

INFORME CIENTÍFICO SOBRE LA COMUNICACIÓN
MATERNO-FILIAL EN EL EMBARAZO

CÉLULAS MADRE Y VÍNCULO DE APEGO EN EL CEREBRO DE LA MUJER

Natalia López Moratalla

Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular

Enrique Sueiro Villafranca

Doctor en Comunicación Biomédica

Madrid, 3 de junio de 2008



Universidad
de Navarra

Índice

Introducción	2
I. CÉLULAS MADRE Y DESARROLLO DEL EMBRIÓN. RELACIONES FETO-MATERNAS	3
1. Células madre totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales, progenitoras y diferenciadas.	3
2. Las células crean asimetrías porque necesitan cambio continuo para mantener vivo el organismo y no caer en el equilibrio letal.....	3
3. En <i>Nature</i> (2) se dice que “guardamos memoria de nuestro primer día de vida”. ¿Qué datos muestra hoy la ciencia?	4
4. Desde su primer día el embrión y la madre se envían señales. ¿Cómo se desarrolla ese diálogo molecular?	5
5. ¿Cómo es el proceso biológico natural por el que las defensas de la madre contra lo extraño se desactivan a petición del embrión?.....	5
6. Mientras anida (2ª semana), el embrión se estructura en 2 capas y genera nuevas células madre (5)...	6
7. Hay constancia de que 16 días después de la fecundación comienzan a formarse los vasos, la sangre, las células neuronales... ¿Qué ocurre en el corazón, el hígado y el páncreas del embrión?.....	7
8. Formación del sistema nervioso (6).....	7
9. Formación del sistema circulatorio (7).	7
10. <i>Microquimerismo</i> : la madre guarda <i>memoria</i> de cada embarazo como células madre fetales.	9
Referencias.....	10
Información complementaria para especialistas.....	11
II. NEUROBIOLOGÍA DEL VÍNCULO AFECTIVO-EMOCIONAL EN LA MUJER GESTANTE	12
1. Los vínculos que ligan a los progenitores con sus crías, condición de supervivencia de las especies. .	12
2. Características del cerebro materno.....	13
3. El proceso biológico natural del embarazo reduce el estrés en la mujer.....	14
4. Plasticidad funcional del cerebro materno.	15
Al ver la fotografía del hijo (2)	15
Al oír el llanto o la risa del hijo (3)	15
Al ver en vídeo al hijo en una situación positiva y otra negativa (4)	15
5. Plasticidad estructural del cerebro materno.	16
Referencias.....	17
Información complementaria para especialistas.....	18

Introducción

Lo que la Física fue al siglo XX será la Biología al XXI, según pronostica *The Economist*. Aún queda casi toda la centuria por delante, pero los 8 primeros años confirman inicialmente esta hipótesis. Es más, los meses transcurridos en 2008 parecen ahondar en esta tendencia. Como podrá observarse en la bibliografía de este informe, es abundante la publicación de artículos científicos que permiten conocer mejor el proceso biológico natural de la vida humana.

Entre los campos más estudiados figuran, por un parte, las células madre y, por otra, el llamado *vínculo de apego* en el cerebro de la mujer gestante. En un intento de síntesis, este informe integra los últimos datos conocidos sobre la comunicación materno-filial en el embarazo. Para ello se analizan los artículos publicados en las revistas científicas de mayor impacto, como *Nature*, *Science*, *Cell*, *PNAS* o *TRENDS in Neurosciences*. Se constata, no sólo un incremento exponencial en la cantidad de investigaciones, sino cambios sustanciales en ámbitos como la Embriología y la Neuroimagen. Por ejemplo, los paradigmas de la Embriología se han revolucionado al conocerse la asimetría del cigoto y la consecuente creación de un plano de división celular que organiza el embrión bicelular, según ejes que darán lugar a la forma corporal. Así puede observarse en las imágenes del embrión de 5 días (*blastocisto*).

Parejo a este avance en el conocimiento científico, crece el interés de la ciudadanía por formarse una opinión con base en los últimos datos conocidos. No hay más que echar un vistazo a la prensa diaria y a los medios de información general para certificar este fenómeno. Responder a esta demanda social exige habilidades de comunicación que permitan simplificar lo complejo de manera adecuada.

El reto de la divulgación ha llevado a un equipo de especialistas de la Universidad de Navarra a elaborar el *Informe científico sobre la comunicación materno-filial en el embarazo: células madre y vínculo de apego en el cerebro de la mujer*. Es resultado del trabajo de expertos en Biología Molecular, Neurobiología, Neuroimagen, Psiquiatría, Sociología y Comunicación. La dirección ha corrido a cargo de Natalia López Moratalla, catedrática de Bioquímica y Biología Molecular, y Enrique Sueiro Villafranca, doctor en Comunicación Biomédica, con la colaboración de Alejandro Navas García, profesor de Sociología; Pilar López García, psiquiatra y especialista en Neuroimagen; Adrián Cano, doctor en Psiquiatría y Psicología; Iranzu González de la Tajada, doctora en Biología; Ignacio Tosar Bacarizo, biólogo e ilustrador; y Natalia Horstmann Largacha, periodista. También ha colaborado José Manuel Giménez-Amaya, catedrático de Anatomía y Embriología de la Universidad Autónoma de Madrid.

I. CÉLULAS MADRE Y DESARROLLO DEL EMBRIÓN. RELACIONES FETO-MATERNAS

1. Células madre totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales, progenitoras y diferenciadas.

La construcción del organismo es un proceso dinámico de a) formación de los diversos tipos de células madre, b) organización en estructuras espaciales, c) maduración y d) almacenamiento. Este proceso se ordena jerárquicamente en el espacio y el tiempo.

Producto de la fecundación de los gametos (óvulo y espermatozoide), la célula madre *totipotencial* es capaz de generar el organismo completo. Para ello crea células *pluripotenciales*, a su vez capaces de madurar hacia diversas células madre *multipotenciales*, éstas a otras *progenitoras* y, finalmente, a las *diferenciadas* de un tejido concreto. Desde la etapa embrionaria-fetal, algunas células madre se almacenan en localizaciones precisas (*nicho*): son las denominadas células madre de *adulto*, las que permanecen el resto de la vida.

La trayectoria vital de un individuo consiste en la expresión selectiva y ordenada de los genes, que permite la aparición de células diferentes. Las células se agrupan espacialmente en las estructuras propias de cada órgano, tejido o sistema. El proceso de formación de todo órgano tiene su *calendario* natural de inicio y término.

Permanecer vivo exige un continuo intercambio con el medio natural, que varía con el tiempo. Este movimiento aleja al ser vivo de un equilibrio mortal: sin intercambio de materia y energía no hay vida. Durante el desarrollo embrionario ese medio natural es la madre. Tras el nacimiento, ese medio natural es externo. Para cada parte del organismo y de cada célula, el medio es el resto del cuerpo o del órgano del que forma parte. Vivir es crecer, desarrollarse, madurar, renovar las células, regenerar los órganos y envejecer. El constante cambio de las células madre garantiza la vida.

En todas las etapas del desarrollo es imprescindible que las células madre reciban una señal, generada en una etapa anterior. Esa *señal externa* puede enviarse desde otra célula o proceder de un contacto célula-célula. En ambos casos hay una interacción de una molécula con un *receptor* de la membrana. La célula procesa la señal a través de interacciones moleculares y reacciones químicas ordenadas que originan la denominada *vía de señalización*.

Para recibir e interpretar adecuadamente esa señal, la célula debe encontrarse en el estado que le corresponde (pluripotencial, multipotencial, progenitora o diferenciada) y, además, situarse en su *nicho* propio (1). Para entender mejor el desarrollo embrionario resulta clave conocer cómo las células madre interpretan las señales y cuáles son sus *nichos* propios en todas sus etapas de maduración y almacenamiento.

2. Las células crean asimetrías porque necesitan cambio continuo para mantener vivo el organismo y no caer en el equilibrio letal.

Hoy se sabe que la dinámica temporal de la vida consiste en una continua creación de *asimetrías*. Si todos los componentes del sistema -las células- se mantuvieran iguales y uniformemente distribuidos, no formarían un ser vivo, sino un conjunto de células sin unidad vital.

La distribución asimétrica de las células según los ejes cabeza-cola, dorso-ventral y derecha-izquierda da lugar a la forma corporal.

Todas las células madre y muchas de las maduras se dividen con ritmo propio. Buena parte de las divisiones son simétricas y, por tanto, sólo se da una proliferación (multiplicación de las mismas

células). Sin embargo, en determinadas circunstancias una célula madre sufre divisiones asimétricas que generan dos células desiguales: una es idéntica a la original, y por ello mantiene la población; y otra se diferencia a un estado más maduro.

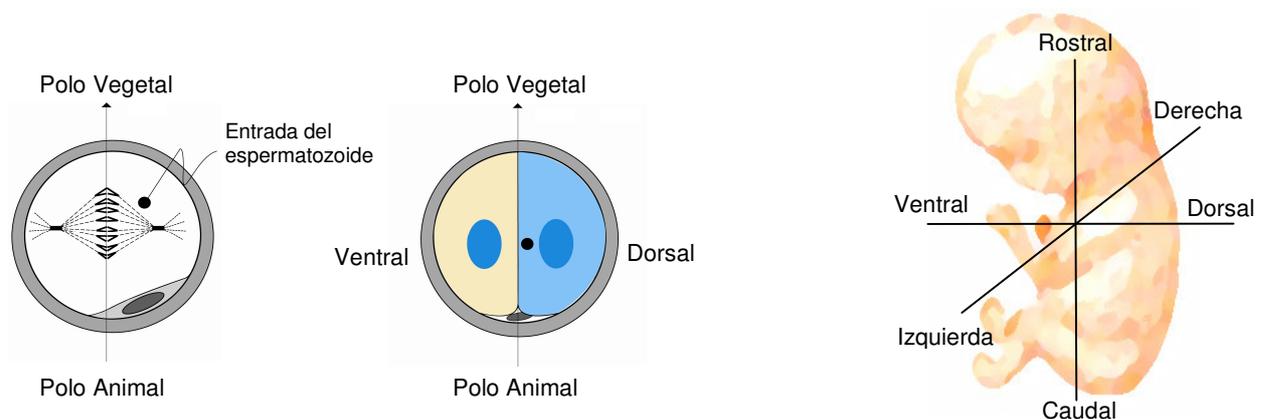
3. En *Nature* (2) se dice que “guardamos memoria de nuestro primer día de vida”. ¿Qué datos muestra hoy la ciencia?

Día 1: la primera célula, el cigoto constituido en la fecundación, es asimétrica, con una distribución bipolar de sus componentes. De la primera división resultan 2 células desiguales, que constituyen el embrión en estado bicelular y que seguirán caminos distintos en el desarrollo. Afirmar que “guardamos memoria de nuestro primer día de vida” (2) se refiere al hecho de que esta primera división determina ya el eje dorso-ventral del cuerpo. El eje cabeza-cola, perpendicular al dorso-ventral, queda establecido en ese momento, a falta de determinar qué polo será rostral (de rostro) y cuál caudal (de cola). Esto sucede en la 2ª semana y así se fija también el eje derecha-izquierda.

La fecundación aumenta la polarización propia del óvulo. Cuando madura es una célula con cierta asimetría, con un polo animal y otro vegetal. Al inicio de la fecundación el espermatozoide penetra por una zona intermedia entre los polos del óvulo. En ese punto de entrada se liberan iones calcio que se distribuyen por el óvulo, como una onda expansiva, y crean una especie de estela de distinta gradación en la concentración de calcio.

Esta distribución desigual de calcio desde el espermatozoide hacia el resto del óvulo determina que el cigoto sea totalmente asimétrico y, tras la primera división, se convierta en embrión bicelular. El cigoto es totipotencial: capaz de generar un organismo completo. Las 2 nuevas células tienen diferente concentración de calcio, molécula que regula la información genética y la velocidad de multiplicación celular.

Día 1: la primera división celular determina el eje dorso-ventral, primer indicio de la forma corporal del feto



Día 2: la célula más rica en calcio se divide antes y genera el embrión tricelular. Las células ricas en calcio son pluripotenciales, capaces de producir todos los tipos celulares en la medida en que forman parte del embrión. Esta capacidad procede de los genes específicos de la pluripotencialidad (3), que se activan por el calcio y ordenan a la célula mantenerse indiferenciada, sin definir aún en qué dirección madurar. Por el contrario, las procedentes de la célula pobre en calcio comienzan a madurar por la acción propia de los genes específicos del tejido *trofoblástico*. El *trofoblasto* es una especie de recubrimiento o envoltorio del embrión.

Día 3: el embrión consta de 8 células: 4 pluripotentes y 4 que han comenzado su maduración.

Día 4: empieza a formarse en el embrión una cavidad que desplaza hacia un extremo las células pluripotentes que forman la *masa celular interna* (MCI).

Día 5: el embrión, ahora llamado *blastocisto*, se ha desarrollado gracias al diálogo molecular durante su recorrido por las Trompas de Falopio en dirección al útero. El blastocisto se compone de células madre embrionarias pluripotenciales (ES) y células madre del *trofoblasto* (TS). Las ES forman la masa celular interna y de ellas derivan los más de 200 tipos de células maduras del cuerpo humano. Las TS maduran y se convierten en tejido extraembrionario.

Los paradigmas de la Embriología se han revolucionado al conocerse la asimetría del cigoto y la consecuente creación de un plano de división celular que organiza el embrión bicelular, según ejes corporales.

4. Desde su primer día el embrión y la madre se envían señales. ¿Cómo se desarrolla ese diálogo molecular?

En este proceso el embrión envía señales (moléculas de interleuquina IL-1) que reciben los receptores específicos de las Trompas. Como respuesta, las Trompas producen varias sustancias:

- a) Los llamados factores de crecimiento (CSF-1, LIF), que permiten el desarrollo embrionario. Concretamente el factor LIF, por tener receptores en las células del trofoblasto (la envoltura) del embrión, hace posible que sus células formen parte del sistema inmune en esta etapa de gestación. Es decir, el trofoblasto empieza a actuar como la *piel del embrión*.
- b) Unas moléculas de superficie, complementarias de las de la *piel del embrión*, que indican el recorrido que debe seguir el embrión por las Trompas y el lugar donde debe detenerse para anidar.
- c) Los conocidos como factores de supervivencia (inhibidores de la apoptosis o muerte celular programada), que inyectan la vitalidad que el embrión necesita porque, durante los 5 primeros días, no dispone de más energía que la guardada en el óvulo.

Tras este primer diálogo molecular, hay 3 momentos de especial intensidad en la comunicación materno-filial por el contacto directo, que ya no es de células, sino de tejidos:

Días 6-7: el blastocisto se introduce en el epitelio uterino (superficie interna del útero), donde inicia la anidación. Por tanto, se produce un contacto físico directo entre tejidos.

Días 7-9: en su penetración en una segunda capa del útero (el endometrio), el embrión libera sangre de vasos capilares de la madre para recibir la energía necesaria mientras no disponga de sangre propia. La autonomía de disponer de sistema circulatorio propio se alcanza en la 3ª semana.

Día 15: a partir de ese día se organiza el sistema circulatorio, gracias al flujo de sangre materna que llega a través de la placenta.

5. ¿Cómo es el proceso biológico natural por el que las defensas de la madre contra lo extraño se desactivan a petición del embrión?

En una etapa posterior se establece un diálogo molecular que convierte al sistema inmunológico materno en tolerante hacia el embrión (4). La tolerancia inmunológica se activa a petición del embrión, a través de una red de sustancias que liberan y actúan localmente y silencian todas las células maternas que generarían el natural rechazo hacia lo extraño: las células denominadas "asesinas naturales" (NK o *natural killers*); los linfocitos T, tóxicos para las células extrañas; y los

linfocitos B, que producen los anticuerpos de rechazo. Aunque el embrión, 50% materno y 50% paterno, resulta extraño a la madre, la atmósfera de tolerancia inmunológica creada en el diálogo molecular hace que la madre perciba al embrión como algo no propio y, sin embargo, sin señales de peligro que activarían las defensas.

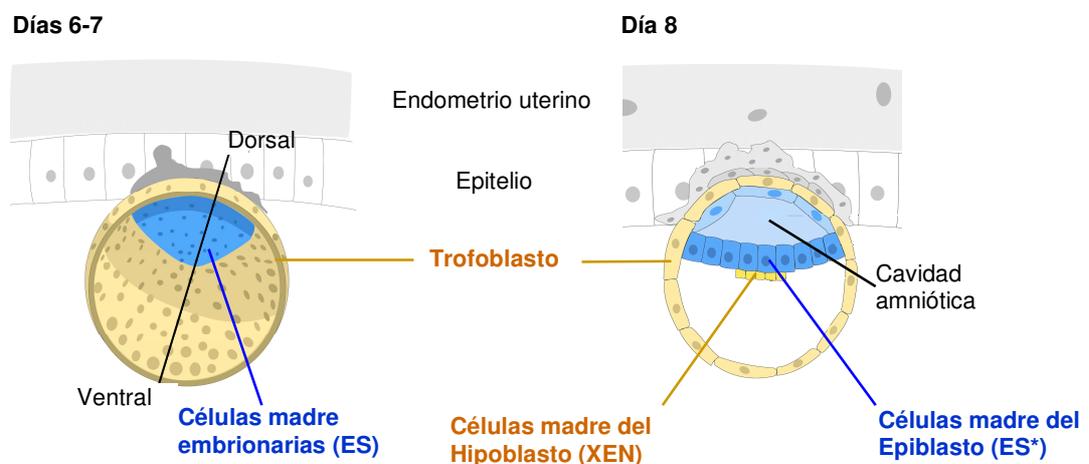
A petición del embrión, la inducción de tolerancia inmunológica en la madre hace de la gestación una simbiosis de 2 vidas: el embrión no es una parte de la madre ni tampoco un injerto, que sería rechazado de forma natural por ser algo extraño que conlleva peligro.

6. Mientras anida (2ª semana), el embrión se estructura en 2 capas y genera nuevas células madre (5).

En el Día 8 las células madre embrionarias que forman la masa interna celular del blastocisto se transforman en una capa (epiblasto) que será el dorso del embrión. El epiblasto se compone de células madre pluripotenciales en un estado más diferenciado que las embrionarias (ES^{*}). En el epiblasto ya está definido el eje rostral-caudal (rostro-cola).

Las células que limitan esa masa interna celular forman la 2ª capa (hipoblasto) y son las células madre del hipoblasto (XEN), progenitoras de estructuras extraembrionarias, como el saco vitelino (Día 10).

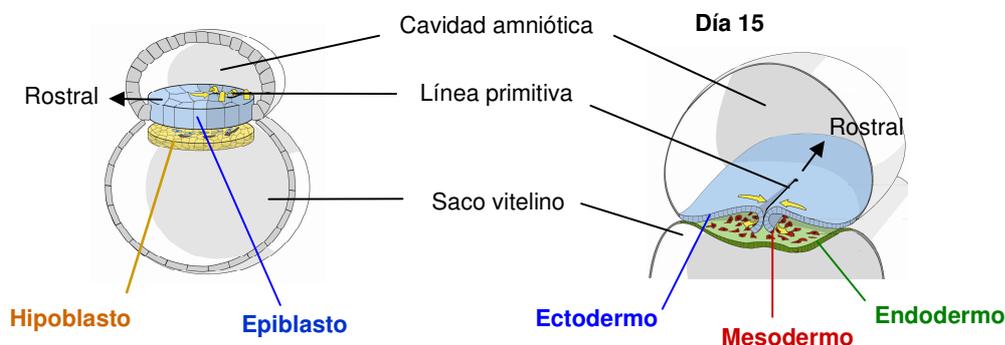
Día 6: el embrión se estructura en 2 capas mientras anida y genera nuevas células madre



Día 15: concluye la evolución del embrión de 2 a 3 capas.

El embrión alcanza el estado de 3 capas y pasa a denominarse *gástrula*. Es el proceso conocido como *gastrulación*: masivo movimiento de células que comienza cuando las situadas en la región caudal del epiblasto se desligan y descienden hacia el hipoblasto a través de una estructura provisional conocida como línea o *estría primitiva*. Las células que no pasan por la estría constituyen una de las 3 capas del embrión, el *ectodermo*. Otra capa, llamada *endodermo*, se forma con las células que descienden por la estría primitiva y quedan en el fondo. Entre una capa y otra se ubican las células restantes y constituyen el *mesodermo*.

Día 15: concluye la evolución del embrión de 2 a 3 capas a través de una estructura provisional, la línea primitiva



Esta estructura de 3 capas ordena el desarrollo completo del organismo. Como consecuencia de los mencionados movimientos que las desplazan, las células se ubican en áreas específicas de las diferentes capas. Su localización les permite interactuar con las otras células que siguieron diferente trayectoria. Estos contactos provocan transformaciones que las convierten en *células madre precursoras* de todos los órganos, tejidos y sistemas del cuerpo. Este proceso se conoce como *inducción embrionaria*. Salvo excepciones, las células madre de las 3 capas son multipotentes. La multipotencialidad es la capacidad de una célula madre de diferenciarse a las células de órganos o tejidos, pero sólo los correspondientes a una capa.

7. Hay constancia de que 16 días después de la fecundación comienzan a formarse los vasos, la sangre, las células neuronales... ¿Qué ocurre en el corazón, el hígado y el páncreas del embrión?

Día 16: creadas las 3 capas, las células madre de cada una de ellas comienzan a especializarse para generar los órganos, según su ubicación. Algunas se mueven de nuevo e inducen más cambios en la dirección ya iniciada.

8. Formación del sistema nervioso (6).

Día 16: la capa más dorsal del embrión, el ectodermo, forma un pliegue (*placa neural*) que crece hacia los extremos caudal y rostral. El extremo rostral se denomina cresta.

Día 22: comienza a cerrarse ese pliegue y da lugar al tubo neural, que es un *esbozo del sistema nervioso* (cerebro y médula espinal).

Las células madre de la cresta neural, llamadas *neuroepiteliales*, se desprenden y se diferencian según el sitio al que hayan migrado. Las de la región más anterior o rostral son las *células madre neurales* (NSCs) y constituyen la base celular, tanto para el desarrollo del cerebro como para la neurogénesis en la vida adulta. Las NSCs mantienen la capacidad de autorregenerarse y diferenciarse en neuronas y en las otras células cerebrales (*astrocitos* y *oligodendrocitos*). Las NSCs se guardan desde el desarrollo embrionario en diversos nichos del cerebro que permanecen en la vida adulta.

9. Formación del sistema circulatorio (7).

Días 15-17: la sangre y los vasos comienzan a formarse.

Días 16-21: aparece el *esbozo cardíaco* (corazón) como centro motor de la circulación sanguínea.

Día 18: se desarrolla el corazón cuyas células (*cardiomiocitos*) proceden de las células madre llamadas progenitor cardíaco, que se estructuran en las *miofibrillas* del músculo cardíaco.

Día 20: se inaugura la circulación sanguínea propia del embrión.

Las células precursoras de la sangre y los vasos surgen de un mismo tipo de células madre del mesodermo (*hemangioblastos*), que se agrupan y forman *islotos sanguíneos* en el saco vitelino. Esta agrupación celular se organiza en 2 capas concéntricas. Las células de la capa exterior (*angioblastos*) se transforman en la pared de los vasos capilares. Las de la capa interior (*hemocitoblastos*) son precursoras de las células sanguíneas (8). Se inicia así una primera circulación.

La sangre en un *tejido vivo* en continuo proceso de renovación durante toda la vida (*hematopoyesis*). Con el desarrollo embrionario, la hematopoyesis se traslada del saco vitelino: primero, al hígado fetal y, finalmente, se establece en el bazo y la médula ósea. Todas las células sanguíneas proceden de las células madre hematopoyéticas (HSC), que son multipotentes.

Días 20-21: comienza una circulación ordenada.

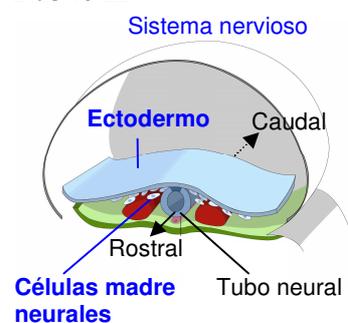
Día 21: se produce el primer latido.

En ese momento, el *esbozo cardíaco* se sitúa en la zona anterior de la cabeza y comienza a descender hacia el tórax en el día 28. En el camino induce a un área del endodermo a convertirse en hígado que, sólo inicialmente, desempeña una función hematopoyética y colabora, de forma provisional, en el sistema circulatorio.

El interés de producir islotes pancreáticos, que suministren insulina a enfermos de diabetes, ha llevado a realizar numerosos estudios sobre las señales que regulan la construcción del páncreas durante el desarrollo embrionario. El páncreas deriva de la región anterior del endodermo intestinal cercano a la región en la que se origina el hígado. Sin embargo, su formación se retrasa hasta la aparición de las señales moleculares correspondientes (ácido retinoico entre otras), que hacen aparecer la proteína reguladora (Pdx1) imprescindible para que el proceso avance. Más tarde aparece la proteína Ngn3 en el epitelio del páncreas y posibilita el desarrollo de los progenitores de las células productoras de las hormonas insulina y glucagón (9).

Día 16: las células madre de cada una las 3 capas se especializan para generar los órganos según su ubicación

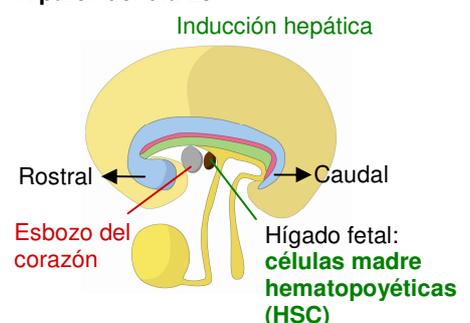
Días 16-22



Días 16-21



A partir del día 28



10. Microquimerismo: la madre guarda memoria de cada embarazo como células madre fetales.

Un novedoso campo de investigación pone de manifiesto el *microquimerismo maternal*: los órganos de la madre contienen células procedentes del feto que ha gestado. Por ser la gestación una simbiosis de 2 vidas, algunas células madre de la sangre del feto y su placenta, que son pluripotenciales, pasan a la circulación materna. Se almacenan en nichos, especialmente en la médula ósea, y se dispersan en los órganos de la madre: piel, tiroides, hígado, riñón, glándula adrenal, pulmón, etc. (10). Estas células del feto se denominan *progenitores celulares asociadas al embarazo* (PAPC) y están presentes en la sangre materna en una proporción de 2 a 6 células por mililitro.

Por su origen fetal, las células PAPC tienen una gran capacidad de autorrenovación y colaboran con las células madre adultas en la función regenerativa del cuerpo de la mujer (11). Hoy existen datos de la participación de esas células, por ejemplo, en la reparación del corazón de madres que padecían cardiopatías. Hay constancia del microquimerismo fetal al hallar la presencia de células de feto varón convertidas en cardiomiocitos de la madre. Técnicamente, es fácil detectar este fenómeno al identificar el cromosoma Y (exclusivo del varón).

Referencias

1. Morrison S.J., Spradling A.C. (2008), "Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life". *Cell* 132, 598–611.
2. Pearson H. (2002), "Your destiny from day one". *Nature* 418, 14-15.
3. Ying Q-L., Wray J., Nichols J., Battle-Morera L., Doble B., Woodgett J., Cohen P., Smith A. (2008), "The ground state of embryonic stem cell self-renewal", *Nature* 453, 519-524; Kim J., Chu J., Shen X., Wang J., Orkin S.H. (2008), "An Extended Transcriptional Network for Pluripotency of Embryonic Stem Cells". *Cell* 132, 1049–1061.
4. Huppertz B. (2007), "The feto–maternal interface: setting the stage for potential immune interactions". *Semin. Immunopathol* 29, 83–94; Laskarin G., Kammerer U., Rukavina D., Thomson A.W., Fernandez N., Blois S.M. (2007), "Antigen-Presenting Cells and Materno-Fetal Tolerance: An Emerging Role for Dendritic Cells". *Am J Reprod Immunol* 58, 255–267.
5. Murry Ch.E., Keller G. (2008), "Differentiation of Embryonic Stem Cells to Clinically Relevant Populations: Lessons from Embryonic Development". *Cell* 132, 661–680; Rossant J. (2008), "Stem Cells and Early Lineage development". *Cell* 132, 527-531.
6. Shin S., Sun Y., Liu Y., Khaner H., Svant S., Cai J., Xu Q.X., Davidson B.P., Stice S.L., Smith A.K., et al. (2007), "Whole genome analysis of human neural stem cells derived from embryonic stem cells and stem and progenitor cells isolated from fetal tissue". *Stem Cells* 25, 1298–1306; Mizutani K., Yoon K., Dang L., Tokunaga A., Gaiano N. (2007), "Differential Notch signalling distinguishes neural stem cells from intermediate progenitors". *Nature*, 449, 351-355.
7. Yang L., Soonpaa M.H., Adler E.D., Roepke T.K., Kattman S.J., Kennedy M., Henckaerts E., Bonham K., Abbott G.W., Linden R.M., Field L.J., Keller G.M. (2008), "Human cardiovascular progenitor cells develop from a KDR1 embryonic-stem-cell-derived population". *Nature* 453, 524-528; Sean M., Kenneth W., Chien R., Mummery Ch. (2008), "Origins and Fates of Cardiovascular Progenitor Cells". *Cell* 132, 537-543; Forouhar A.S., Liebling M., Hickerson A., Nasiraei-Moghaddam A. (2006), "The Embryonic Vertebrate Heart Tube Is a Dynamic Suction Pump". *Science* 12, 753-751.
8. Orkin S.H., Zon L.I. (2008), "Hematopoiesis: An Evolving Paradigm for Stem Cell. Biology". *Cell* 132, 631–644; Tsai H-J., Hove J.R., Fraser S.E., Dickinson M.E., Gharib M. Kieusseian A., Cumano A. (2008), "Are Hematopoietic Stem Cells Generated in the Placenta?". *Cell Stem Cell*, 2, 197-198; Zon L.I. (2008), "Intrinsic and extrinsic control of haematopoietic stem-cell self-renewal". *Nature* 453, 306–313.
9. Murtaugh, L.C. (2007), "Pancreas and beta-cell development: from the actual to the possible". *Development* 134, 427–438; Spence J.R., Wells J.M. (2007), "Translational embryology: Using embryonic principles to generate pancreatic endocrine cells from embryonic stem cells". *Dev. Dyn.* 236, 3218–3227.
10. Bianchi DW. (2007), "Fetomaternal cell trafficking: a story that begins with prenatal diagnosis and may end with stem cell therapy". *J Pediatr Surg* 42, 12–18.
11. Bayes-Genis A., Bellosillo B., de La Calle O., Salido M., Roura S., et al (2005), "Identification of Male Cardiomyocytes of Extracardiac Origin in the Hearts of Women with Male Progeny: Male Fetal Cell Microchimerism of the Heart". *J Heart Lung Transplant*, 24, 2179–2183; Huu S.N., Oster M., Uzan S., Chareyre F., Aractingi S., Khosrotehrani K. (2007), "Maternal neoangiogenesis during pregnancy partly derives from fetal endothelial progenitor cells". *PNAS* 104, 1871–1876.

Información complementaria para especialistas.

Algunas características de la maduración de las células madre (notas 3, 5-7).

(3) Q-L. Ying et al. *Nature*, 2008. ES-cell self-renewal is generally considered to be dependent on multifactorial stimulation of dedicated transcriptional circuitries, pre-eminent among which is the activation of STAT3 by cytokines. However, extrinsic stimuli are dispensable for the derivation, propagation and pluripotency of ES cells. Self-renewal is enabled by the elimination of differentiation-inducing signalling from mitogen-activated protein kinase. Additional inhibition of glycogen synthase kinase 3 consolidates biosynthetic capacity and suppresses residual differentiation. Complete bypass of cytokine signalling is confirmed by isolating ES cells genetically devoid of STAT3. These findings reveal that ES cells have an innate programme for self-replication that does not require extrinsic instruction. This property may account for their latent tumorigenicity. The delineation of minimal requirements for self-renewal now provides a defined platform for the precise description and dissection of the pluripotent state.

(5) Murry Ch. and Keller G. *Cell*, 2008. The posterior region of the primitive streak expresses the marker Brachyury and the anterior region of the primitive streak that coexpresses both Brachyury and Foxa2. At the top of the embryo, epiblast cells entering the primitive streak. The first step in the differentiation pathway is the development of a population of epiblast. When induced with Wnt, activin, BMP4, or serum, these cells will generate a primitive streak (PS)- like population. If these pathways are not activated, the epiblast population will differentiate into the ectoderm lineage. Ectoderm differentiation is blocked by BMP, Wnt, and activin signaling. Following PS induction, the posterior PS cells are specified to Flk-1+ mesoderm, whereas the anterior streak cells are fated to generate Foxa2+ definitive endoderm. The pathways specify Flk-1 mesoderm to the hematopoietic lineage and Foxa2+ definitive endoderm to either the hepatocyte or pancreatic lineages.

(6) Mizutani K., et al. *Nature* 2007. During brain development, neurons and glia are generated from a germinal zone containing both neural stem cells (NSCs) and more limited intermediate neural progenitors (INPs). The Notch signalling pathway is known to maintain NSC character and to inhibit neurogenesis, although little is known about the role of Notch signalling in INPs. Here we show that both NSCs and INPs respond to Notch receptor activation, but that NSCs signal through the canonical Notch effector C-promoter binding factor 1 (CBF1), whereas INPs have attenuated CBF1 signalling. Furthermore, whereas knockdown of CBF1 promotes the conversion of NSCs to INPs, activation of CBF1 is insufficient to convert INPs back to NSCs. Furthermore, using in vivo transplantation we show that whereas NSCs generate neurons, astrocytes and oligodendrocytes at similar frequencies, INPs are predominantly neurogenic.

(7) Yang L., et al. *Nature* 2008. The functional heart is comprised of distinct mesoderm-derived lineages including cardiomyocytes, endothelial cells and vascular smooth muscle cells. Studies in the mouse have provided evidence indicating that these three lineages develop from a common Flk-11, that represents one of the earliest stages in mesoderm specification to the cardiovascular lineages. During human cardiogenesis, after induction with combinations of activin A, bone morphogenetic protein 4 (BMP4), basic fibroblast growth factor (bFGF, also known as FGF2), vascular endothelial growth factor (VEGF, also known as VEGFA) and dickkopf homolog 1 (DKK1) in serum-free media, human embryonic stem cell -derived embryoid bodies generate a KDR^{low}/C-KIT (CD117) neg population that displays cardiac, endothelial and vascular smooth muscle potential in vitro and, after transplantation, in vivo. Populations derived from the KDR^{low}/C-KIT^{neg} fraction give rise to colonies that contain all three lineages when plated in methylcellulose cultures. Together, these findings identify a human cardiovascular progenitor that defines one of the earliest stages of human cardiac development.

II. NEUROBIOLOGÍA DEL VÍNCULO AFECTIVO-EMOCIONAL EN LA MUJER GESTANTE

1. Los vínculos que ligan a los progenitores con sus crías, condición de supervivencia de las especies.

En la conducta y los sentimientos humanos la inclinación de la madre a cuidar y proteger a los hijos ocupa una posición única y privilegiada. Con el embarazo el cerebro de la mujer cambia, estructural y funcionalmente, al responder a las consignas básicas que recibe del feto. Este vínculo se refuerza con el parto y la lactancia porque se potencian los circuitos neuronales más fuertes de la naturaleza. El conocido como *vínculo de apego* afectivo y emocional forma parte del proceso biológico natural. Con matices, también se genera un vínculo afectivo natural, tanto en los padres biológicos como en los adoptivos; y, en general, en las personas tras un contacto íntimo y diario con un niño (1).

Una característica del cerebro humano es la *plasticidad*, es decir, su capacidad de moldearse como consecuencia de hábitos intelectuales, relaciones emocionales, actividades físicas, etc. La plasticidad cerebral se mantiene a lo largo de toda la vida. Las experiencias modifican los diálogos entre las neuronas, refuerzan circuitos existentes y crean otros nuevos. Así, la vida del individuo enriquece o atrofia su propio cerebro.

Por la acción genética y hormonal en el proceso embrionario se trazan las *grandes autopistas* de circuitos neuronales innatos. Las hormonas fabricadas por el cerebro propician conexiones entre zonas del sistema nervioso central que regulan el tráfico de información externa e interna en los 2 primeros años de vida. Después, los cambios hormonales de la pubertad refuerzan conexiones y crean otras nuevas.

Las hormonas producidas en la gestación inducen un intenso proceso neurobiológico natural que configura el que se puede llamar *cerebro materno*. Recientes estudios de neuroimagen funcional (2-4) revelan los circuitos cerebrales implicados en la respuesta de la mujer a estímulos visuales y auditivos procedentes del hijo. Estos datos muestran el correlato neurobiológico del comportamiento materno inducido por el ya citado vínculo de apego.

La investigación neurocientífica actual sobre el vínculo de apego en la mujer gestante cobra especial importancia por 2 motivos: 1) permite aproximarse a los soportes neurales en la construcción plástica de la vida emocional y 2) ayuda a explorar las complejas relaciones entre el *sistema límbico*, cuyo funcionamiento es requerido para las emociones, y su integración en los procesos cognitivos específicamente humanos.

Como desde un punto de vista neuropsicológico la afectividad engloba la totalidad de la vida emocional, estas investigaciones abordan lo *afectivo-emocional* de una manera funcionalmente unitaria. Ofrece así una visión global de las alteraciones plásticas del sistema nervioso en la vida emocional de la mujer gestante. Es obvio que los afectos y sentimientos humanos no pueden medirse empíricamente. Lo que la neuroimagen funcional registra son los procesos neuronales que acompañan a las emociones.

Conocimiento y afecto van unidos. Lo cognitivo implica emoción y lo afectivo requiere cognición. Estudios recientes (5) exponen que el complejo comportamiento *cognitivo-emocional* humano se basa en la integración de áreas del cerebro, aunque ninguna de ellas puede catalogarse como exclusivamente afectiva o como sólo cognitiva. Las interacciones se producen en zonas con alta conectividad, gracias a una especie de nudos comunicantes que regulan el flujo de información entre diversas áreas neurales. Uno de los centros neurálgicos para favorecer y activar la integración cognitiva-emocional en el vínculo de apego es el *complejo amigdalino*, también

conocido como la *amígdala cerebral*. Por tanto, esta estructura neural es clave en el procesamiento de las emociones y su asociación a los procesos cognitivos y motivacionales (*sistema límbico*). Ubicado en la posición estratégica en los hemisferios cerebrales, *grosso modo* podría decirse que el sistema límbico integra los impulsos vegetativos-visceral con lo cognitivo-conductual por vía emocional.

La integración de conexiones tan variadas (cognitivas, afectivas y emocionales) se debe, en gran parte, a la estructuración del cerebro humano en 3 capas concéntricas. El núcleo central se denomina *cerebro reptiliano* por ser el ámbito del control de funciones vegetativas, deseos e instintos inconscientes. La 2ª capa (el *sistema límbico*) rodea al núcleo central, se despliega en los hemisferios cerebrales y está cubierta por la amplia *corteza cerebral*. Esta última es la 3ª capa, de mayor tamaño y complejidad en la especie humana. Entre otras áreas asociativas, la corteza cerebral contiene las cortezas *orbitofrontal* y *cingular*, que regulan el vínculo de apego.

Las estructuras del sistema límbico operan de forma rápida y automática, sobre todo, cuando implican respuestas decisivas para la supervivencia de mamíferos. Las hembras preñadas emplean para el proceso de vinculación maternal la vía específica de los sistemas de *premio-recompensa* del cerebro. Sin el vínculo de apego maternal muchas especies no subsistirían.

2. Características del cerebro materno.

Día 15: implantado en el útero, el embrión se comunica con los tejidos de la madre. Comienzan los cambios hormonales en el cerebro y el resto del cuerpo de la mujer.

2º-4º mes: la *progesterona* (hormona sexual femenina) aumenta entre 10 y 100 veces en el cerebro y reduce la respuesta emocional y física al estrés de la mujer. Este menor estrés favorece un mejor desarrollo del feto.

Las señales que envía el feto estimulan la producción de neurotransmisores cerebrales en la madre, como *oxitocina* (hormona de la confianza), prolactina (hormona que induce la producción de leche) y dopamina (reguladora de movimientos y sistemas de *premio-recompensa*). Estas moléculas se unen a los receptores de diversas regiones del cerebro y regulan su actividad específica.

5º mes: la madre ya registra los movimientos del feto y comienza la secreción de *oxitocina*. Esta hormona es una molécula decisiva para la plasticidad funcional que genera el vínculo de apego. La *oxitocina* cuenta con receptores en todas las áreas conectadas con el complejo amigdalino de la mujer, centro neurálgico para la integración cognitiva-emocional-vegetativa (6).

Louann Brizendine (7) dice que la primera frase que debería decir un niño es “mamá, te encogí el cerebro”. ¿Por qué el cerebro materno disminuye de tamaño en los últimos meses del embarazo y se recupera poco antes del parto?

6º-9º mes: por su gran plasticidad el cerebro de la mujer se reduce de tamaño al final de la gestación y se recupera después del parto. No se pierden neuronas, sino que se requieren cambios en el metabolismo celular para reorganizar los circuitos neuronales “que se preparan para convertir carreteras de un carril en autopistas” (7).

Parto: por el contacto cuerpo-cuerpo se libera la *oxitocina* almacenada en las neuronas durante el embarazo, con lo que se refuerza el vínculo de apego.

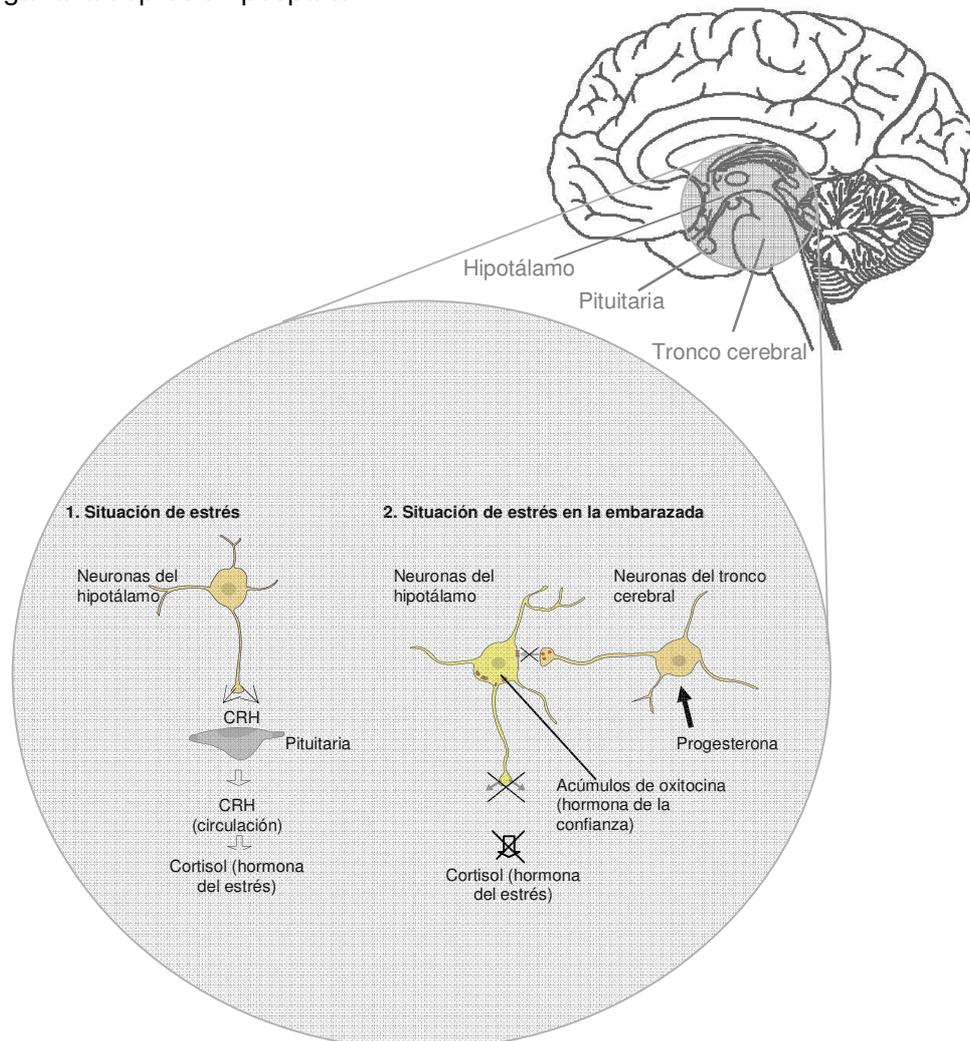
Lactancia: el contacto físico de la mujer con el niño que succiona también libera *oxitocina* y, por tanto, refuerza el vínculo.

3. El proceso biológico natural del embarazo reduce el estrés en la mujer.

Los agentes y las situaciones que provocan estrés activan una zona del *hipotálamo* (área cerebral responsable del aprendizaje y la memoria). Allí se liberan sustancias que estimulan en la glándula *adrenal* la producción y liberación a la sangre de las hormonas del estrés (*cortisol*). Estas hormonas alertan al cerebro de la situación de estrés para procesar la correspondiente respuesta emocional.

El *cortisol* materno puede afectar al desarrollo del feto: mayor susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas y desórdenes afectivos. Este posible impacto negativo sobre el feto se amortigua porque los cambios neuroendocrinos del embarazo impiden la liberación de *cortisol* (8). El aumento de *progesterona* en el cerebro establece y mantiene una baja respuesta a los agentes del estrés en la mujer gestante. La *progesterona* ejecuta una doble acción sobre las neuronas del hipotálamo: además de impedir la producción de hormonas del estrés (*cortisol*), permite almacenar altas dosis de la hormona de la confianza (*oxitocina*).

El parto supone liberación de *oxitocina* almacenada para reforzar el vínculo de apego y retorno a niveles habituales de la respuesta al estrés. La vuelta a la normalidad neuroendocrina exige una adaptación, que conlleva cierto riesgo de fluctuaciones anímicas y que, en los casos más graves, puede llegar a la depresión posparto.



4. Plasticidad funcional del cerebro materno.

Técnicas de neuroimagen funcional muestran cómo unas áreas cerebrales se activan y otras se silencian cuando la mujer oye o ve a su hijo. Es el correlato neural de la emoción que el reconocimiento auditivo o visual del hijo, en diversas circunstancias, provoca en la madre. Todas las áreas de la corteza cerebral que se activan corresponden a zonas neurales que realizan procesamientos cognitivo-emocionales. En estos procesos de integración, el sistema límbico aúna activaciones y desactivaciones sincrónicas de sus componentes.

Este tipo de comportamientos sociales y emocionales se procesan en el llamado *cerebro social*, que integra longitudinalmente estructuras de los hemisferios cerebrales, como la corteza orbitofrontal y el complejo amigdalino. Se crean así rutas que potencian el procesamiento cerebral de los estímulos relevantes en las relaciones interpersonales. Desde el punto de vista de la asimetría cerebral, el hemisferio derecho se especializa más que el izquierdo en procesar las señales de alerta o temor. Como complemento, el izquierdo se implica más en la motivación y en la creación de relaciones de confianza.

Se han realizado 3 estudios que analizan la respuesta cerebral materna al oír o ver a su hijo.

Al ver la fotografía del hijo (2)

Reconocer en una fotografía a su hijo de pocos meses genera un estado emocional placentero que no se lo produce la visión de imágenes de otros niños, incluso conocidos. Las técnicas de neuroimagen registran la activación del llamado *cerebro social*: por una parte, se activan las áreas del sistema cognitivo-afectivo de *recompensa* y, por otra, se silencian las implicadas en el juicio negativo.

Al oír el llanto o la risa del hijo (3)

La experiencia de la maternidad y la paternidad provoca cambios funcionales en el cerebro. Padre y madre responden con más intensidad al llanto que a la risa del hijo, mientras que sucede a la inversa en quienes no tienen experiencia de la paternidad. La influencia de la paternidad en el cerebro facilita el cuidado al reconocer mejor las necesidades que el niño reclama llorando.

Al ver en vídeo al hijo en una situación positiva y otra negativa (4)

El vínculo de apego no es un proceso unilateral: el comportamiento del niño afecta a las emociones maternas. Así se ha comprobado en un estudio de neuroimagen, donde la madre ve un vídeo en que su hijo muestra 2 actitudes de apego hacia ella. En una situación el hijo sonrío mientras ambos juegan y en otra llora porque los separan. Estos resultados se han comparado con las reacciones ante vídeos similares protagonizados por otros niños. La separación genera en la madre más actividad cerebral que la de juego-alegría. Esta intensidad en la respuesta de la madre sólo se provoca con la pena del hijo (la respuesta no es equiparable a la pena de otros niños reflejada en el mismo vídeo).

La complejidad de esta reacción implica, entre otros procesos, descodificar la expresión facial de las emociones del hijo y reducir su angustia. Esto requiere altos niveles de vigilancia y protección, lo que indica la integración de aspectos cognitivos y emocionales complejos.

En síntesis:

A la vista de estos 3 estudios, cabe destacar las principales bases neurales del vínculo de apego.

Al menos 4 áreas corticales, asociadas al sistema límbico en el procesamiento de las emociones, se activan en el cerebro materno por el reconocimiento del hijo.

- 1) La corteza orbitofrontal (OF): desempeña un papel determinante en la integración neurobiológica de los sistemas de recompensa, ya que conecta con las neuronas que producen dopamina. Esta sustancia es crucial para valorar el carácter de recompensa de los estímulos. Las porciones laterales de esta corteza se activan con los estímulos visuales, táctiles y olfativos, que son aspectos de las emociones positivas del vínculo.
- 2) La región anterior de la corteza cingular (ACC): se activa en la evaluación del modo de comportarse y en las respuestas afectivas en la relación con los demás.
- 3) La corteza occipitotemporal y, concretamente, la llamada corteza fusiforme (Fu): ayuda a procesar la expresión de las caras, habilidad que facilita comprender al niño (9).
- 4) La corteza insular (I): implicada en el procesamiento de las caricias, importante aspecto afectivo en la relación madre-hijo.

Varias regiones subcorticales se activan o silencian al procesar las emociones en el reconocimiento del hijo:

- 1) El complejo amigdalino (A): su posición estratégica en el interior del lóbulo temporal le permite integrar los impulsos vegetativos con los asociativos-límbicos y los cognitivos. En el caso de la mujer gestante ocupa un punto nodal en la red neural de la emoción para integrar lo afectivo-emocional con una información vegetativa. La *oxitocina* activa las conexiones del complejo amigdalino con el tronco cerebral, que regula los instintos e impulsos vegetativos (10). La región derecha de la amígdala procesa las emociones negativas y se ha denominado también como el *centro del miedo*. Esta zona cerebral, que alerta de peligro en las interacciones sociales, se silencia ante el hijo.
- 2) El posencéfalo basal: se conecta con la corteza orbitofrontal y el complejo amigdalino. En esa región se localizan las vías de recompensa -hoy poco conocidas- ligadas a la dopamina y con receptores para la *oxitocina* y otras hormonas. Esta zona cerebral puede desempeñar un papel importante en los estímulos de recompensa en el aprendizaje, para lo que aumenta la atención y la motivación.
- 3) Otras zonas subcorticales implicadas de forma indirecta: quizá las más relevantes se localizan en el tálamo. A modo de ejemplo, el núcleo ventral-posterior se relaciona con áreas del sistema límbico y participa en la supresión del dolor durante experiencias de intensa emoción, como el nacimiento del hijo (11).

5. Plasticidad estructural del cerebro materno.

Se conoce poco de la plasticidad estructural del cerebro durante la gestación. Sin embargo, hay 2 evidencias sobre el estrés: disminuye en el embarazo y modifica el hipocampo. La experimentación animal ha permitido conocer la plasticidad del hipocampo a causa de la gestación (12). Se observan cambios morfológicos en las *ramificaciones dendríticas* (prolongaciones de las neuronas) de células de ciertas áreas del hipocampo. El hipocampo es una región cerebral plenamente implicada en los procesos de aprendizaje y memoria.

Aunque los resultados en animales deben extrapolarse siempre con cautela, cabe sugerir que los cambios estructurales en el hipocampo de la mujer serían consecuencia directa de los procesos de gestación.

Finalmente, cabe mencionar que varias regiones nerviosas que, por los datos expuestos, podrían estar implicadas en el vínculo afectivo-emocional del embarazo también influyen en procesos cognitivos superiores que aportan estabilidad a la vida emocional. El desequilibrio en estos procesos puede conllevar alteraciones mentales en algunos trastornos psiquiátricos (13). El desarrollo de los vínculos afectivo-emocionales constituye un entramado neurobiológico específicamente humano.

Referencias

1. Brunton P.J., Russell, J.A. (2008), "The expectant brain: adapting for motherhood". *Nature Reviews Neuroscience* 9, 11-25; Meaney M.J., Szyf M. (2005), "Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity?". *TRENDS in Neurosciences* 28, 456-463; Champagne F.A., James P (2005), "How social experiences influence the brain". *Current Opinion in Neurobiology* 15,704–709.
2. Zeki S. (2007), "The neurobiology of love". *FEBS Letters* 581 2575-2579; Bartels A, Zeki S. (2004), "The neural correlates of maternal and romantic love". *Neuroimage* 21, 1155-1166.
3. Seifritz E., Esposito F., Neuhoff J.G., Luthi A., Mustovic H., et al. (2003), "Differential Sex-Independent Amygdala Response to Infant Crying and Laughing in Parents versus Nonparents". *Biological Psychiatry* 54, 1367–1375.
4. Noriuchi M., Kikuchi Y., Senoo A. (2008), "The functional neuroanatomy of maternal love: mother's response to infant's attachment behaviors". *Biological Psychiatry* 63, 415–423.
5. Pessoa L. (2008), "On the relationship between emotion and cognition". *Nature Reviews Neuroscience* 9, 148–158.
6. Kirsch P., Esslinger Ch., Chen Q., Mier D., Lis S., Siddhanti S., Gruppe H., Mattay V.S., Gallhofer B. Meyer-Lindenberg A. (2005), "Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans". *The Journal of Neuroscience* 25, 11489 –11493.
7. Brizendine, L. (2007), "El cerebro femenino". 5ª edición. RBA Libros, pág. 122.
8. Slattery D.A., Neumann I.D. (2008), "No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain". *J Physiol* 586, 377–385.
9. Pessoa L., McKenna M., Gutierrez E., Ungerleider L.G. (2002), "Neural processing of emotional faces requires attention". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 11458–11463.
10. Cahill (2006), "Why sex matters for neuroscience". *Nature Reviews Neuroscience* 7, 477-484.
11. Lorberbaum J.P., Newman J.D., Horwitz A.R., Dubno J.R., Lydiard R.B., Hamner M.B., Bohning D.E., George M.S. (2002), "A potential role for thalamo cingulate circuitry in human maternal behaviour". *Biological Psychiatry* 51, 431–445.
12. Pawluski J.L., Galea L.A.M. (2006), "Hippocampal morphology is differentially affected by reproductive experience in the mother". *Journal of Neurobiology* 66, 71-81.
13. Monkul E.S., Onkul J.P., Hatch M.A., Spence N.S., Brambilla P., et al. (2007), "Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder". *Molecular Psychiatry* 12, 360-366.

Información complementaria para especialistas.

Áreas cerebrales activadas o silenciadas, según los estudios citados (notas 2-4).

(2) Zeki 2004 y 2007. a) Activations with maternal love. Activations revealed when mothers viewed their own child versus an age and familiarity matched acquainted child, superimposed on a template structural brain. Anterior cingulate cortex (aC), ventral cingulate cortex (aCv); Caudate nucleus; Frontal eye fields (F); Fusiform cortex (FU); Insula (I); Lateral prefrontal Cortex (ventral) (LPF); Occipital cortex (occ) Orbito-frontal cortex (OF); Thalamus (Tha); Striatum (consisting of putamen, caudate nucleus, globus pallidus) (S); Periaqueductal (central) gray (PAG); Substantia nigra (SN). b) Deactivations: Prefrontal cortex (Mes.sup. front gyrus; Lateral prefront; Vento-lateral prefront). Parietal cortex (Lateral parietal; Parieto/occ. Junction). Temporal cortex (Medial temporal; Medial STS; Medial STG; Inferior temporal lobe; Temporal pole). Posterior cingulate cortex (Retrosplenium; Medial precuneus) Amygdaloid region. c) Regions that contain a high density of receptors for oxytocin Caudate nucleus; Globus pallidus; Hippocampus; Hypothalamus; Putamen; Periaqueductal (central) gray; Nucleus of Meynert; Retrorubal fields/intralaminar/subthalamic nuclei; Substantia nigra; lateral Thalamus; Ventral tegmental area.

(3) *Biological Psychiatry* 2003; 54: 1367–1375. Women but not men, independent of their parental status, showed neural deactivation in the anterior cingulate cortex, as indexed by decreased blood oxygenation level – dependent signal, in response to both infant crying and laughing. The response pattern changed fundamentally with parental experience: in the amygdala and interconnected limbic regions, parents (independent of sex) showed stronger activation from crying, whereas nonparents showed stronger activation from laughing. The group (parents vs. nonparents) stimulus (crying vs. laughing) interaction in the right amygdala is illustrated by the positive net effect of crying minus laughing in parents and the negative net effect of crying minus laughing in nonparents. The same pattern was present in the other brain areas shown: VPF, ventral prefrontal cortex. INS, insula; TPJ, temporoparietal junction; MCC, middle cingulate cortex; AMY, amygdala. Our data show sex- and experience-dependent modulation of brain response to infant vocalizations. Successful recognition and evaluation of infant vocalizations can be critical for bonding mechanisms and for offspring well-being and survival. Thus, the modulation of responses by experience seems to represent an adaptive mechanism that can be related to reproductive fitness.

(4) *Biological Psychiatry* 2008; 63: 415–423. We examined patterns of maternal brain activation in response to infant cues using video clips. We performed functional magnetic resonance imaging (fMRI) measurements while 13 mothers viewed video clips, with no sound, of their own infant and other infants of approximately 16 months of age who demonstrated two different attachment behaviors (smiling at the infant's mother and crying for her). We found that a limited number of the mother's brain areas were specifically involved in recognition of the mother's own infant, namely orbitofrontal cortex (OFC), periaqueductal gray, anterior insula, and dorsal and ventrolateral parts of putamen. Additionally, we found the strong and specific mother's brain response for the mother's own infant's distress. The differential neural activation pattern was found in the dorsal region of OFC, caudate nucleus, right inferior frontal gyrus, dorsomedial prefrontal cortex (PFC), anterior cingulate, posterior cingulate, thalamus, substantia nigra, posterior superior temporal sulcus, and PFC. Our results showed the highly elaborate neural mechanism mediating maternal love and diverse and complex maternal behaviors for vigilant protectiveness.