y la administración de inhibidores del proteosoma evitó la degradación de los RP tanto en el APOm como en el HT. Estos resultados sugieren que el sistema del proteosoma 26S regula la CL al modular el contenido de RP en el HT y el APOm; además, proporcionan evidencia de que la fosforilación del RP, dependiente de MAPK, activa los RP para la expresión de la CSF en ratas ovariectomizadas tratadas con E₂. Sin embargo, es importante señalar

que los RPs, al ser fosforilados por la MAPK, se convierten en sustratos para la ubiquitinación, es decir, el proceso los marca para ser degradados por el sistema del proteosoma 26S.^{21,22}

Se puede concluir que la fosforilación del RP dependiente de MAPK y la degradación por el sistema del proteosoma 26S abre un área de investigación para estudios terapéuticos, como el cáncer inducido por hormonas esteroides.

10. Vías de señalización de la Src tirosina cinasa y la MAPK

La *tirosina cinasa Src* es una proteína presente en todas las células eucariotas y se considera un componente clave en la integración de la señalización de esteroides y los factores de crecimiento intracelulares. La enzima responde a estímulos externos como factores de crecimiento, citocinas, moléculas de adhesión y antígenos.²³

La cinasa Src está constituida por los dominios SH3, SH2 y el dominio de cinasa (SH1) y un dominio SH4 ubicado en el extremo N-terminal, el cual fija a la enzima en la membrana celular. Una característica estructural de la cinasa Src es que presenta una cola C-terminal corta, en la que se localiza la tirosina 527, que al estar fosforilada sirve como pseudo-sustrato para el dominio SH2. La desfosforilación de esta tirosina, por una *tirosina fosfatasa*, resulta en la activación de la cinasa a través de la pérdida de interacciones intramoleculares de los dominios SH2 y SH3.²⁴ Además, la fosforilación de la tirosina 416 es necesaria para la activación del dominio de cinasa de la Src, lo que conduce a la activación de la cascada MAPK, una vía de señalización crucial que se produce desde las levaduras hasta los humanos, desempeñando un papel en la mayoría de los procesos celulares, incluyendo la diferenciación, proliferación, crecimiento y supervivencia celular.

La activación de la MAPK ocurre mediante la fosforilación de diferentes secuencias de MAPK: proteína cinasa cinasa cinasa activada por mitógeno (MAPKKK), proteína cinasa cinasa activada por mitógeno (MAPKK) y MAPK, siendo esta última la que finalmente fosforila diferentes proteínas. A través de mecanismos activos de exportación e importación, los RE y RP pueden viajar desde el núcleo al citoplasma celular. En sistemas *in vitro*, como cultivos celulares, se ha demostrado que el RP interactúa con el dominio SH3, mientras que el RE interactúa con el dominio SH2 de la *proteína cinasa Src*, activando la vía de señalización Src/Ras/Raf/MAPK.^{25,26}

Migliaccio y cols.,²⁶ fueron los primeros en demostrar que la activación de la MAPK por E₂ ocurre a través de la modulación dependiente de Src, ya que el tratamiento con dos antiestrógenos (OH-Tamoxifen e ICI 182,780) bloqueó dicha activación. Experimentos para estudiar la interacción proteína-proteína, utilizando proteínas endógenas y exógenas en un sistema libre de células, mostraron la interacción de Src-RP con RE, concluyendo que el RE es necesario para la interacción RP-Src y la posterior activación de la MAPK. Además, Boonyaratanakornkit y cols.,²⁵ mostraron que el RP es una proteína de anclaje para RE y Src. Por ejemplo, el RP establece interacciones con la Src a través de su dominio rico en prolina, en el N-terminal del receptor con el sitio SH3 de Src, y con el RE (en la fosfotirosina 537) en el dominio de interacción (ERID) ubicado en el dominio de unión al ligando del receptor.

Basado en esos hallazgos, nuestro laboratorio propuso que el complejo Src/RP/MAPK es crucial en la regulación de la CL. Así, la administración intraventricular de PP2, un inhibidor específico de la cinasa Src, redujo la CL inducida por esteroides (E₂, P, 5 α -DHP, 5 α ,3 α -Pgl, 5 β -DHP y 5 β ,3 β -Pgl), péptidos (leptina, GnRH), PGE2 y por la

estimulación vaginocervical en ratas pretratadas con BE.²⁷⁻³⁰ Por lo tanto, esos agentes al actuar a través de mecanismos directos e indirectos, estimulan los receptores de membrana acoplados a proteínas G (GPCR, del inglés *G protein coupled receptor*) ubicados en la membrana activando a la Src. La señalización de Src a través del sistema MAPK ocurre en un contexto de complejo multiproteínico con ambos RE y RP actuando como engranajes para activar una variedad de efectores enzimáticos. En apoyo de esta hipótesis, la infusión tanto de PP2 como de PD98059, en el HVM, bloqueó la facilitación de la lordosis inducida por el tratamiento con E₂ en ratas pretratadas con BE.²⁷⁻³⁰

11. Adipocinas

Las adipocinas son péptidos pequeños que se encuentran en diversos organismos y tienen funciones biológicas importantes. No existe una sola estructura de las adipocinas, ya que el término se refiere a una clase de péptidos más que a una molécula específica principalmente sintetizada en el tejido adiposo. Los receptores de las adipocinas pueden variar según el tipo específico de adipocina, generalmente son GPCR10.

Las adipocinas pueden participar en procesos como la regulación del sistema cardiovascular, el metabolismo y la inflamación; en el SNC, las adipocinas pueden estar involucradas en la modulación de la neurotransmisión, la neuroprotección y la regulación del apetito. Algunas de las adipocinas más estudiadas son la leptina y la apelina.

11.1. Leptina

La leptina es una hormona proteica de 16 kDa, compuesta por 167 aminoácidos, producida principalmente por los adipocitos. El receptor de la leptina es el receptor Ob-R, que pertenece a la familia de receptores de citocinas. Existen varias

isoformas del receptor de leptina (Ob-Ra, Ob-Rb, etc.), siendo la isoforma Ob-Rb la más funcional en términos de señalización intracelular.³¹ La leptina juega un papel crucial en la regulación del balance energético al inhibir el hambre, lo cual disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético. También está involucrada en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos, la función reproductiva y el sistema inmunológico.³²

En el SNC, la leptina actúa principalmente en los núcleos hipotalámicos para regular el apetito y el gasto energético. Esta hormona se une a sus receptores en el HT, lo que desencadena una cascada de señalización que inhibe las neuronas orexigénicas (que estimulan el apetito) y activa las neuronas anorexigénicas (que suprimen el apetito).

11.1.1. Mecanismos intracelulares activados por leptina

La leptina, al unirse a su receptor Ob-Rb, provoca la activación de señales intracelulares como: a) la vía de la JAK2/STAT3 comenzando por la autofosforilación de la *tirosina cinasa Janus 2* (JAK2), la cual fosforila y activa los factores de transcripción STAT3 (transductor de señales y activador de la transcripción), los cuales al ser fosforilados se dimerizan y translocan al núcleo para regular la expresión génica. b) induce la fosforilación de la *fosfatidilinositol 3-cinasa* (PI3K) que posteriormente conduce a la activación de la *proteína cinasa B*. Esta vía es importante para la regulación del metabolismo de la glucosa y la supervivencia celular. c) la activación de la JAK2 estimula la vía de la MAPK, específicamente ERK1/2, lo que influye en la proliferación y diferenciación celular.³²

11.1.2. Efectos de la leptina sobre la expresión de la conducta de lordosis

La leptina ha sido estudiada abundantemente como reguladora de la saciedad; sin embargo, también se conoce que regula la expresión de CSF en roedores de una manera que parece depender del estado metabólico o nutricional del animal.^{28,33,34} Así, la leptina facilita la CSF en hámster hembras alimentadas *ad libitum*; sin embargo, cuando los animales son privados de alimento, la leptina inhibe la lordosis.³⁴ Por el contrario, en ratas Zucker genéticamente obesas tratadas con E₂ y P, la leptina administrada intracerebralmente no aumentó la lordosis e inhibió la proceptividad.³³ Estos estudios sugieren que esta hormona pueden tener efectos facilitadores o inhibidores sobre la CSF de los roedores, dependiendo de su estado metabólico o nutricional.

Existen pocos estudios sobre los efectos moduladores de la leptina sobre la expresión de la CL en ratas alimentadas *ad libitum*. Experimentos realizados en nuestro laboratorio mostraron que las dosis de 1 y 3 µg indujeron CL de manera significativa a los 60 min después de la inyección, observándose una respuesta máxima a los 120 min, pero sin inducir algún comportamiento proceptivo con ninguna de las dosis utilizadas en ninguno de los tiempos probados.³⁵ La observación de que la leptina puede facilitar la CL mientras inhibe el comportamiento proceptivo indica que esta hormona puede disociar directa o indirectamente los mecanismos neurales subyacentes a la CSF en la rata hembra.

11.2. Apelina-13

La apelina-13 es un péptido de 77 aminoácidos, derivado de un precursor más grande llamado preproapelina. Las formas activas más comunes de la apelina son a) apelina-36, b) apelina-17 y apelina-13, dependiendo del procesamiento proteolítico que sufra su precursor. El receptor de la apelina-13 es el receptor APJ,

un GPCR. Esta hormona tiene múltiples funciones en el sistema cardiovascular, incluyendo la regulación de la presión arterial y el volumen sanguíneo. También juega un papel en la homeostasis de líquidos y en la función del miocardio. En el SNC, la apelina-13 está implicada en la regulación del balance energético, el comportamiento de la ingesta de alimentos y la neuroprotección. Además, se conoce que tanto la apelina-13 como su receptor APJ están distribuidos en varias regiones del cerebro, incluyendo el HT, donde contribuye a la regulación del apetito.³⁶

11.2.1. Mecanismos intracelulares activados por apelina-13

La apelina-13 ejerce efectos tanto vasodilatadores como vasoconstrictores dependiendo del contexto fisiológico y patológico. En general, en un endotelio sano los efectos vasodilatadores de la apelina suelen predominar. En este sentido, estimula la vasodilatación del músculo liso a través de la producción de óxido nítrico en las células endoteliales. Intracelularmente, activa a la Akt y PKC en las células endoteliales, favoreciendo la relajación del músculo liso y la dilatación de los vasos sanguíneos. Además, disminuye la concentración de calcio intracelular en las células del músculo liso vascular, lo que lleva a la relajación muscular y, por ende, a la vasodilatación.³⁶

Durante la vasoconstricción, la apelina-13 puede activar a la *fosfolipasa C*, que conduce a la producción de trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 incrementa la liberación de calcio de los reservorios intracelulares, promoviendo la contracción del músculo liso y la vasoconstricción.³⁶ Además, al activar a la PKC regula la contracción del músculo liso vascular y puede inducir vasoconstricción. En ciertas condiciones, la apelina-13 puede aumentar la concentración de calcio intracelular en las

células del músculo liso vascular, favoreciendo la contracción.

La apelina-13 también puede facilitar la CL modulando la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En ratas OVX tratadas con BE, la administración de apelina-13 facilita la CL de manera dualística ya que una dosis intermedia de 0.75 µg fue la que indujo la mayor respuesta conductual (similar a la ejercida por la P), mientras que la dosis de 1.5 µg indujo CL marginal.³⁷ Además, la CL inducida por apelina-13 está relacionada con la vía de óxido nítrico, ya que la administración de varios inhibidores de esta vía bloquearon la CL inducida por este péptido.³⁸

12. Papel de los astrocitos en la regulación de la lordosis

Estudios recientes han mostrado que los astrocitos contribuyen a la regulación de la CL. Los astrocitos son células gliales que forman parte del SNC, las cuales pueden modular la actividad de las neuronas liberadoras de GnRH ya que responden a los niveles de hormonas esteroideas como E₂ y P, liberando a los neurotransmisores, glutamato y GABA, y neuromoduladores que alteran la actividad de las neuronas liberadoras de GnRH.³⁹

Los esteroides regulan la expresión génica en los astrocitos, influenciando sus respuestas fisiológicas y patológicas.⁴⁰ Además, liberan factores de crecimiento y citocinas que afectan la función, la supervivencia neuronal⁴¹ y modulan la síntesis de otros esteroides, como la producción de P en respuesta a E₂.⁴² Micevych y Sinchak⁴³ propusieron que el E₂ induce la síntesis de P en astrocitos hipotalámicos, estimulando la secreción de GnRH y regulando la CL. Durante el proestro, el E₂ activa mERα en astrocitos hipotalámicos, iniciando una cascada que resulta en la producción de neuro P, activando la señalización PR-Src en

neuronas productoras de kisspeptinas (Kiss). Neuro P y E₂ inducen la liberación de Kiss, que se une a su receptor Kiss1 en neuronas liberadoras de GnRH, estimulando la liberación de GnRH y el aumento de LH.⁴⁴

Los astrocitos, a través de los efectos de la oxitocina sintetizan y provocan la liberación de la PGE₂, que actúa sobre sus receptores localizados en neuronas liberadoras de GnRH para aumentar la liberación de GnRH.⁴⁴ Por otro lado, los astrocitos interactúan con tanicitos para modular la actividad de las neuronas de GnRH.⁴⁴ Además, los tanicitos regulan el transporte de moléculas entre el líquido cefalorraquídeo y el HT. Las neuronas de GnRH, antes de que se produzca la ovulación, se encuentran englobadas por los tanicitos, mientras que durante el proestro las neuronas de GnRH comienzan a remodelar a los tanicitos, abriendo paso para llegar hasta los capilares del sistema porta hipofisiario, provocando la liberación de GnRH para que al llegar a la adenohipofisis libere tanto FSH como LH, hormonas responsables de llevar a cabo el desarrollo de la foliculogénesis y la ovulación, respectivamente.

Experimentos recientes mostraron que la inducción de la CL por oxitocina implica la vía oxitocina/PGE₂/GnRH en astrocitos hipotalámicos.⁴⁵ Antagonistas del receptor de oxitocina (atosiban), inhibidores de COX₂ (aspirina) y de receptores EP₄ (ONO), así como el inhibidor de GnRH-1 (antide) redujeron significativamente la CL inducida por oxitocina.⁴⁵

Por otro lado, se sabe que el E₂ potencia la señalización de TGFα/erbB₁/PGE₂ en células GnRH a través de señales gliales.⁴⁶ Por ejemplo, los astrocitos responden a las progestinas, aumentando la expresión y liberación de TGFβ1.⁴⁷ Mientras que los tanicitos expresan RE y regulan la expresión de eNOS y COX, influyendo en la interacción entre células no neuronales.⁴⁸ El hecho de

que el E₂ ejerza efectos rápidos sobre la actividad de las neuronas GnRH en primates sugiere que el E₂, sintetizado localmente en los astrocitos hipotalámicos, influye en la liberación de GnRH.⁴⁹ Además, se sabe que las progestinas y los metabolitos reducidos del anillo A, como 5 α -DHP y 5 α ,3 α -Pgl, modulan la expresión génica en astrocitos tipo 1 y estimulan la secreción de GnRH.⁵⁰

13. Conclusión

La presente revisión muestra que en los últimos años hemos pasado de un modelo molecular simple, para explicar la fisiología del comportamiento del estro modulado por las hormonas esteroides, a un esquema complejo con un gran número de protagonistas que son la base molecular de este comportamiento, en lo que es difícil determinar su papel preciso en el proceso. Sin embargo, están emergiendo claros resultados para poder explicar el aparente caos. Así, el comportamiento de estro no depende de la acción de una única señal intracelular, sino más bien de la coordinación de múltiples señales, tanto intra como extracelulares, que inciden en un sustrato neural complejo. Estas múltiples señales operan a través de una variedad de vías moleculares en un gran número de moléculas activando al RP que pudiera ser el mediador molecular común, pero también en moduladores intracelulares como las proteínas cinasas y la subsecuente fosforilación de proteínas.

14. Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

15. Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de CONAHCYT, CF-2023-G-289, para la realización de esta revisión.

16. Referencias

1. Starling EH. The Croonian Lectures on the Chemical Correlation of the Functions of the Body. *Lancet* 1905 166(4275): 339-341. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)81010-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)81010-0)
2. Norman AW, Litwack G. General Considerations of Hormones. In: Norman AW, Litwack G, editors. *Hormones*. New York: Academic Press 1987 p. 1-48.
3. Pfau JG, Jones SL, Flanagan-Cato LM, Blaustein JD. Female sexual behavior. In: Plant TM, Zeleznik AJ, editors. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Two-volume Set. USA: Elsevier 2015 p. 2287-2370. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397175-3.00050-8>
4. Beach FA. Sexual attractivity, proceptivity, and receptivity in female mammals. *Horm Behav* 1976 7(1): 105-138. [https://doi.org/10.1016/0018-506X\(76\)90008-8](https://doi.org/10.1016/0018-506X(76)90008-8)
5. Pfau JG, Kippin TE, Centeno S. Conditioning and sexual behavior: a review. *Horm Behav* 2001 40(2): 291-321. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1686>
6. Rodríguez-Gironés MA, Enquist M. The evolution of female sexuality. *Anim Behav* 2001 61(4): 695-704. <https://doi.org/10.1006/anbe.2000.1630>
7. Blaustein JD, Mani SK. Feminine Sexual Behavior from Neuroendocrine and Molecular Neurobiological Perspectives In: Lajtha A, Blaustein JD, editors. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. New York: Springer 2007 p.95-149. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30405-2_3
8. Beyer C, González-Flores O, García-Juárez M, González-Mariscal G. Non-ligand

- activation of estrous behavior in rodents: cross-talk at the progesterone receptor. *Scand J Psychol* 2003 44(3): 221-229. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.00339>
9. Beyer C, Canchola E, Cruz ML, Larsson K. A model for explaining estrogen progesterone interactions in induction of lordosis behavior. In: Cumming IA, Funder JW, Mendelsohn FAD, editors. *Endocrinology*. Canberra: Australian Academic of Sciences 1980 p. 615-618.
 10. Lodish H, Berk A, Kaiser C, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, Martin K, Yaffe M, Amon A. *Molecular Cell Biology*. 9th ed: W H Freeman 2021.
 11. Fernández-Guasti A, Rodríguez-Manzo G, Beyer C. Effect of guanine derivatives on lordosis behavior in estrogen primed rats. *Physiol Behav* 1983 31(5): 89-92.
 12. Mobbs CV, Rothfeld JM, Saluja R, Pfaff DW. Phorbol esters and forskolin infused into midbrain central gray facilitate lordosis. *Pharmacol Biochem Behav* 1989 34(3): 665-667. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(89\)90572-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(89)90572-8)
 13. Cai J, Tong Q. Anatomy and Function of Ventral Tegmental Area Glutamate Neurons. *Front Neural Circuits* 2022 16: 867053. <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.867053>
 14. Guerra-Araiza C, Villamar-Cruz O, Gonzalez-Arenas A, Chavira R, Camacho-Arroyo I. Changes in progesterone receptor isoforms content in the rat brain during the oestrous cycle and after oestradiol and progesterone treatments. *J Neuroendocrinol* 2003 15(10): 984-990. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2003.01088.x>
 15. Korf HW, Moller M. Arcuate nucleus, median eminence, and hypophysial pars tuberalis. *Handb Clin Neurol* 2021 180: 227-251. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00015-X>
 16. Hashikawa Y, Hashikawa K, Falkner AL, Lin D. Ventromedial Hypothalamus and the Generation of Aggression. *Front Syst Neurosci* 2017 11: 94. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00094>
 17. Kim KW, Donato Jr., Berglund ED, Choi YH, Kohno D, Elias CF, DePinho, RA, Elmquist JK. FOXO1 in the ventromedial hypothalamus regulates energy balance. *J Clin Invest* 2012 122(7): 2578-2589. <https://doi.org/10.1172/JCI62848>
 18. Jung T, Catalgol B, Grune T. The proteasomal system. *Mol Aspects Med* 2009 30(4): 191-296. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2009.04.001>
 19. Parsons B, McGinnis MY, McEwen BS. Sequential inhibition of progesterone: effects on sexual receptivity and associated changes in brain cytosol progesterin binding in the female rat. *Brain Res* 1981 221(1): 149-160. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)91069-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)91069-6)
 20. González-Flores O, Guerra-Araiza C, Cerbon M, Camacho-Arroyo I, Etgen AM. The 26S proteasome participates in the sequential inhibition of estrous behavior induced by progesterone in rats. *Endocrinology* 2004 145(5): 2328-2336. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1162>
 21. Camacho-Arroyo I, Villamar-Cruz O, González-Arenas A, Guerra-Araiza C. Participation of 26S proteasome in the regulation of progesterone receptor concentrations in the rat brain.

- Neuroendocrinology 2002 76(5): 267-271. <https://doi.org/10.1159/000066623>
22. Qiu M, Lange CA. MAP-kinases couple multiple functions of human progesterone receptors: degradation, transcriptional synergy, and nuclear association. *J Steroid Biochem Molec Biology*. 2003 85(2-5): 147-157. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00221-8](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00221-8)
 23. Brown MT, Cooper JA. Regulation, substrates and functions of src. *Biochim Biophys Acta* 1996 1287(2-3): 121-149. [https://doi.org/10.1016/0304-419X\(96\)00003-0](https://doi.org/10.1016/0304-419X(96)00003-0)
 24. Roskoski RJr. Src kinase regulation by phosphorylation and dephosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 331(1): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.012>
 25. Boonyaratanakornkit V, Bi Y, Rudd M, Edwards DP. The role and mechanism of progesterone receptor activation of extranuclear signaling pathways in regulating gene transcription and cell cycle progression. *Steroids* 2008 73(9-10): 922-928. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.01.010>
 26. Migliaccio A, Piccolo D, Castoria G, Di Domenico M, Bilancio A, Lombardi M, Gong W, Beato M, Auricchio F. Activation of the Src/p21ras/Erk pathway by progesterone receptor via cross-talk with estrogen receptor. *Embo J* 1998 17(7): 2008-2018. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.7.2008>
 27. Domínguez-Ordóñez R, García-Juárez M, Lima-Hernández FJ, Gómora-Arrati P, Domínguez-Salazar E, Luna-Hernández A, Hoffman KL, Blaustein JD, Etgen AM, González-Flores O. Protein kinase inhibitors infused intraventricularly or into the ventromedial hypothalamus block short latency facilitation of lordosis by oestradiol. *J Neuroendocrinol* 2019 31(12): e12809. <https://doi.org/10.1111/jne.12809>
 28. García-Juárez M, Beyer C, Gómora-Arrati P, Domínguez-Ordóñez R, Lima-Hernández FJ, Eguibar, Galicia-Aguas YL, Etgen AM, González-Flores O. Lordosis facilitation by leptin in ovariectomized, estrogen-primed rats requires simultaneous or sequential activation of several protein kinase pathways. *Pharmacol Biochem Behav* 2013 1(10): 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.05.014>
 29. González-Flores O, Beyer C, Gómora-Arrati P, García-Juárez M, Lima-Hernández FJ, Soto-Sánchez A, Etgen AM. A role for Src kinase in progestin facilitation of estrous behavior in estradiol-primed female rats. *Horm Behav* 2010 58(2): 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.03.014>
 30. Lima-Hernández FJ, Beyer C, Gómora-Arrati P, García-Juárez M, Encarnación-Sánchez JL, Etgen AM, González-Flores O. Src kinase signaling mediates estrous behavior induced by 5 β -reduced progestins, GnRH, PGE2 and vaginocervical stimulation in estrogen-primed rats. *Horm Behav* 2012 62: 579-584. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.09.004>
 31. Wauman J, Zabeau L, Tavernier J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017 8: 30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00030>
 32. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* 1998 76(5): 1405-1420. <https://doi.org/10.2527/1998.7651405x>

33. Fox AS, Olster DH. Effects of intracerebroventricular leptin administration on feeding and sexual behaviors in lean and obese female Zucker rats. *Horm Behav* 2000 37(4): 377-387. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2000.1580>
34. Wade GN, Lempicki RL, Panicker AK, Frisbee RM, Blaustein JD. Leptin facilitates and inhibits sexual behavior in female hamsters. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1997 272(4 Pt 2): R1354-R1358. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.272.4.R1354>
35. García-Juárez M, Beyer C, Soto-Sánchez A, Domínguez-Ordoñez R, Gómora-Arrati P, Lima-Hernández FJ, Eguibar JR, Etgen AM, González-Flores O. Leptin facilitates lordosis behavior through GnRH-1 and progesterin receptors in estrogen-primed rats. *Neuropeptides* 2011 45(1): 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2010.11.001>
36. Kurowska P, Barbe A, Rozycka M, Chmielinska J, Dupont J, Rak A. Apelin in Reproductive Physiology and Pathology of Different Species: A Critical Review. *Int J Endocrinol* 2018 2018:9170480. <https://doi.org/10.1155/2018/9170480>
37. García-Juárez M, Luna-Hernández A, Tapia-Hernández S, Montes-Narvaez O, Domínguez-Ordoñez R, Tecamachaltzi-Silvarán MB, Pfaus JG, González-Flores O. Apelin-13 facilitates lordosis behavior following infusions to the ventromedial hypothalamus or preoptic area in ovariectomized, estrogen-primed rats. *Neurosci Lett* 2022 773: 136518. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136518>
38. Luna-Hernández, A. García-Juárez, M. Palafox-Moreno, J. Téllez-Angulo, B. Domínguez-Ordóñez, R. Pfaus, JG. González-Flores, O. Participation of the nitric oxide pathway in lordosis induced by apelin-13 in female rats. *Horm Behav* 2023 156: 105449. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2023.105449>
39. Ojeda SR, Prevot V, Heger S, Lomniczi A, Dziedzic B, Mungenast A. Glia-to-neuron signaling and the neuroendocrine control of female puberty. *Ann Med* 2003 35(4): 244-255. <https://doi.org/10.1080/07853890310005164>
40. Acaz-Fonseca E, Avila-Rodriguez M, Garcia-Segura LM, Barreto GE. Regulation of astroglia by gonadal steroid hormones under physiological and pathological conditions. *Prog Neurobiol* 2016 144: 5-26. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.06.002>
41. Smith GM, Strunz C. Growth factor and cytokine regulation of chondroitin sulfate proteoglycans by astrocytes. *Glia* 2005 52(3): 209-218. <https://doi.org/10.1002/glia.20236>
42. Sinchak K, Mohr MA, Micevych PE. Hypothalamic Astrocyte Development and Physiology for Neuroprogesterone Induction of the Luteinizing Hormone Surge. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 11: 420. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00420>
43. Micevych P, Sinchak K. The Neurosteroid Progesterone Underlies Estrogen Positive Feedback of the LH Surge. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011 2: 90. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00090>

44. Clasadonte J, Poulain P, Hanchate NK, Corfas G, Ojeda SR, Prevot V. Prostaglandin E2 release from astrocytes triggers gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron firing via EP2 receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 108(38): 16104-16109. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107533108>
45. Domínguez-Ordóñez R, García-Juárez M, Tapia-Hernández S, Luna-Hernández A, Galíndo-Madrid ME, Tecamachaltzi-Silvaran MB, Hoffman KL, Pfaus JG, González-Flores O. Oxytocin induces lordosis behavior in female rats through the prostaglandin E2/GnRH signaling system. *Horm Behav* 2021 136: 105081. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2021.105081>
46. Prevot V, Cornea A, Mungenast A, Smiley G, Ojeda SR. Activation of erbB-1 signaling in tanycytes of the median eminence stimulates transforming growth factor beta1 release via prostaglandin E2 production and induces cell plasticity. *J Neurosci* 2003 23(33): 10622-10632. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-33-10622.2003>
47. Ma YJ, Ojeda SR. Neuroendocrine control of female puberty: glial and neuronal interactions. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997 2(1): 19-22. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.1997.5>
48. De Seranno S, d'Anglemont de Tassigny X, Estrella C, Loyens A, Kasparov S, Leroy D, Ojeda SR, Beauvillain J, Prevot V. Role of estradiol in the dynamic control of tanycyte plasticity mediated by vascular endothelial cells in the median eminence. *Endocrinology* 2010 151(4):1760-1772. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0870>
49. Brann DW, Lu Y, Wang J, Zhang Q, Thakkar R, Sareddy GR, Pratap UP, Tekmal RR, Vadlamudi RK. Brain-derived estrogen and neural function. *Neurosci Biobehav Rev* 2022 132: 793-817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.014>
50. Sharif A, Baroncini M, Prevot V. Role of glia in the regulation of gonadotropin-releasing hormone neuronal activity and secretion. *Neuroendocrinology* 2013 98(1): 1-15. <https://doi.org/10.1159/000351867>