

## Originales

# Efecto de la glándula pineal materna en las variaciones hormonales estacionales del eje neuroendocrino-reproductor de los descendientes

N. VÁZQUEZ<sup>a</sup>, E. DÍAZ<sup>a</sup>, C. FERNÁNDEZ<sup>a</sup>, V. JIMÉNEZ<sup>b</sup>,  
A. ESQUIFINO<sup>b</sup> Y B. DÍAZ<sup>a</sup>

## INFLUENCE OF THE MATERNAL PINEAL GLAND ON SEASONAL VARIATIONS IN THE NEUROENDOCRINE-REPRODUCTIVE AXIS IN OFFSPRING

**Background and objective** To investigate the influence of the maternal pineal gland on seasonal variations in luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and prolactin, as well as on body weight in offspring.

**Subjects and method** Female Wistar rats maintained in 12 h light/12 h dark were used. Mother rats were divided in the four seasons of the year into three groups: control, pinealectomized (PIN-X) and PIN-X plus melatonin treatment (PIN-X+MEL). Male offspring at 21, 31 and 60 days of age were studied in the four seasons of the year.

**Results** Maternal PIN-X resulted in increased body weight at 21 and 31 days of age in winter and at 60 days of age in spring and summer. Maternal PIN-X altered LH developmental pattern in the prepubertal period in fall and winter but the effect of PIN-X + MEL treatment was observed only in spring and summer. Maternal PIN-X significantly lowered FSH values at 60 days of age in summer and fall. The developmental pattern of prolactin was not affected by maternal PIN-X but a slight influence of PIN-X + MEL treatment on both hormones was observed in a seasonal dependent manner.

**Conclusions** Our results suggest that during fetal development maternal melatonin may affect postnatal development of the neuroendocrine-reproductive axis in a seasonal dependent manner. These considerations may help to elucidate questions related to seasonal disorders, which are becoming more and more frequent.

**Key words:** Pineal gland. Seasonal variations. LH. FSH. Prolactin. Body weight.

**Fundamento y objetivo** Evaluar la influencia de la glándula pineal materna en las variaciones estacionales de las hormonas luteinizante, foliculostimulante y prolactina, y el peso corporal de la descendencia.

**Sujetos y método** Se utilizaron ratas hembras Wistar en régimen de luz/oscuridad (12L/12D). Las ratas madres fueron divididas en las 4 estaciones del año en 3 grupos: control, pinealectomizadas (PIN-X) y PIN-X más tratamiento con melatonina (PIN-X + MEL). Se estudiaron los machos descendientes a los 21, 31 y 60 días de edad.

**Resultados** La PIN-X materna provocó valores aumentados del peso corporal a los 21 y 31 días en invierno y a los 60 días en primavera y en verano. Igualmente, afectó al patrón de desarrollo de hormona luteinizante durante el período juvenil, y de forma estacional en otoño e invierno, mientras que el efecto de PIN-X + MEL influyó en primavera y verano. La PIN-X materna desencadenó un valor significativamente menor de los valores de hormona foliculostimulante a los 60 días, en verano y otoño, pero no afectó al patrón de desarrollo de la prolactina; sin embargo, sí se observó una ligera influencia del tratamiento PIN-X + MEL dependiente de la estación para ambas hormonas.

**Conclusiones** Nuestros resultados sugieren que durante el desarrollo embrionario el ritmo de melatonina materna puede influir sobre el desarrollo posnatal del eje neuroendocrino-reproductor en una forma dependiente de la estación del año. Estas consideraciones podrían ayudar a comprender cuestiones relacionadas con enfermedades estacionales presentes cada vez con mayor incidencia.

**Palabras clave:** Glándula pineal. Variaciones estacionales. LH. FSH. Prolactina. Peso corporal.

## INTRODUCCIÓN

La glándula pineal de los mamíferos recibe señales fotoperiódicas de su medio ambiente a través del tracto retinohipotalámico, para sincronizar la secreción de su principal hormona, la melatonina, durante la fase oscura, de forma proporcional a la duración de

Correspondencia: Dra. B. Díaz López.  
Departamento de Biología Funcional. Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.  
Julián Clavería, 6. 33006 Oviedo. Asturias. España.  
Correo electrónico: beatrizd@uniovi.es

Manuscrito recibido el 7-4-2004; aceptado para su publicación el 20-9-2004.

**TABLA 1. Peso corporal (g) y número de ratas madres (mantenidas en un ciclo 12L:12D) control, pinealectomizadas (PIN-X) o PIN-X + tratamiento con melatonina (PIN-X + MEL) (100 g/100 g pc) durante la preñez, en las 4 estaciones del año**

	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	Total
Control	255-420 (n = 11)	260-454 (n = 8)	212-390 (n = 13)	250-407 (n = 14)	212-454 (n = 46)
PIN-X	260-340 (n = 8)	237-376 (n = 7)	226-416 (n = 10)	233-370 (n = 10)	226-416 (n = 35)
PIN-X + MEL	244-367 (n = 10)	274-373 (n = 8)	252-362 (n = 11)	240-378 (n = 14)	233-378 (n = 43)

la noche<sup>1</sup>. Esta señal es utilizada por el organismo para la regulación circadiana y estacional de funciones como la reproducción<sup>2</sup>. La rata de laboratorio, roedor no fotoperiódico, que ha estado mantenida en condiciones ambientales estrictas a lo largo de generaciones, también muestra variaciones circanuales y semianuales en su secreción de melatonina<sup>3</sup> y otras hormonas<sup>4</sup>. Igual que en las especies fotoperiódicas, en la rata de laboratorio la información fotoperiódica se transmite desde la glándula pineal materna a los fetos<sup>5</sup> a los que llega la melatonina materna atravesando la placenta. Nuestro grupo ha demostrado que en la rata se requiere la integridad de la glándula pineal para el desarrollo normal posnatal de los órganos reproductores<sup>6</sup> y las hormonas sexuales de la descendencia<sup>7</sup>. Aunque se ha postulado que la melatonina materna puede actuar como una señal circadiana para generar ritmos diarios en el comportamiento fetal y las concentraciones hormonales<sup>8</sup>, en la actualidad se sabe muy poco acerca del mecanismo neural que regula los ritmos estacionales. En humanos, también se ha descrito la presencia de melatonina en sangre de cordón umbilical<sup>9</sup>. Por esta vía, la señal de melatonina materna se transmite al feto durante la vida *in utero* y a través de la leche materna en el desarrollo posnatal. En el neonato, el ritmo de melatonina no aparece hasta las semanas 49-55 posconcepción<sup>10</sup>. Estudios autorradiográficos *in vitro* han demostrado la presencia de receptores de melatonina en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ) en el humano adulto y en el feto (18-19 semanas de gestación)<sup>11</sup>. Se ha demostrado que el ARN mensajero del receptor de melatonina, *Mela*, está más concentrado en el NSQ humano durante su desarrollo que en la edad adulta<sup>12</sup>. Estudios realizados en homogeneizado de áreas relativamente gruesas de cerebro de fetos humanos han descrito una alta afinidad de la unión de 2-(<sup>125</sup>I) yodometlonina, en el hipotálamo, el cerebro medio, la pons-médula y la corteza cerebral<sup>13</sup>. Considerando la amplia distribución de receptores de melatonina en el feto humano, particularmente en el NSQ, la influencia de la señal de la melatonina materna en el feto y el patrón de desarrollo de producción de la melatonina en el neonato pueden ser factores cruciales en el sistema circadiano emergente. Por otra parte, el 1-3% de las personas adultas muestran enfermedades asociadas a variaciones estacionales, como son las alteraciones afectivas estacionales (AAE). En su etiología se han implicado algunos neurotransmisores; en particular, se han relacionado con una disfunción del sistema serotoninérgico

(5-HT); como la 5-HT es el precursor de la melatonina, ésta puede estar involucrada en estas alteraciones. De hecho, algunos autores<sup>14</sup> plantean la hipótesis de que las variaciones en la secreción de melatonina pueden causar la aparición de las citadas AAE, y en estos pacientes se han encontrado concentraciones de melatonina 2,4 veces mayores que en sujetos sanos.

Ante los datos previamente expuestos, hemos querido investigar más profundamente el papel de la glándula pineal materna en las variaciones hormonales estacionales y el desarrollo somático de la descendencia, utilizando la rata de laboratorio en las 4 estaciones del año.

## SUJETOS Y MÉTODO

Se utilizaron ratas hembras de la cepa Wistar del animalario de la Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo. Los animales se mantuvieron en un fotoperíodo 12L:12O (las luces se encienden a las 8.00 h), a temperatura de aproximadamente 23 °C y humedad controlada; los animales tenían libre acceso a la comida y agua. Las ratas madres se dividieron en 3 grupos (tabla 1): control, pinealectomizadas (PIN-X) y PIN-X más tratamiento con melatonina (PIN-X + MEL) durante la preñez. El estudio se llevó a cabo en las 4 estaciones del año, desde el otoño de 1999 hasta el invierno de 2001. Para el apareamiento, se colocaron 2 ratas hembras y un macho en cada jaula. Diariamente, se realizaron frotis vaginales a las hembras para confirmar la preñez a través de la presencia de espermatozoides. Confirmada la preñez, las ratas se colocaron individualmente en cajas de polipropileno al comienzo de cada estación, día 20 de diciembre, marzo o junio, y el 22 de septiembre. Teniendo en cuenta que la preñez en la rata dura 21 días, incluso los descendientes de 60 días pudieron estudiarse dentro de la misma estación en la que fueron gestados, siempre en los últimos 2 meses de cada estación. En el momento del parto, se observó el número de descendientes de la camada, igualándose a 12, para lo que se utilizaron crías de otras madres con el mismo tratamiento. Las crías permanecieron con la madre hasta el día 21 de vida (nacimiento = día 0). La descendencia se estudió de acuerdo con la clasificación de Ojeda, con relación a las fases del desarrollo posnatal<sup>15</sup>: a) período juvenil o prepupal, del día 21 al 35, se estudiaron los días 21 y 31, y b) período puberal, del día 35 al 55-60, se estudiaron a los 60 días de edad. A estas edades, los animales se trasladaron desde su habitación a un laboratorio adyacente, entre las 9.30 y las 10.30 h; se pesaron y, tras la decapitación con guillotina, se recogió la sangre troncal que se congeló hasta la posterior determinación de los valores plasmáticos de hormona luteinizante (LH), hormona foliculostimulante (FSH) y prolactina. Se utilizaron RIA específicos con segundo anticuerpo y reactivos donados por el National Hor-

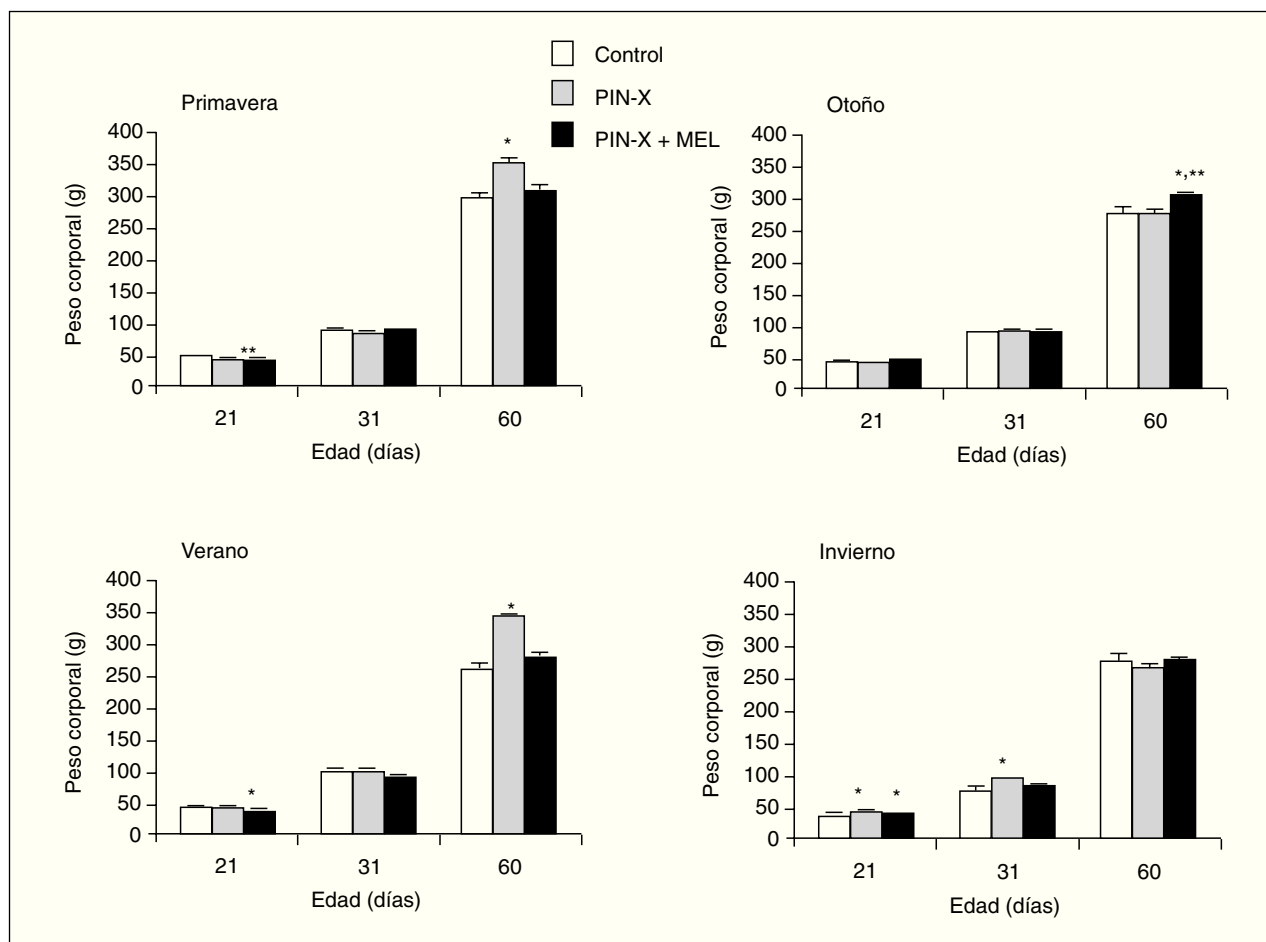


Fig. 1. Peso corporal (g) en las 4 estaciones del año en machos descendientes de ratas madres control, PIN-X, o PIN-X + MEL (100 g/100 g pc) durante la preñez. Primavera: 21 días (n = 7-24), 31 días (n = 16-26), 60 días (n = 8-14). Verano: 21 días (n = 12-19), 31 días (n = 16-17), 60 días (n = 7-12). Otoño: 21 días (n = 13-31), 31 días (n = 14-24), 60 días (n = 11-14). Invierno: 21 días (n = 16-22), 31 días (n = 16-24), 60 días (n = 8-13). Los valores se exponen como media  $\pm$  ESM. Primavera: \*\*p < 0,05 frente a control y PIN-X a los 21 días, \*p < 0,01 frente a control y PIN-X a los 60 días. Verano: \*p < 0,01 frente a control y PIN-X a los 21 días, \*p < 0,01 frente a control y PIN-X + MEL a los 60 días. Otoño: \*\*p < 0,05 frente a control, \*p < 0,01 frente a PIN-X a los 60 días. Invierno: \*p < 0,01 frente a control a los 21 y 31 días.

mone and Pituitary Program (NIADDK, Bethesda, Estados Unidos). Los ensayos se validaron en nuestro laboratorio, según la metodología previamente descrita<sup>16</sup>.

La PIN-X fue llevada a cabo según el método previamente descrito<sup>17</sup>. Las ratas, tras la operación, permanecieron 15 días en reposo, después se aparearon normalmente. Tras el sacrificio de las crías, las madres fueron también sacrificadas para comprobar la PIN-X; en los casos en que la madre aún presentaba glándula pineal, su descendencia fue descartada y se preparó otra madre en la misma estación, al año siguiente.

Considerando estudios previos<sup>18</sup> en los que tras administrar 20 Ci de <sup>3</sup>H-acetil-melatonina a ratas preñadas, llegaba a los fetos un porcentaje de aproximadamente el 0,1% (20 Ci) de la inyección administrada a las madres, en el presente estudio administramos 100 g melatonina/100 g peso corporal.

La melatonina (M-5250, Sigma Chemical Co, St Louis, Estados Unidos) se disolvió en un volumen mínimo de etanol (0,04 ml) y se diluyó en NaCl al 0,9% para obtener la citada dosis. Se administró por vía subcutánea a las

madres 1,5 h antes del comienzo de la fase de oscuridad y diariamente durante la preñez. Las madres control y PIN-X recibieron sólo etanol/salino.

### Análisis estadístico

Los datos se ajustaron a una distribución normal antes de analizarlos estadísticamente, y se requirió un porcentaje de confianza del 99%. Para llevar a cabo el análisis estadístico, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media (ESM). Las comparaciones entre los grupos para cada edad se realizaron mediante el análisis de la varianza (ANOVA). Para las comparaciones individuales se utilizó el test de Tukey. En los casos en que no se podía aplicar el ANOVA, se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Se consideraron significativos los casos con p < 0,05. Las comparaciones se señalan por: p < 0,01; p < 0,05 frente a grupo control, PIN-X, o PIN-X + MEL, en las 4 estaciones y en las 3 edades estudiadas.

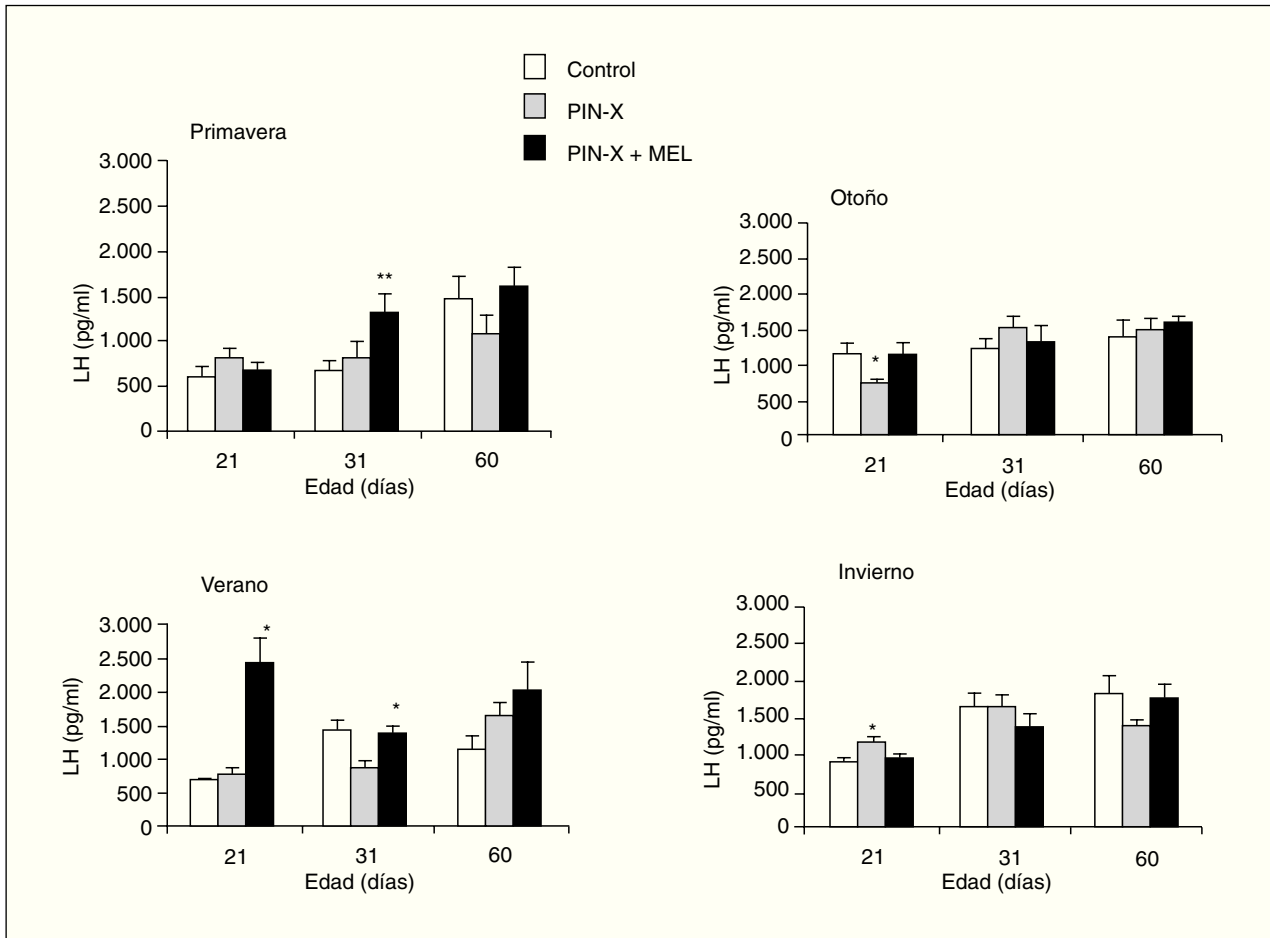


Fig. 2. Concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante (LH) en las 4 estaciones del año, en los mismos grupos que los mostrados en la figura 1. Primavera: 21 días (n = 18-24), 31 días (n = 14-26), 60 días (n = 9-14). Verano: 21 días (n = 11-19), 31 días (n = 16-17), 60 días (n = 7-12). Otoño: 21 días (n = 13-31), 31 días (n = 14-23), 60 días (n = 9-23). Invierno: 21 días (n = 18-30), 31 días (n = 14-16), 60 días (n = 8-13). Los valores se exponen como media  $\pm$  ESM. Primavera: \*\*p < 0,05 frente a control a los 31 días. Verano: \*p < 0,01 frente a control y PIN-X a los 21 días; \*p < 0,01 frente a PIN-X a los 31 días. Otoño: \*p < 0,01 frente a control y PIN-X + MEL a los 21 días. Invierno: \*p < 0,01 frente a control y PIN-X + MEL a los 21 días.

## RESULTADOS

La PIN-X materna influyó en el peso corporal de los descendientes que mostraron valores significativamente elevados ( $p < 0,01$ ) a los 21 y 31 días de edad, durante el invierno comparado con los descendientes de madres del grupo control, y a los 60 días de edad, en primavera y verano, comparado con los descendientes de madres control y madres PIN-X + MEL. Los descendientes de madres PIN-X + MEL mostraron un peso corporal a los 21 días de edad, en primavera y verano, significativamente reducido ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ ) comparado con los de las madres control y PIN-X, y durante el invierno, valores significativamente más elevados ( $p < 0,01$ ) que los descendientes de control. A los 60 días de edad, sólo durante el otoño, los descendientes de madres PIN-X + MEL mostraron valores significativamente más elevados ( $p <$

0,01,  $p < 0,05$ ) frente a los descendientes de madres PIN-X y control (fig. 1).

La PIN-X materna influyó en el desarrollo posnatal de LH. A los 21 días de edad, en otoño, los descendientes de madres PIN-X muestran valores de LH significativamente reducidos ( $p < 0,01$ ) y en invierno, significativamente más elevados ( $p < 0,01$ ) que los descendientes de madres control y PIN-X + MEL. Los descendientes de madres PIN-X + MEL mostraron, a los 21 días de edad, en verano, valores significativamente elevados ( $p < 0,01$ ) comparados con los descendientes de madres control y PIN-X. Los descendientes de madres PIN-X + MEL mostraron, a los 31 días de edad, en primavera, valores significativamente elevados ( $p < 0,05$ ) comparados con los descendientes de madres control, y en verano, comparados con los descendientes de madres PIN-X ( $p < 0,01$ ). No se observó influencia de la PIN-X materna a los 60 días de edad.

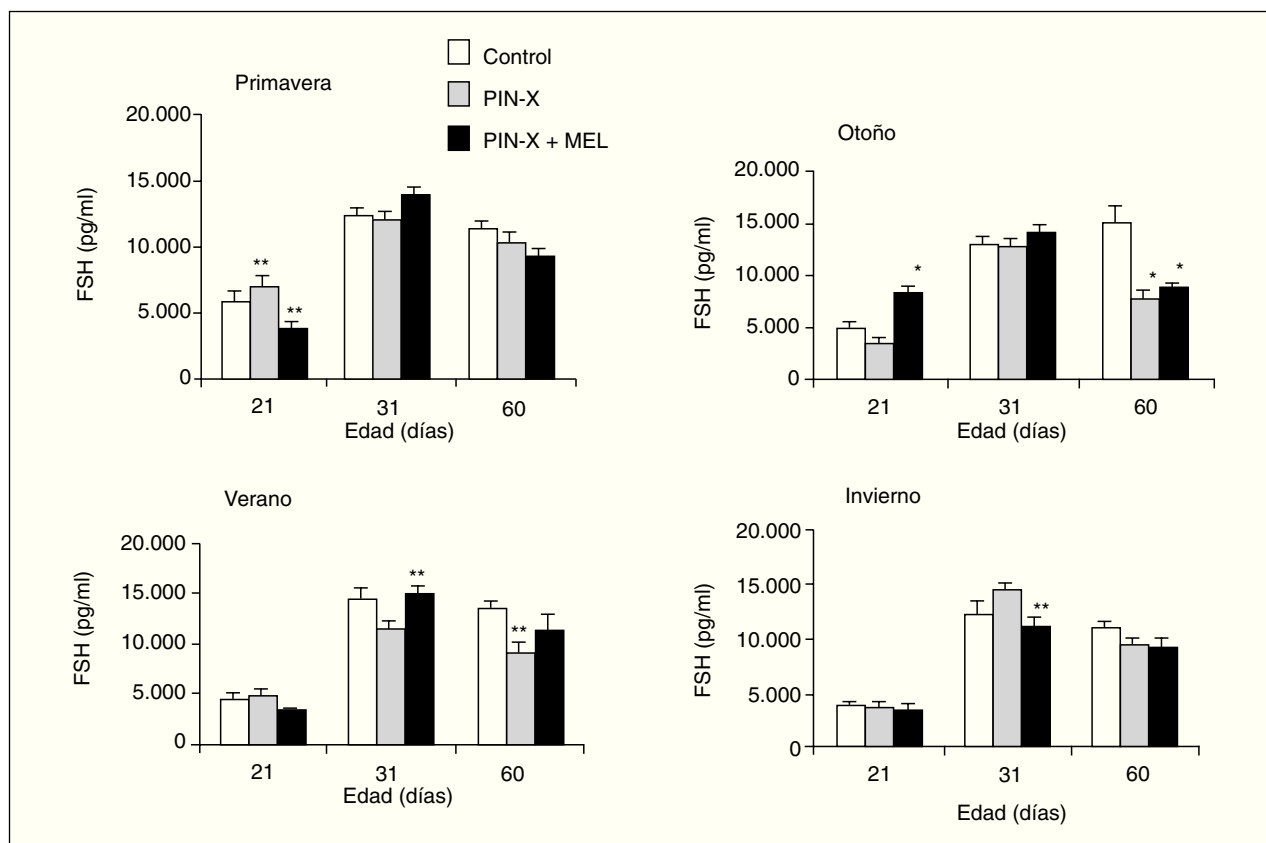


Fig. 3. Concentraciones plasmáticas de hormona foliculostimulante (FSH) en las 4 estaciones del año en los mismos grupos que los mostrados en la figura 1. Primavera: 21 días ( $n = 6-8$ ), 31 días ( $n = 14-25$ ), 60 días ( $n = 9-14$ ). Verano: 21 días ( $n = 5-6$ ), 31 días ( $n = 16-17$ ), 60 días ( $n = 7-12$ ). Otoño: 21 días ( $n = 7-11$ ), 31 días ( $n = 15-24$ ), 60 días ( $n = 11-23$ ). Invierno: 21 días ( $n = 4-7$ ), 31 días ( $n = 16-17$ ), 60 días ( $n = 8-12$ ). Los valores se exponen como media  $\pm$  ESM. Primavera: \*\* $p < 0,05$  frente a PIN-X a los 21 días. Verano: \*\* $p < 0,05$  frente a PIN-X a los 31 días; \*\* $p < 0,05$  frente a control a los 60 días. Otoño: \* $p < 0,01$  frente a control y PIN-X a los 21 días; \* $p < 0,01$  frente a control a los 60 días. Invierno: \*\* $p < 0,05$  frente a PIN-X a los 31 días.

Los valores de FSH de los descendientes de madres PIN-X fueron significativamente reducidos ( $p < 0,05$  y  $p < 0,01$ ) a los 60 días de edad en verano y en otoño respecto de los descendientes control. Los descendientes de madres PIN-X + MEL mostraron, a los 21 días de edad, en primavera, valores significativamente menores ( $p < 0,05$ ) que los descendientes de madres PIN-X, y en otoño valores significativamente más altos ( $p < 0,01$ ) que los descendientes de madres control y PIN-X. Los descendientes de madres PIN-X + MEL, a los 31 días de edad, en verano, mostraron valores significativamente elevados ( $p < 0,05$ ) y, en invierno, valores significativamente menores ( $p < 0,05$ ) comparados con los descendientes de madres PIN-X. A los 60 días de edad, en otoño, evidenciaron valores significativamente menores ( $p < 0,01$ ) con relación a los controles (fig. 3).

Los valores plasmáticos de prolactina en los machos descendientes no están afectados por la PIN-X materna. El tratamiento PIN-X + MEL altera la concentración plasmática de prolactina en los descendientes, si bien la influencia es muy ligera, y en primavera, a los

21 días de edad, se observan valores significativamente más bajos ( $p < 0,05$ ) frente a los descendientes de madres control y, en otoño, comparado con los descendientes de madres control y madres PIN-X ( $p < 0,01$ ). El tratamiento PIN-X + MEL produjo, a los 31 días de edad, en verano, valores significativamente elevados ( $p < 0,01$ ) comparado con descendientes de madres control y PIN-X (fig. 4).

## DISCUSIÓN

La PIN-X materna incapacita a los animales para percibir la señal del ritmo circadiano de la melatonina relacionada con la información fotoperiódica durante el desarrollo fetal y los primeros días de vida, hasta que las conexiones del tracto retinohipotalámico maduran. Esto, en la rata, ocurre hacia el día 15 de vida posnatal<sup>19</sup>.

La influencia de la estación en la actividad de la glándula pineal y las hormonas hipofisarias se ha estudiado en reproducción humana, y no se han encontra-

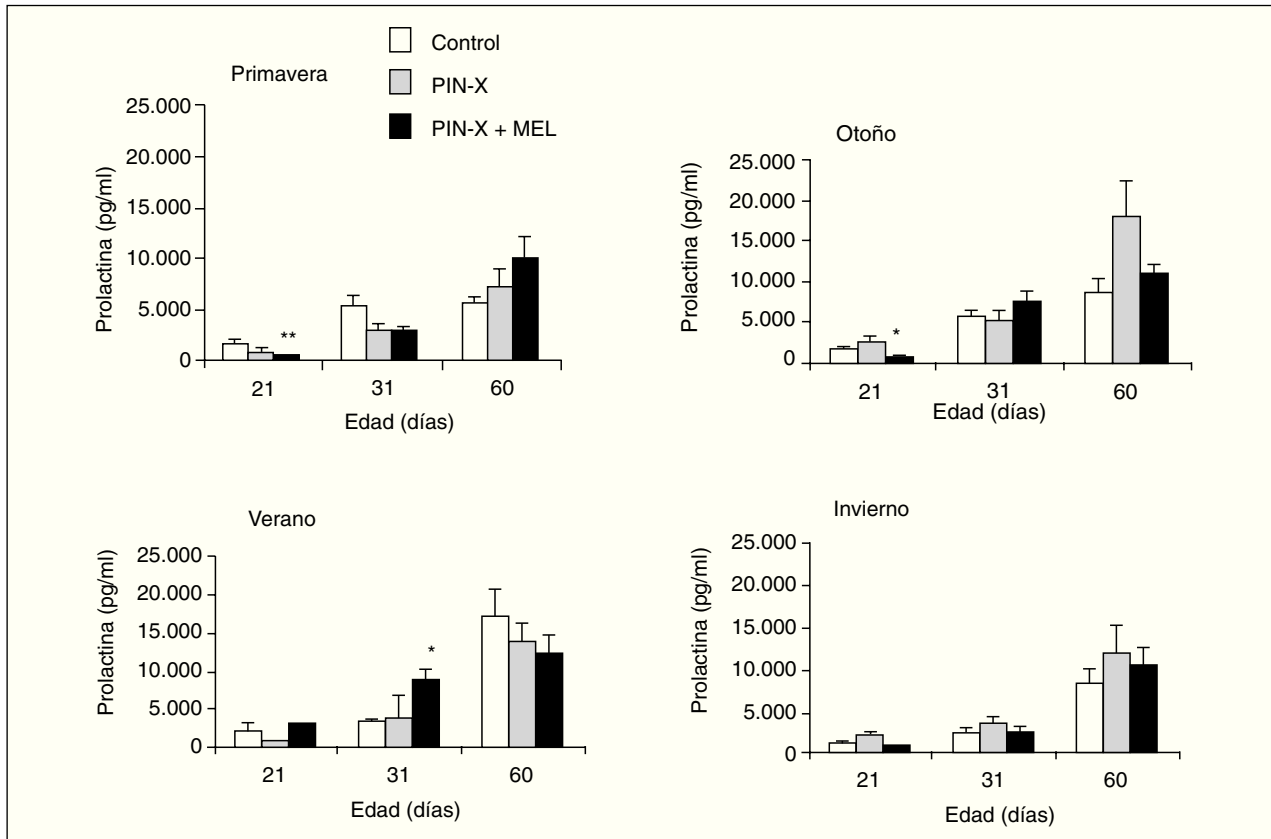


Fig. 4. Concentraciones plasmáticas de prolactina en las 4 estaciones del año en los mismos grupos que los mostrados en la figura 1. Primavera: 21 días (n = 4-6), 31 días (n = 14-26), 60 días (n = 9-14). Verano: 21 días (n = 4-7), 31 días (n = 16-17), 60 días (n = 5-12). Otoño: 21 días (n = 8-12), 31 días (n = 14-24), 60 días (n = 11-22). Invierno: 21 días (n = 6-12), 31 días (n = 15-17), 60 días (n = 8-13). Los valores se exponen como media  $\pm$  ESM. Primavera: \*\*p < 0,05 frente a control a los 21 días. Verano: \*p < 0,01 frente a control y PIN-X a los 31 días. Otoño: \*p < 0,01 frente a control y PIN-X a los 21 días.

do variaciones estacionales en las concentraciones plasmáticas de LH, FSH, estradiol o testosterona<sup>20</sup> en varones. En mujeres que residen en el norte de Finlandia, se ha demostrado influencia estacional en los valores de algunas hormonas<sup>21</sup>, y se han encontrado valores elevados de LH en invierno frente a los correspondientes en verano, y valores elevados de melatonina acompañados de un descenso en la actividad ovárica durante la estación oscura<sup>22</sup>. Los autores indican que este fenómeno puede deberse al ya bien conocido efecto inhibitor de la luz en la secreción de melatonina, que en esta latitud (65° N) experimenta grandes variaciones. La relación entre la glándula pineal materna, la melatonina y las hormonas del eje neuroendocrino-reproductor de la descendencia se ha estudiado ampliamente en la rata de laboratorio durante su desarrollo posnatal<sup>5,7</sup>. Pero estos estudios no habían tenido en cuenta la estación del año. En nuestros resultados, la PIN-X materna practicada en primavera o verano no afectó a las concentraciones plasmáticas de LH en los machos descendientes. Cuando la PIN-X se llevó a cabo en otoño o invierno, provocó concentra-

ciones alteradas de LH al comienzo de la fase prepuberal del desarrollo sexual, a los 21 días de edad, mostrando un efecto opuesto en ambas estaciones, ya que en otoño provoca valores reducidos de LH y, sin embargo, en invierno ocasiona valores aumentados. Por tanto, parece que existe algún mecanismo endógeno que controla la respuesta hormonal de los descendientes a la PIN-X materna y al tratamiento con melatonina según de la época del año. En este sentido, el tratamiento con PIN-X + MEL en otoño e invierno mostró igualmente un efecto regulador de las alteraciones motivadas por la PIN-X materna en las concentraciones de LH, y las igualó con las del grupo control en otoño e invierno. No obstante, el tratamiento PIN-X + MEL también produjo respuestas alteradas en primavera y verano, durante el período prepuberal, que dejan de observarse al alcanzar el estado adulto, a los 60 días de edad. Esto nos indica que una vez que el organismo está expuesto al propio ritmo endógeno de la melatonina, la secreción de LH muestra un patrón normal.

Con respecto a los resultados de la FSH, de nuevo observamos una influencia estacional en el efecto de

la PIN-X materna en los machos descendientes. Este efecto se observa tarde, a los 60 días de edad, y sólo cuando se llevó a cabo en verano o en otoño. Además, es importante señalar que el tratamiento PIN-X + MEL revierte el efecto de la PIN-X únicamente en verano. Sin embargo, la dependencia de la estación en el efecto del tratamiento PIN-X + MEL se observó a edades más tempranas, a los 21 días de edad, durante primavera y otoño, y a los 31 días de edad, en invierno, y se observó un valor significativamente menor que en descendientes de madres PIN-X. Es sabido que el efecto inhibitorio de la melatonina en el sistema reproductor de los varones tiene lugar durante el período juvenil o prepuberal, entre los días 20 y 40 de vida, con un descenso de los valores plasmáticos de FSH, LH y testosterona, entre otros parámetros implicados en el funcionamiento del eje reproductor<sup>23</sup>.

El NSQ parece ser el principal candidato para mediar la influencia de la melatonina desde la glándula pineal en las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis. En el NSQ de la rata se han descrito receptores de melatonina que pueden ser los responsables del mecanismo de retroalimentación entre el sistema nervioso central y la glándula pineal<sup>12</sup>, y parecen estar implicados en la regulación de ritmos estacionales dependientes de la melatonina. Independientemente de cuál de estos mecanismos esté implicado en las acciones fisiológicas de la melatonina, nuestros resultados indican que la melatonina materna, ya desde la vida intrauterina, regula la actividad del eje neuroendocrino-reproductor de la descendencia de una manera dependiente de la estación del año, aun cuando los animales se mantienen en condiciones ambientales constantes.

La PIN-X materna no causó ningún efecto en los valores plasmáticos de prolactina en la descendencia en ninguna de las 4 estaciones. Con respecto al efecto PIN-X + MEL, si bien la influencia es muy ligera, observamos de nuevo que ésta no es igual en todas las estaciones. De manera similar a los resultados para la FSH, los valores de prolactina a los 21 días de edad muestran que la melatonina influyó durante la primavera y el otoño, cuando se observaron valores reducidos; en cambio, a los 31 días de edad, durante el verano, los valores estuvieron aumentados. De forma similar, al estudiar la secreción de prolactina en un animal estacional, como la cabra, cuando se le administró constantemente melatonina desde justo antes del verano (9 de mayo) hasta otoño (21 de septiembre) o invierno (21 de diciembre), o bien inyecciones diarias de melatonina (5 PM) durante 6 meses, empezando en verano (21 de junio), la prolactina fue sensible a una acción inhibitoria durante el período restringido de primavera y comienzo del verano, y el resto del año permaneció en "período refractario"<sup>24</sup>.

En conclusión, nuestros resultados apuntan a que durante el desarrollo embrionario el ritmo de la melatonina materna puede influir en el desarrollo posnatal del eje neuroendocrino-reproductor, según la estación del año. Estas consideraciones podrían tenerse en

cuenta a la hora de entender enfermedades estacionales, cada vez presentes con mayor incidencia.

## AGRADECIMIENTO

Los autores quieren expresar su gratitud a NIADDK, NHPP y a A.F. Parlow, por proveer los materiales necesarios para llevar a cabo los radioinmunoensayos de LH, FSH y prolactina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reiter RJ. The pineal gland: Reproductive interactions. En: Pang PKT, Schreiberman MP, editors. Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications. San Diego: Academic Press, 1991; p. 269-310.
2. Reiter RJ. The pineal gland and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev* 1980;1:109-31.
3. Bartsch H, Bartsch C, Mecke D, Lippert TH. Seasonality of pineal melatonin production in the rat: possible synchronization by the geomagnetic field. *Chronobiol Int* 1994;11:21-6.
4. Wong CC, Döhler KD, Atkinson MJ, Geerlings H, Hesch RD, Von zur Mühlen A. Circannual variations in serum concentrations of pituitary, thyroid, parathyroid, gonadal and adrenal hormones in male laboratory rats. *J Endocrinol* 1983;97:179-85.
5. Jarrige JF, Laurichesse H, Boucher D. Androgenic activity in 15-day-old male rats: role of the maternal pineal gland. *Biol Reprod* 1992;46:386-91.
6. Fernández B, Díaz E, Colmenero MD, Díaz B. Maternal pineal gland participates in prepubertal rat's ovarian oocyte development. *Anat Rec* 1995;243:461-5.
7. Díaz B, Colmenero MD, Díaz E, Arce A, Esquifino A, Marín B. Effect of pinealectomy and melatonin treatment during pregnancy on the sexual development of the female and male rat offspring. *Eur J Endocrinol* 1995;132:765-70.
8. McMillen IC, Walker DW. Effects of different lighting regimes on daily hormonal and behavioural rhythms in the pregnant ewe and sheep fetus. *J Physiol* 1991;442:465-76.
9. Vicente P, García A, Álvarez E, Clemente S, Blázquez E. Presence of melatonin in the umbilical cord blood of full-term human newborns. *J Pineal Res* 1989;6:135-40.
10. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:367-79.
11. Reppert SM, Weaver TR, Rivkees SA, Stopa EG. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science* 1988;242:78-81.
12. Weaver DR, Reppert SM. The Mel1a melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nuclei. *Neuroreport* 1996;8:109-12.
13. Yuan H, Lu Y, Pang SF. Binding characteristics and regional distribution of <sup>125</sup>I-iodomelatonin binding sites in the brain of the human fetus. *Neurosci Lett* 1991;130:229-32.
14. Karadottir R, Axelsson J. Melatonin secretion in SAD patients and healthy subjects matched with respect to age and sex. *Int J Circumpolar Health* 2001;60:548-51.
15. Ojeda SR, Andrews WS, Advis JP, Smith-White S. Recent advances in the endocrinology of puberty. *Endocrinol Rev* 1980;1:228-57.
16. Tresguerres JAF, Esquifino AI. Dissociation in LH and FSH regulation in a hyperprolactinaemic model: Interrelationship between gonadotropin and prolactin control. *J Endocrinol* 1981;90:41-51.
17. Pérez-Casas A, Villa E, Bengoechea ME. Simple technique of pinealectomy for rats without alterations in the hypothalamus

- drainage. *Congressus Anatomicus Europensis*. Prague: Argumenta Communicatorum, 1979; p. 313.
18. Klein DC. Evidence for the placental transfer of  $^3\text{-H}$ -acetyl-melatonin. *Nat New Biol* 1972;237:117-8.
  19. Tamarkin L, Reppert SM, Orloff DJ, Klein DC, Yellon SM, Goldman BD. Ontogeny of the pineal melatonin rhythm in the Syrian (*Mesocricetus auratus*) and Siberian (*Phodopus sungorus*) hamsters and in the rat. *Endocrinology* 1980;107:1061-4.
  20. Martikainen H, Tapanainen J, Vakkuri O, Leppäluoto J, Huhtaniemi I. Circannual concentrations of melatonin, gonadotrophins, prolactin, and gonadal steroids in males in a geographical area with a large annual variation in daylight. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;109:446-50.
  21. Kivelä A, Kauppila A, Ylöstalo P, Vakkuri O, Leppäluoto J. Seasonal, menstrual and circadian secretions of melatonin, gonadotrophins and prolactin in women. *Acta Physiol Scand* 1988;132:321-7.
  22. Kauppila A, Kivelä A, Pakarinen A, Vakkuri O. Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:823-8.
  23. Lang U. Melatonin and puberty. *Pineal Res Rev* 1986;4:199-243.
  24. Fitzgerald BP, Davison LA, McManus CJ. Evidence for a seasonal variation in the ability of exogenous melatonin to suppress prolactin secretion in the mare. *Domest Anim Endocrinol* 2000;18:395-408.