



REVISIÓN

El tacto, un sentido crucial en las interacciones sociales para mejorar la homeostasis en el envejecimiento y promover una longevidad saludable



Estefanía Díaz-Del Cerro^{a,b}, Judith Félix^{a,b} y Mónica De la Fuente^{a,b,*}

^a Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología Animal). Facultad de Ciencias biológicas de la Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Instituto de investigación del Hospital 12 de Octubre (i+12) de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de enero de 2023

Aceptado el 24 de marzo de 2023

On-line el 19 de abril de 2023

Palabras clave:

Envejecimiento

Sistemas homeostáticos

Salud

Relaciones sociales

Contacto físico

RESUMEN

El envejecimiento se asocia con el deterioro generalizado del organismo, siendo de gran relevancia el que experimentan los sistemas homeostáticos como el sistema nervioso, inmunitario y endocrino, lo que aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad. Entre las estrategias de estilo de vida que se han investigado para mejorar esos sistemas y conseguir una mayor longevidad saludable, esta revisión se focalizará en el ambiente social. Para poder comprobar la efectividad de este, tanto en la mejoría de la homeostasis como en la esperanza de vida, se comentarán las investigaciones llevadas a cabo con animales de experimentación que han permitido hacerlo. Además, como se ha observado que el contacto físico es crucial para que se produzcan los resultados positivos de la interacción social sobre los sistemas homeostáticos y la longevidad, nos centraremos en ese mecanismo, así como en algunas de las posibles vías moleculares subyacentes a los efectos encontrados.

© 2023 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Touch, a crucial sense in social interactions to improve homeostasis in aging and promote healthy longevity

ABSTRACT

Aging is associated with the generalized deterioration of the organism, being of great relevance experienced by homeostatic systems such as the nervous, immune, and endocrine systems, which increases the risk of morbidity and mortality. Among the lifestyle strategies that have been researched to improve these systems and achieve greater healthy longevity, this review will focus on the social environment. In order to verify the effectiveness of these both in the improvement of homeostasis and in life expectancy, the research carried out with experimental animals that have allowed this to be done will be discussed. In addition, as it has been observed that physical contact is crucial for the positive outcomes of social interaction on homeostatic systems and longevity to occur, we will focus on that mechanism, as well as some of the possible molecular pathways underlying the effects found.

© 2023 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El proceso de envejecimiento se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones del organismo, entre las que se incluyen las

de los sistemas homeostáticos, lo que explica el aumento del riesgo de morbilidad que aparece al envejecer¹. Los seres humanos, a lo largo de la historia, no han dejado de buscar estrategias para mitigar, retrasar o revertir el proceso de envejecimiento. En las últimas décadas muchos estudios científicos se han focalizado en intervenciones que permitan llevar a cabo lo más lentamente posible ese inevitable proceso biológico que es el envejecimiento. Entre las más investigadas se encuentran las relacionadas con la nutrición, pero

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mondelaf@bio.ucm.es (M. De la Fuente).

también con la actividad física y mental²⁻⁵. Todas esas estrategias que han resultado ser efectivas para enlentecer el envejecimiento y conseguir una longevidad saludable ejercen un efecto «hormético», es decir, que representan un estrés de bajo nivel. Esta hormesis favorece la capacidad de adaptación u homeostasis y, consecuentemente la salud y la adquisición de resiliencia⁶⁻⁹.

En este contexto, el enriquecimiento ambiental representa una estrategia que permite un envejecimiento exitoso lo que supone una mayor longevidad, como se ha podido comprobar en animales de experimentación¹⁰⁻¹². Este enriquecimiento podría mimetizar, en roedores, el mantenimiento de una vida social, mental y física activa de los humanos. Rosenzweig¹³, uno de los pioneros del enriquecimiento ambiental, lo definió como la «combinación de estimulación inanimada y social». No obstante, dicho concepto fue introducido por primera vez por Hebb¹⁴ en la década de 1940, buscando comprender el papel de la experiencia en el desarrollo cerebral. La definición de Rosenzweig ya hacía hincapié en la idea de una «combinación», es decir, el enriquecimiento siempre es multifactorial y multimodal, ya que puede ser muy variable. En ratas y ratones, el enriquecimiento ambiental se ha planteado, fundamentalmente, introduciendo diversos objetos en las jaulas de los animales. No obstante, los diseños utilizados han sido muy variados, pero con resultados muy consistentes^{10,15-20}. Nuestro grupo de investigación, en los últimos años, se ha focalizado en estudiar el efecto de uno de esos enriquecimientos, concretamente el ambiente social, sobre los sistemas homeostáticos y, por tanto, en la salud, la velocidad de envejecimiento y consecuentemente en la esperanza de vida. Por ello, se han utilizado ratones que dada su corta longevidad media (unos dos años) en comparación con la de los humanos (unos 80 en estos momentos en nuestro país) permiten comprobar esos efectos²¹⁻²⁷.

En la presente revisión, nos vamos a centrar en los resultados obtenidos hasta el momento en el marco de las interacciones sociales como estrategia que permita conseguir una mayor longevidad saludable, avanzando en una de las posibles vías sensoriales que median los efectos encontrados, el sentido del tacto.

Efecto de las interacciones sociales sobre la salud

El ambiente social en el que cada individuo se encuentre puede repercutir en su salud al incidir en los sistemas homeostáticos, el nervioso, endocrino e inmunitario, y en la comunicación que establecen entre ellos, y esto va a tener lugar a lo largo de toda la vida, pero es en el proceso de envejecimiento cuando los efectos se hacen más evidentes²⁸⁻³⁰. Pensemos, además, que el ser humano en la vejez se hace más susceptible al ambiente debido a sus limitaciones físicas^{31,32}. Hay toda una serie de estudios que se centran en los efectos deletéreos que sobre el sistema nervioso e inmunitario pueden tener ambientes sociales negativos, como el sentimiento de soledad en humanos o el aislamiento en roedores, y la convivencia con sujetos enfermos³³⁻³⁷. Sin embargo, el beneficio de un buen soporte social ha sido menos investigado. Aunque hay evidencias de que un soporte social positivo acelera y mejora la recuperación en pacientes con cáncer, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, aterosclerosis y otras enfermedades crónicas con un componente inflamatorio³⁸, lo que un ambiente social positivo puede hacer en el envejecimiento, proceso caracterizado por la presencia de una inflamación-oxidación, y en la longevidad, apenas ha sido estudiado.

Los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación han demostrado que la convivencia continua durante dos meses de ratones cronológicamente viejos con adultos-jóvenes mejoraba en los primeros el funcionamiento del sistema nervioso (valorado a través de diversas pruebas conductuales), del sistema inmunitario, del estado redox e inflamatorio, alcanzándose valores similares a

los de los adultos. Todas estas mejoras se reflejaban en una mayor longevidad, en comparación con los animales viejos que no hicieron esa convivencia²¹. Curiosamente, una mejora similar se obtuvo en ratones adultos, pero con envejecimiento prematuro (*Prematurely Aging Mice* [PAM]), cuando convivieron durante dos meses con los ratones excepcionales no prematuramente envejecidos (E-NPAM), de su misma edad cronológica^{22,23}. En este caso se comprobó también la importancia de la proporción de unos y otros animales en la convivencia para obtener los efectos positivos. Una relación adecuada fue de 2 PAM con 5 E-NPAM²³. Posiblemente el resultado más asombroso fue el comprobar que ese efecto positivo de la convivencia social tenía lugar no solo en animales con un envejecimiento prematuro natural, como en es el de los PAM, también en ratones con envejecimiento prematuro por manipulación genética, basado en la deficiencia del gen que codifica para la tirosina hidroxilasa (TH), una enzima limitante para la producción de catecolaminas. Los animales TH haploinsuficientes (hemicigotos [HZ]) (TH-HZ) exhiben a la edad adulta una inmunosenescencia prematura, afectando negativamente su vida útil, que es más corta que en ratones *wild type*³⁹. Cuando los ratones TH-HZ cohabitaron desde las cuatro semanas de vida hasta las 37 en un ambiente predominantemente de *wild type* (WT) (más de 50%), estos mejoraron su respuesta conductual, las funciones de las células inmunitarias, y el estado oxidativo-inflamatorio²⁴. Por lo tanto, estos resultados señalan la importancia del entorno social frente a la genética a la hora de hacer un envejecimiento exitoso.

No obstante, en los estudios comentados, el contexto social no fue beneficioso para todos los animales incluidos en esa convivencia. Los ratones adultos que convivieron con los viejos durante los dos meses continuados mostraron, justo al terminar esa convivencia, un cierto deterioro conductual, inmunitario y del estado oxidativo-inflamatorio, en comparación con los adultos que no convivieron con los viejos, aunque eso no alteró su longevidad²¹. Del mismo modo, la respuesta conductual, la funcionalidad inmunitaria y estado oxidativo de los E-NPAM también se vieron comprometidas después de la convivencia con los PAM, aunque igualmente a lo indicado antes la longevidad no se vio afectada^{22,23}. Además, los ratones adultos WT que cohabitaron con los TH-HZ, en una proporción menor a 50%, presentaron un deterioro similar en sus sistemas homeostáticos²⁴. Por lo tanto, aunque este tipo de convivencia social continua afecta positivamente a los sistemas homeostáticos de individuos viejos o prematuramente envejecidos, no parece tener esos mismos efectos para los adultos no envejecidos, al menos tras el periodo de convivencia. Posiblemente debido a que para estos la misma resulte un estrés, del que aparentemente se recuperan, pues su esperanza de vida no se ve alterada.

Tratando de evitar esos efectos negativos observados en los ratones cronológicamente adultos o no prematuramente envejecidos, se llevaron a cabo toda una serie de estudios cambiando ligeramente las condiciones de la convivencia. Cuando el tiempo fue de tan solo 15 min/día durante los dos meses, se mantiene la mejora previamente observada tanto en los ratones cronológicamente viejos como en los PAM y sin darse deterioros en los adultos, incluso mejorando también estos su respuesta inmunitaria y estado oxidativo^{26,27}. Además, estos adultos que cohabitaron con ratones viejos mantuvieron una mejor actividad inmunitaria y estado redox en la vejez, mostrando una ralentización del proceso de inmunosenescencia²⁶.

Es evidente que este tipo de estudios son muy complicados de llevar a cabo en el caso de los humanos. No obstante, hay informes que han descrito cómo el contexto social puede afectar las emociones y la inmunidad⁴⁰. Se ha observado que las personas que tenían múltiples conflictos sociales en sus vidas tenían un mayor riesgo de desarrollar una infección cuando posteriormente se exponían a un virus que produce resfriado común que aquellos que tenían menos o ningún conflicto⁴¹. Por otra parte, un ambiente social positivo o

el apoyo social de una pareja o un amigo puede mejorar el control del estrés, o el impacto de una situación de estrés, reduciendo el riesgo de aparición de diferentes enfermedades, disminuyendo la susceptibilidad a una infección y mejorando el bienestar^{38,42–45}. También se ha observado que el apoyo social optimiza la recuperación quirúrgica en personas mayores⁴⁶. En un estudio sobre los vínculos entre las relaciones y la inmunidad, se encontró que las personas con redes sociales fuertes tenían menos probabilidades de enfermar cuando se exponían a una infección vírica⁴¹. Todo ello explica los resultados obtenidos en un estudio realizado por el Centro Médico de Harvard, en el que se comprobó que las personas con relaciones sociales más sólidas mejoran su esperanza de vida en 50%⁴⁷.

El papel del tacto en los efectos positivos de las interacciones sociales

Actualmente se desconocen los mecanismos que subyacen a los efectos observados tras las interacciones sociales. No obstante, los resultados que se encuentran en la bibliografía parecen indicar que el tacto es crucial para poder experimentar los beneficios positivos de las mismas. Este hecho no es demasiado sorprendente dado que el tacto es la principal forma de comunicación interindividual en muchas especies animales y, evolutivamente, precede a la comunicación oral⁴⁸, lo que sugiere su papel importante en las conductas sociales y en la comunicación entre individuos. De hecho, algunos autores afirman que el contacto físico produce una estimulación biológica que es necesaria a lo largo de toda la vida⁴⁹. Así, antes del nacimiento, el feto recibe estimulación táctil a través de las paredes abdominales de la madre⁵⁰. Después del nacimiento, el recién nacido continúa recibiendo estimulación táctil al ser abrazado, amamantado y sostenido piel con piel, lo cual es esencial para el crecimiento y el desarrollo, y también calma el dolor e incomodidad que puedan presentar los bebés^{51–53}. Es más, la privación del tacto en las primeras etapas del desarrollo se relaciona con retrasos cognitivos y del desarrollo neurológico^{54,55}. Esto es importante porque lo que un individuo experimenta desde antes del nacimiento, hasta la juventud y la edad adulta, influirá en su proceso de envejecimiento¹. En este contexto, muchos estudios han demostrado que el contacto físico, además de proporcionar información, emociones o apoyo social⁴⁸, también es capaz de impactar en la salud de las personas⁴⁹ mejorando las respuestas cardiovasculares, disminuyendo la presión arterial y la frecuencia cardíaca^{56,57}. Siguiendo esta línea, diversos estudios han demostrado que la terapia táctil es útil para tratar el dolor, el cáncer, la demencia y la esclerosis múltiple entre otras afecciones^{58,59}. En el contexto del envejecimiento, se ha demostrado que el contacto físico ayuda a disminuir la ansiedad, el estrés fisiológico y el dolor, además de mejorar el sueño y la frecuencia respiratoria en personas mayores⁶⁰. Estos efectos del contacto físico no solo se observan en condiciones de una aplicación terapéutica, sino también durante la convivencia. Recientemente, nuestro grupo de investigación observó que, para los ratones viejos que convivieron durante 15 min/día durante dos meses con los adultos-jóvenes, el contacto físico era esencial para obtener los efectos positivos del ambiente social en todos los aspectos estudiados. Igualmente, para que los PAM mejoren de manera conductual, inmunológica y en el estado oxidativo-inflamatorio tras su interacción con los ENPAM, así como para el aumento de la longevidad, se requiere que sea posible el contacto piel con piel durante la convivencia⁶¹. Además, esta estrategia de contacto piel con piel no tuvo efectos nocivos en adultos y E-NPAM, y fue capaz de aumentar la longevidad de los ratones cronológicamente adultos. Por todo lo anterior, el contacto físico se ha sugerido como un amortiguador de estrés, desempeñando un papel regulador en las respuestas del organismo al mismo⁶².

La importancia del contacto físico se ha podido observar durante la pandemia de la COVID-19, al ponerse de manifiesto el gran deterioro emocional y fisiológico debido al aislamiento social^{63,64}. A pesar de contar con diversas herramientas tecnológicas que permitan establecer un apoyo social y sanitario mediante conexiones a distancia⁶⁵, estas nunca serán tan beneficiosas como un apoyo social que incluya contacto físico entre personas. Por ello, reestablecer el contacto físico interpersonal es vital para poder reducir ese deterioro que ha acumulado la población en estos últimos años.

Mecanismos del tacto: la piel como órgano neuroinmunoendocrino

Los efectos beneficiosos del contacto piel con piel sobre los sistemas homeostáticos, a nivel general del organismo, es posible gracias a que la piel es considerada un órgano neuroinmunoendocrino, con células inmunitarias, nerviosas y endocrinas que a través de citoquinas, neurotransmisores y hormonas (como las catecolaminas o la oxitocina) que producen, establecen un circuito local de comunicación de esos sistemas en conexión con los generales del organismo⁶⁶. Sin embargo, los mecanismos subyacentes por los cuales los entornos sociales positivos y el contacto físico promueven un envejecimiento saludable han sido poco estudiados. En esta Revisión nos vamos a centrar en el papel de la oxitocina.

La oxitocina es una hormona implicada en la conducta social⁶⁷, siendo la principal hormona que se libera durante el contacto físico⁶⁶. Esta hormona es capaz de modular ejes neuroendocrinos, como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), pudiendo antagonizar la hormona liberadora de corticotropina (CRH), disminuyendo así la producción de cortisol y, por lo tanto, mejorando las respuestas a las situaciones de estrés. De hecho, dados sus efectos pro-sociales y neutralizadores del estrés, además de su capacidad antioxidante y antiinflamatoria, la oxitocina ha sido propuesta como un posible tratamiento en situaciones, como la pandemia de COVID-19, en donde las relaciones sociales fueron alteradas⁶⁸. Así, los efectos sostenidos causados por el contacto piel a piel son inducidos por un cambio duradero en el equilibrio entre el sistema oxitocinérgico y el sistema de estrés a favor del primero. Este cambio conduce a una disminución sostenida en el eje HHA y el sistema nervioso simpático, probablemente involucrando a los receptores adrenérgicos alfa 2⁶⁹.

La oxitocina también tiene importantes funciones sobre el sistema inmunitario, aumentando significativamente las respuestas de las células mononucleares de sangre periférica a la fitohemaglutinina⁷⁰ y disminuyendo la producción de superóxido y la liberación de citoquinas proinflamatorias de monocitos y macrófagos, promoviendo una respuesta inmunitaria adecuada⁷¹. La oxitocina preserva la función mitocondrial, lo que permite controlar el estrés oxidativo, y dada la conexión entre inflamación y oxidación¹, esto se asocia al papel antiinflamatorio que ha demostrado este neuropéptido^{71–75}. Todo lo indicado sugiere que el aumento de oxitocina que se produce en individuos expuestos a un ambiente social positivo representa un potencial candidato para explicar tales efectos.

Recientemente hemos observado que la cohabitación de 15 min/día durante dos meses entre ratones cronológicamente viejos con animales adultos produce una serie de mejoras ya comentadas anteriormente y, además, estos animales presentaron una mayor concentración de oxitocina en plasma²⁶. Estos mismos efectos se observaron en ratones prematuramente envejecidos²⁷.

Hay que considerar también a una proteína transmembrana multifuncional, la CD38, involucrada en la liberación de la oxitocina^{76–78} como otro posible responsable de las mejoras observadas en las interacciones sociales. La CD38 se expresa ampliamente en las células inmunitarias, siendo un importante

modulador de sus funciones^{79–82}. Aunque tanto la oxitocina como la CD38 podrían estar involucrados en los efectos beneficiosos de las interacciones sociales, los mecanismos concretos que utilizan para ello no han sido estudiados todavía.

Finalmente, otros sistemas neuronales también se han relacionado con los efectos positivos del apoyo social/entornos sociales positivos, como las vías neuronales serotoninérgicas, dopaminérgicas y opioides. En esta línea, se ha indicado que un polimorfismo en el gen transportador de serotonina (5-HTTLPR) está críticamente involucrado en el establecimiento de la sensibilidad a las experiencias sociales. En consecuencia, los individuos con el alelo corto de este gen en un ambiente positivo, y particularmente el genotipo corto/corto, funcionan mejor psicológicamente que aquellos con el genotipo largo/largo. Sin embargo, cuando están expuestos a ambientes adversos o en ausencia de apoyo social, aquellos con el alelo corto tienen un mayor riesgo de una variedad de resultados negativos para la salud. Esta dualidad serotoninérgica en la sensibilidad social parece ocurrir en concierto con otros sistemas neuroquímicos, como el sistema opioide^{83,84}. Del mismo modo, otros estudios han señalado la importancia de las vías dopaminérgicas en entornos sociales de apoyo social/positivos, que afirman que el nivel de actividad del sistema dopaminérgico podría influir en el apoyo social a través de la capacidad de la función cognitiva^{85,86}. No obstante, se deben abordar investigaciones adicionales que intenten descifrar el papel de cada vía neuronal en los efectos del apoyo social/entornos sociales positivos, especialmente en el contexto del envejecimiento.

Otras posibles vías sensoriales

Aunque en la presente revisión nos centramos en el papel que juega el contacto físico en los efectos beneficiosos de las interacciones sociales, estos efectos son consecuencia de la integración de diferentes tipos de señales sensoriales, las cuales pueden ser visuales, auditivas u olfativas. En este contexto, las señales visuales son cruciales en las interacciones sociales al suponer la primera señal de reconocimiento de otro individuo y proporcionar información social no-verbal⁸⁷. De hecho, se ha comprobado que la pérdida de visión es un factor de riesgo de ansiedad y depresión en humanos^{87,88}, lo que conlleva el deterioro de los sistemas homeostáticos del organismo con la consecuente pérdida de salud y aceleración del envejecimiento²⁸. Por su parte, las señales auditivas también son una fuente de comunicación social que se debe tener en cuenta, dado que los roedores, las vocalizaciones ultrasónicas transmiten una gran variedad de información (llamadas de alarma, apetito, estado de salud, estado afectivo, entre otras)^{89,90}. Finalmente, las señales olfativas son muy importantes en las interacciones sociales de los roedores^{35–37,91–94}. De hecho, se sabe que las feromonas y otras señales olfativas contienen información sobre diferencias genéticas y sexuales^{95,96}, edad⁹⁷ y del estado de salud, como del estrés^{98,99}, parasitación¹⁰⁰ y enfermedad¹⁰¹. En esta línea, se ha observado cómo las secreciones odoríferas producidas por ratones portadores de tumores de Ehrlich producen cambios neuroinmunológicos en ratones sanos tras interactuar socialmente, como un aumento de ansiedad, estrés o un deterioro de la funcionalidad de los neutrófilos^{92–94}.

Conclusiones

Teniendo en cuenta el alto porcentaje de personas mayores en todo el mundo y las repercusiones sociales y económicas que esto conlleva para cualquier país, es importante encontrar nuevas estrategias para paliar el deterioro del envejecimiento. En este sentido, se debe considerar la capacidad del entorno social para modular la velocidad a la que se lleve a cabo este proceso. Curiosamente, las

modificaciones sociales que promueven entornos sociales positivos (como la convivencia de personas mayores con adultos, así como el apoyo social en individuos mayores) podrían ser buenas estrategias de estilo de vida que ayudarían a conseguir un envejecimiento exitoso en nuestra sociedad. En conclusión, pueden ser una excelente manera de modular la tasa de envejecimiento y, en consecuencia, la salud y la longevidad.

Bibliografía

- De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des.* 2009;15:3003–26, <http://dx.doi.org/10.2174/138161209789058110>.
- Longo VD, Anderson RM. Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell.* 2022;185:1455–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.002>.
- Dominguez LJ, Veronese N, Baïamonte E, Guarrera M, Parisi A, Ruffolo C, et al. Healthy Aging and Dietary Patterns. *Nutrients.* 2022;14:889, <http://dx.doi.org/10.3390/nu14040889>.
- Johnson AA, English BW, Shokhirev MN, Sinclair DA, Cuellar TL. Human age reversal: Fact or fiction? *Aging Cell.* 2022;21:e13664, <http://dx.doi.org/10.1111/ace1.13664>.
- Szychowska A, Drygas W. Physical activity as a determinant of successful aging: a narrative review article. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34:1209–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-021-02037-0>.
- De la Fuente M, Cruces J, Hernandez O, Ortega E. Strategies to improve the functions and redox state of the immune system in aged subjects. *Curr Pharm Des.* 2011 Dec 1;17:3966–93, <http://dx.doi.org/10.2174/138161211798764861>.
- Martínez de Toda I, Ceprián N, Díaz-Del Cerro E, De la Fuente M. The Role of Immune Cells in Oxi-Inflamm-Aging. *Cells.* 2021;10:2974, <http://dx.doi.org/10.3390/cells10112974>. Published 2021 Nov 1.
- Calabrese EJ. Hormesis Mediates Acquired Resilience: Using Plant-Derived Chemicals to Enhance Health. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2021;12:355–81, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-food-062420-124437>.
- Lesmana R, Parameswari C, Mandagi GF, Wahyudi JF, Permana NJ, Radhiyanti PT, et al. The Role of Exercise-Induced Reactive Oxygen Species (ROS) Hormesis in Aging: Friend or Foe. *Cell Physiol Biochem.* 2022;56:692–706, <http://dx.doi.org/10.33594/000000594>.
- Arranz L, De Castro NM, Baeza I, Maté I, Viveros MP, De la Fuente M. Environmental enrichment improves age-related immune system impairment: long-term exposure since adulthood increases life span in mice. *Rejuvenation Res.* 2010;13:415–28, <http://dx.doi.org/10.1089/rej.2009.0989>.
- Mora F. Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013;15:45–52, <http://dx.doi.org/10.31887/DCNS.2013151/fmora>.
- Queen NJ, Hassan QN2nd, Cao L. Improvements to Healthspan Through Environmental Enrichment and Lifestyle Interventions: Where Are We Now? *Front Neurosci.* 2020;14:605, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2020.00605>.
- Rosenzweig MR, Bennett EL. Enriched environments: facts, factors and fantasies. En: Petrionovich L, McGaugh JL, editores. *Knowing, Thinking, and Believing*. New York: Plenum Press; 1976. p. 179–213.
- Hebb DO. *The organization of behaviour*. John Wiley: New York; 1949.
- Marashi V, Barnekow A, Ossendorf E, Sachser N. Effects of different forms of environmental enrichment on behavioral, endocrinological, and immunological parameters in male mice. *Horm Behav.* 2003;43:281–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S0018-506X\(03\)00002-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0018-506X(03)00002-3).
- Laviola G, Rea M, Morley-Fletcher S, Di Carlo S, Bacosi A, De Simone R, et al. Beneficial effects of enriched environment on adolescent rats from stressed pregnancies. *Eur J Neurosci.* 2004;20:1655–64, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03597.x>.
- Schloesser RJ, Lehmann M, Martinovich K, Manji HK, Herkenham M. Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. *Mol Psychiatry.* 2010;15:1152–63, <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2010.34>.
- De la Fuente M, Arranz L. Chapter 6. The importance of the environment in brain aging: be happy, live longer! *Brain Aging and Therapeutic Interventions*. En: Thakur MK, Rattan SI, editores. *Brain Aging and Therapeutic Interventions*. Springer, Science + Business Media Dordrecht; 2012. p. 79–94.
- Jurgens HA, Johnson RW. Environmental enrichment attenuates hippocampal neuroinflammation and improves cognitive function during influenza infection. *Brain Behav Immun.* 2012;26:1006–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.015>.
- Williamson LL, Chao A, Bilbo SD. Environmental enrichment alters glial antigen expression and neuroimmune function in the adult rat hippocampus. *Brain Behav Immun.* 2012;26:500–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.01.003>.
- Garrido A, Cruces J, Ceprián N, De la Fuente M. Improvements in Behavior and Immune Function and Increased Life Span of Old Mice Cohabiting With Adult Animals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73:873–81, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gly043>.
- Garrido A, Cruces J, Ceprián N, Corpas I, Tresguerres JA, De la Fuente M. Social environment improves immune function and redox state in several organs

- from prematurely aging female mice and increases their lifespan. *Biogerontology*. 2019;20:49–69, <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-018-9774-4>.
23. Garrido A, Cruces J, Ceprián N, Díaz-Del Cerro E, Félix J, De la Fuente M. The ratio of prematurely aging to non-prematurely aging mice cohabiting, conditions their behavior, immunity and lifespan. *J Neuroimmunol*. 2020;343:577240, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577240>.
 24. Garrido A, Cruces J, Ceprián N, Hernández-Sánchez C, De Pablo F, De la Fuente M. Social Environment Ameliorates Behavioral and Immune Impairments in Tyrosine Hydroxylase Haploinsufficient Female Mice. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16:548–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-020-09947-2>.
 25. Garrido A, Martínez de Toda I, Díaz Del Cerro E, Félix J, Ceprian N, González-Sánchez M, et al. Social environment as a modulator of immunosenescence. *Expert Rev Mol Med*. 2022;24:e29.
 26. Díaz-Del Cerro E, Ceprián N, Félix J, De la Fuente M. A short social interaction between adult and old mice improves the homeostatic systems and increases healthy longevity. *Exp Gerontol*. 2022;158:111653, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2021.111653>.
 27. Díaz-Del Cerro, Félix J, De la Fuente M. Prematurely aging female mice improve their behavioural response, immunity, redox state, and lifespan after a short social interaction with non-prematurely aging mice. *Biogerontology*. 2022;23:307–24, <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-022-09968-9>.
 28. De la Fuente M. Chapter 16. Bio-psycho-social bridge: the psychoneuroimmune system in successful aging. En: Fernández-Ballesteros R, Benetos A, Robine JM, editores. *Cambridge Handbook of Successful Aging*. New York: Cambridge University Press; 2018. p. 265–80. ISBN 978-1-107-16225-9 (Hardback). 978-1-316-61474-7 (Paperback).
 29. Malecki KMC, Andersen JK, Geller AM, Harry JG, Jackson CL, James KA, et al. Integrating Environment and Aging Research: Opportunities for Synergy and Acceleration. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:824921, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2022.824921>.
 30. Mah J, Rockwood K, Stevens S, Keefe J, Andrew MK. Do Interventions Reducing Social Vulnerability Improve Health in Community Dwelling Older Adults? A Systematic Review. *Clin Interv Aging*. 2022;17:447–65, <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S349836>.
 31. Seeman TE, Crimmins E. Social environment effects on health aging: integrating epidemiologic demographic approaches perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;954:88–117, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02749.x>.
 32. Wahl HW, Lang FR. Aging in context across the adult life course: integrating physical and social environmental research perspectives. En: Wahl HW, Scheidt RJ, Windley PG, editores. *Annual Review of Gerontology and Geriatrics; Focus on Aging in Context: Socio-Physical Environments*, 23. New York: Springer Publishing Co; 2003. p. 1–34.
 33. Morgulis MS, Stankevicius D, Sá-Rocha LC, Palermo-Neto J. Cohabitation with a sick cage mate: consequences on behavior and ehrlich tumor growth. *Neuroimmunomodulation*. 2004;11:49–57, <http://dx.doi.org/10.1159/000072969>.
 34. Tomiyoshi MY, Sakai M, Baleiro RB, Stankevicius D, Massoco CO, Palermo-Neto J, et al. Cohabitation with a B16F10 melanoma-bearer cage mate influences behavior and dendritic cell phenotype in mice. *Brain Behav Immun*. 2009;23:558–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.006>.
 35. Hamasato EK, de Lima AP, de Oliveira AP, dos Santos Franco AL, de Lima WT, Palermo-Neto J. Cohabitation with a sick partner increases allergic lung inflammatory response in mice. *Brain Behav Immun*. 2014;42:109–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.06.001>.
 36. Palermo-Neto J, Alves GJ. Neuroimmune interactions and psychosocial stress induced by cohabitation with a sick partner: a review. *Curr Pharm Des*. 2014;20:4629–41, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612820666140130204657>.
 37. Machado TR, Alves GJ, Quinteiro-Filho WM, Palermo-Neto J. Cohabitation with an Ehrlich tumor-bearing cagemate induces immune but not behavioral changes in male mice. *Physiol Behav*. 2017;169:82–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.022>.
 38. Karelina K, DeVries AC. Modeling social influences on human health. *Psychosom Med*. 2011;73:67–74, <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182002116>.
 39. Garrido A, Cruces J, Iriarte I, Hernández-Sánchez C, de Pablo F, De la Fuente M. Immunosenescencia prematura en ratones con una deficiencia en la síntesis de catecolaminas Efecto del ambiente social [Premature immunosenescence in catecholamines synthesis deficient mice. Effect of social environment]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:20–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2016.01.002>.
 40. Carr EJ, Dooley J, Garcia-Perez JE, Lagou V, Lee JC, Wouters C, et al. Author Correction: The cellular composition of the human immune system is shaped by age and cohabitation. *Nat Immunol*. 2021;22:254, <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-020-00839-4>.
 41. Cohen S, Janicki-Deverts D, Turner RB, Doyle WJ. Does hugging provide stress-buffering social support? A study of susceptibility to upper respiratory infection and illness. *Psychol Sci*. 2015;26:135–47, <http://dx.doi.org/10.1177/0956797614559284>.
 42. Cohen S. Psychosocial models of the role of social support in the etiology of physical disease. *Health Psychol*. 1988;7:269–97, <http://dx.doi.org/10.1037/0278-6133.7.3.269>.
 43. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science*. 1988;241:540–5, <http://dx.doi.org/10.1126/science.3399889>.
 44. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehler U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*. 2003;54:1389–98, [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00465-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00465-7).
 45. Maulik PK, Eaton WW, Bradshaw CP. The effect of social networks and social support on common mental disorders following specific life events. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122:118–28, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01511.x>.
 46. Zhang Z, Tumin D. Expected social support and recovery of functional status after heart surgery. *Disabil Rehabil*. 2020;42:1167–72, <http://dx.doi.org/10.1080/09638288.2018.1518492>.
 47. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med*. 2010;7:e1000316, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000316>.
 48. Field T. Touch for socioemotional and physical well-being. A review. *Develop Rev*. 2010;30:367–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dr.2011.01.001>.
 49. McGlone F, Wessberg J, Olsson H. Discriminative and affective touch: sensing and feeling. *Neuron*. 2014;82:737–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.001>.
 50. Lagercrantz H, Changeux JP. The emergence of human consciousness: from fetal to neonatal life. *Pediatr Res*. 2009;65:255–60, <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819730d7>.
 51. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, Ceccarelli S, Perrone S, Maffei M, et al. Sensorial saturation for neonatal analgesia. *Clin J Pain*. 2007;23:219–21, <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e318023bd7>.
 52. Ferber SG, Makhoul IR. Neurobehavioural assessment of skin-to-skin effects on reaction to pain in preterm infants: a randomized, controlled within-subject trial. *Acta Paediatr*. 2008;97:171–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00607.x>.
 53. Cooijmans KHM, Beijers R, Rovers AC, de Weert C. Effectiveness of skin-to-skin contact versus care-as-usual in mothers and their full-term infants: study protocol for a parallel-group randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2017;17:154, <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-017-0906-9>.
 54. MacLean K. The impact of institutionalization on child development. *Dev Psychopathol*. 2003;15:853–84, <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579403000415>.
 55. Nelson K. Development of extended memory. *J Physiol Paris*. 2007;101(4–6):223–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphysparis.2007.11.004>.
 56. Christenfeld N, Gerin W. Social support and cardiovascular reactivity. *Biomed Pharmacother*. 2000;54:251–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S0753-3322\(00\)80067-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0753-3322(00)80067-0).
 57. Grewen KM, Anderson BJ, Girdler SS, Light KC. Warm partner contact is related to lower cardiovascular reactivity. *Behav Med*. 2003;29:123–30, <http://dx.doi.org/10.1080/08964280309596065>.
 58. Finch TL, Bamford C, Deary V, Sabin N, Parry SW. Making sense of a cognitive behavioural therapy intervention for fear of falling: qualitative study of intervention development. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:436, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-14-436>.
 59. Çelebioğlu A, Gürol A, Yildirim ZK, Büyükkavci M. Effects of massage therapy on pain and anxiety arising from intrathecal therapy or bone marrow aspiration in children with cancer. *Int J Nurs Pract*. 2015;21:797–804, <http://dx.doi.org/10.1111/ijn.12298>.
 60. Papathanassoglou ED, Mpouzika MD. Critical care in the era of global economic crisis: a nursing ethics perspective. *Nurs Crit Care*. 2012;17:275–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-5153.2012.00536.x>.
 61. Díaz-Del Cerro E, Félix J, De la Fuente M. Skin-to-skin contact: crucial to improve behavior, immunity, and redox state after a short cohabitation of chronological old mice and prematurely aging mice with adult mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24:4680, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24054680>.
 62. Morrison I. Keep Calm and Cuddle on: Social Touch as a Stress Buffer. *Adapt Human Behav Physiol*. 2016;2:344–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s40750-016-0052-x>.
 63. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486:90–111, <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.14506>.
 64. Sensoy B, Gunes A, Ari S. Anxiety and depression levels in Covid-19 disease and their relation to hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43:237–41, <http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2020.1847132>.
 65. Panzarasa P, Griffiths CJ, Sastry N, De Simoni A. Social Medical Capital: How Patients and Caregivers Can Benefit From Online Social Interactions. *J Med Internet Res*. 2020;22:e16337, <http://dx.doi.org/10.2196/16337>.
 66. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoenocrine organ. *Physiol Rev*. 2006;86:1309–79, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00026.2005>.
 67. Rigney N, de Vries GJ, Petrulis A, Young LJ. Oxytocin Vasopressin, and Social Behavior: From Neural Circuits to Clinical Opportunities. *Endocrinology*. 2022;163:bqac111, <http://dx.doi.org/10.1210/endo/bqac111>.
 68. Gryksa K, Neumann ID. Consequences of pandemic-associated social restrictions: Role of social support and the oxytocin system. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;135:105601, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105601>.
 69. Moberg KU, Handlin L, Petersson M. Neuroendocrine mechanisms involved in the physiological effects caused by skin-to-skin contact - With a particular focus on the oxytocinergic system. *Infant Behav Dev*. 2020;61:101482, <http://dx.doi.org/10.1016/j.infbeh.2020.101482>.
 70. Macciò A, Madeddu C, Chessa P, Panzone F, Lissonei P, Mantovani G. Oxytocin both increases proliferative response of peripheral blood lymphomonocytes to phytohemagglutinin and reverses immunosuppressive estrogen activity. *In Vivo*. 2010;24:157–63.
 71. Szeto A, Nation DA, Mendez AJ, Dominguez-Bendala J, Brooks LG, Schneiderman N, et al. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1495–501, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.90718.2008>.

72. Nation DA, Szeto A, Mendez AJ, Brooks LG, Zaias J, Herderick EE, et al. Oxytocin attenuates atherosclerosis and adipose tissue inflammation in socially isolated ApoE^{-/-} mice. *Psychosom Med*. 2010;72:376–82, <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d74c48>.
73. İşeri SO, Sener G, Saglam B, Gedik N, Ercan F, Yegen BC. Oxytocin protects against sepsis-induced multiple organ damage: role of neutrophils. *J Surg Res*. 2005;126:73–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2005.01.021>.
74. Biyikli NK, Tuğtepe H, Sener G, Velioglu-Ogünç A, Cetinel S, Midillioğlu S, et al. Oxytocin alleviates oxidative renal injury in pyelonephritic rats via a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides*. 2006;27:2249–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2006.03.029>.
75. Kaneko Y, Pappas C, Tajiri N, Borlongan CV. Oxytocin modulates GABAAR subunits to confer neuroprotection in stroke in vitro. *Sci Rep*. 2016;6:35659, <http://dx.doi.org/10.1038/srep35659>.
76. Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, et al. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature*. 2007;446:41–5, <http://dx.doi.org/10.1038/nature05526>.
77. Tolomeo S, Chiao B, Lei Z, Chew SH, Ebstein RP. A Novel Role of CD38 and Oxytocin as Tandem Molecular Moderators of Human Social Behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;115:251–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.04.013>.
78. Makhanova A, McNulty JK, Eckel LA, Nikonova L, Bartz JA, Hammock EAD. CD38 is associated with bonding-relevant cognitions and relationship satisfaction over the first 3 years of marriage. *Sci Rep*. 2021;11:2965, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-82307-z>.
79. Lischke T, Heesch K, Schumacher V, Schneider M, Haag F, Koch-Nolte F, et al. CD38 controls the innate immune response against *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun*. 2013;81:4091–9, <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00340-13>.
80. Glaría E, Valledor AF. Roles of CD38 in the Immune Response to Infection. *Cells*. 2020;9:228, <http://dx.doi.org/10.3390/cells9010228>.
81. Kar A, Mehrotra S, Chatterjee S. CD38: T Cell Immuno-Metabolic Modulator. *Cells*. 2020;9:1716, <http://dx.doi.org/10.3390/cells9071716>.
82. Piedra-Quintero ZL, Wilson Z, Nava P, Guerau-de-Arellano M. CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2020;11:597959, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.597959>.
83. Way BM, Taylor SE. Social influences on health: is serotonin a critical mediator? *Psychosom Med*. 2010;72:107–12, <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181ce6a7d>.
84. Pearson R, McGeary J, Maddox WT, Beevers CG. Serotonin promoter polymorphism (5-HTTLPR) predicts biased attention for emotion stimuli: Preliminary evidence of moderation by the social environment. *Clin Psychol Sci*. 2016;4:122–8, <http://dx.doi.org/10.1177/2167702614562470>.
85. Lin SH, Chen PS, Yeh TL, Yang YK. The dopamine hypothesis of social support. *Med Hypotheses*. 2011;77:753–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.030>.
86. Sotoyama H, Inaba H, Iwakura Y, Namba H, Takei N, Sasaoka T, et al. The dual role of dopamine in the modulation of information processing in the prefrontal cortex underlying social behavior. *FASEB J*. 2022;36:e22160, <http://dx.doi.org/10.1096/fj.202101637R>.
87. Fraser S, Beeman I, Southall K, Wittich W. Stereotyping as a barrier to the social participation of older adults with low vision: a qualitative focus group study. *BMJ Open*. 2019;9:e029940, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029940>.
88. Klauke S, Sondocic C, Fine I. The impact of low vision on social function: The potential importance of lost visual social cues. *J Optom*. 2023;16:3–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2022.03.003>.
89. Rao RP, Mielke F, Bobrov E, Brecht M. Vocalization-whisking coordination and multisensory integration of social signals in rat auditory cortex. *ELife*. 2014;3:e03185, <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.03185>.
90. Jouda J, Wöhr M, Del Rey A. Immunity and ultrasonic vocalization in rodents. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1437:68–82, <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13931>.
91. Arakawa H, Cruz S, Deak T. From models to mechanisms: odorant communication as a key determinant of social behavior in rodents during illness-associated states. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;35:1916–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.03.007>.
92. Alves GJ, Vismari L, Lazzarini R, Merusse JL, Palermo-Neto J. Odor cues from tumor-bearing mice induces neuroimmune changes. *Behav Brain Res*. 2010;214:357–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.06.003>.
93. Alves GJ, Ribeiro A, Palermo-Neto J. The neuroimmune changes induced by cohabitation with an Ehrlich tumor-bearing cage mate rely on olfactory information. *Brain Behav Immun*. 2021;26:32–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.228>.
94. Alves GJ, Palermo-Neto J. Odor cues released by Ehrlich tumor-bearing mice are aversive and induce psychological stress. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22:121–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000358253>.
95. Schaefer ML, Yamazaki K, Osada K, Restrepo D, Beauchamp GK. Olfactory fingerprints for major histocompatibility complex-determined body odors II: relationship among odor maps, genetics, odor composition, and behavior. *J Neurosci*. 2022;22:9513–21, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-21-09513.2002>.
96. Keller M, Douhard Q, Baum MJ, Bakker J. Destruction of the main olfactory epithelium reduces female sexual behavior and olfactory investigation in female mice. *Chem Senses*. 2006;31:315–23, <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjj035>.
97. Osada K, Tashiro T, Mori K, Izumi H. The identification of attractive volatiles in aged male mouse urine. *Chem Senses*. 2008;33:815–23, <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjn045>.
98. Mykytowycz R, Goodrich BS. Skin glands as organs of communication in mammals. *J Invest Dermatol*. 1974;62:124–31, <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12676776>.
99. Schaal B, Coureaud G, Langlois D, Giniès C, Sémon E, Perrier G. Chemical and behavioural characterization of the rabbit mammary pheromone. *Nature*. 2003;424:68–72, <http://dx.doi.org/10.1038/nature01739>.
100. Kavaliers M, Choleris E, Pfaff DW. Recognition and avoidance of the odors of parasitized conspecifics and predators: differential genomic correlates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29:1347–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.011>.
101. Yamazaki K, Boyse EA, Bard J, Curran M, Kim D, Ross SR, et al. Presence of mouse mammary tumor virus specifically alters the body odor of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;99:5612–5, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.082093099>.