

Control hormonal del ciclo estral en bovinos y ovinos

Hormonal control of the estrous cycle in cattle and sheep

Jorge E Atuesta,* Zoot. MSc (c)

* Docente área de reproducción animal de la Facultad Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Bucaramanga.
Correo electrónico: jorge.atuesta@campusucc.edu.co

Ángela M Gonella Diaza,** MVZ MSc (c)

** Docente biotecnología y clínica de reproducción animal de la Facultad Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Bucaramanga.
Correo electrónico: angela.gonella@campusucc.edu.co

Recibido: 3 de febrero del 2011 • Aceptado: 15 de marzo del 2011

Resumen

El objetivo de esta revisión de literatura es realizar una descripción detallada y actualizada de los mecanismos hormonales que regulan el ciclo estral. En efecto, sabemos que el ciclo estral es el tiempo comprendido desde un celo hasta el comienzo del siguiente. Los eventos endocrinos presentes durante el ciclo son regulados por el hipotálamo (mediante la secreción de GnRH), la hipófisis (secreción de LH y FSH), el folículo (secreta estrógenos e inhibina), el cuerpo lúteo (secreta progesterona y oxitocina) y el útero (productor de prostaglandina F2 α). En el proestro una rápida disminución en los niveles de progesterona plasmática precede al estro, causada por la liberación de prostaglandina F2 α desde el endometrio. La disminución en las concentraciones de progesterona permite al folículo ovulatorio crecer y secretar estradiol; la captación de estradiol plasmático por receptores específicos en el hipotálamo puede “disparar” el mecanismo neural que permite los cambios de comportamiento asociados con el inicio del celo. Durante el estro, la hembra es receptiva al macho y permite la cópula. Un pico en las concentraciones de estradiol aparece después del inicio del estro e induce la descarga

Abstract

The goal of this review is conducting a detailed and updated literature description of hormonal mechanisms that regulate the estrous cycle. Indeed, we know that estrous cycle is the time period from one heat to the beginning of the next one. The endocrine events during the estrous cycle are regulated by hypothalamus (through GnRH secretion), the pituitary (LH and FSH secretion), the follicles (estrogens and inhibin secretion), the corpus luteum (progesterone and oxytocin), and uterus (responsible for production of prostaglandin F2 α). Within proestrus, a quick decrease in plasma progesterone levels precedes the estrus caused by releasing prostaglandin F2 α from endometrium. Such reduction of progesterone concentrations allows the ovulatory follicle to grow and secrete estradiol; so plasma estradiol binding to specific receptors in the hypothalamus can set off the neural mechanism that triggers behavioral changes associated with the estrus onset. During estrus, or heat, the female is receptive to the male and allows mating. A peak in estradiol levels occurs shortly after the estrus onset and induces the LH pre-ovulatory discharge, which in turn induces the

Cómo citar este artículo: Atuesta Jorge E, Gonella Diaza Ángela M. Control hormonal del ciclo estral en bovinos y ovinos. Revista Spei Domus. 2011; 7(14): 15-25.

preovulatoria de LH. Ésta induce la ovulación e inicia el proceso de luteinización de las células de la teca y la granulosa. Durante el metaestro, se desarrolla un nuevo cuerpo lúteo, las concentraciones séricas de progesterona inician su elevación hasta que, en el diestro, el cuerpo lúteo termina su proceso de maduración. Si existe un embrión viable en el útero, éste enviará señales de reconocimiento materno que frenará el proceso de luteólisis, evitando que el animal inicie un nuevo ciclo estral y mantenga así la vida del cuerpo lúteo durante la gestación.

Palabras clave: estradiol, FSH, progesterona, prostaglandina F2 α .

Introducción

El ciclo estral se define como el período comprendido desde la aparición de un estro hasta el comienzo del siguiente. Con respecto a su duración, el ciclo es más corto en la oveja que en la vaca (17 días versus 21 días en promedio) (1). En regiones templadas, las ovejas son poliéstricas estacionales, de modo que sus crías nacen durante la época más favorable del año, la primavera. Esta estacionalidad es regida por el fotoperíodo; la actividad estral comienza durante la época en que los días se hacen más cortos. En las zonas tropicales, donde hay menor variación de la duración del día, las ovejas tienden a reproducirse todo el año (1, 2).

Para efectos de su estudio, tradicionalmente el ciclo estral está dividido en fases (1, 2). El proestro, período que precede al estro conductual, se caracteriza por una caída en las concentraciones de progesterona como consecuencia de la regresión luteal y la emergencia y crecimiento del folículo ovulatorio que conlleva a un aumento en la concentración de estrógenos (1, 3, 4). En el estro, que corresponde al período que prosigue al proestro (1, 4), el estradiol es la hormona dominante y es la principal responsable de los cambios comportamentales que conllevan a la receptividad sexual y al apareamiento (4). La ovulación en la oveja y la vaca es un proceso espontáneo que no requiere coito, ocurre en la oveja entre 24 a 30 horas después del inicio del estro conductual y 10 a 11 horas después del final de un período de estro de 18 horas en la vaca (1, 5). El proestro

ovulation and the beginning of luteinization process of theca and granulose cells. A new corpus luteum is developed during metestrus with a subsequent increase in progesterone serum concentration. This corpus completes its maturation during diestrus. If a viable embryo in the uterus, it sends a signal for maternal recognition of pregnancy whose recognition prevents luteolysis process and, subsequently, the beginning of a new estrus cycle during pregnancy.

Keywords: estradiol, FSH, progesterone, prostaglandin F2 α .

y el estro se conocen colectivamente como la fase folicular del ciclo estral (3).

El metaestro es el período durante el cual los restos del folículo ovulado se transforman en una glándula endocrina llamada cuerpo lúteo (3). El período del ciclo estral, donde hay una funcionalidad completa del cuerpo lúteo y una alta secreción de progesterona, se conoce como diestro. El metaestro y el diestro se conocen colectivamente como la fase luteal del ciclo estral (3).

Los eventos endocrinos presentes durante el ciclo estral son regulados por el hipotálamo (mediante la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)), la hipófisis (con su secreción de hormona luteinizante [LH] y folículo estimulante [FSH]), el folículo (que secreta estrógenos e inhibina), el cuerpo lúteo (que secreta progesterona y oxitocina) y el útero (que es responsable de la producción de prostaglandina F2 α) (6).

Debido a que la dinámica de los patrones hormonales y foliculares en bovinos y ovinos es similar (7), serán considerados juntos para su descripción.

1. Una rápida disminución en los niveles de progesterona plasmática precede al estro concomitantemente con una liberación de prostaglandinas desde el endometrio

La luteólisis es definida como la lisis o pérdida estructural del cuerpo lúteo. En la mayoría de las especies mamíferas, la luteólisis es dependiente de la presencia del útero (8). La luteólisis inicia en los días 11 a 13

posestro en la oveja y entre los días 16 a 17 posestro en la vaca, la cerda y la yegua (1, 9). La prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), secretada por el útero, es ampliamente reconocida como la principal luteolisina endógena en los rumiantes domésticos (10). La fuente de los pulsos luteolíticos de PGF_{2α} es el epitelio del lumen endometrial y el epitelio glandular superficial debido a que sólo este tipo de células uterinas expresan ciclooxigenasa-2, una enzima limitante en la síntesis de las prostaglandinas (11, 12). La PGF_{2α} es sintetizada utilizando fosfolípidos de membrana como sustrato en una serie de reacciones que comprenden tres pasos, llamada ruta de las ciclooxigenasas. La fosfolipasa A₂ y C, localizadas en la membrana plasmática, hidrolizan los fosfolípidos de membrana, liberando ácido araquidónico que puede ser utilizado como sustrato para la síntesis de PGF_{2α}. Posteriormente, la ciclooxigenasa (prostaglandina G/H sintetasa) cataliza el paso limitante en la biosíntesis de prostaglandinas, que es la conversión de ácido araquidónico a PGH₂. Finalmente, la PGH₂ es convertida rápidamente a PGF_{2α} por la prostaglandina F sintetasa (8, 13); la PGF_{2α} es liberada en una serie de 5 a 8 pulsos; aunque hay variabilidad entre especies en la duración y magnitud de los pulsos, típicamente ocurren a intervalos de 6 a 8 horas (14). El inicio de la luteólisis por la PGF_{2α}, en la mayoría de especies mamíferas, parece ser un efecto local entre cada cuerno uterino y su ovario ipsilateral (8). McCracken et ál. (1971) postularon que la PGF_{2α} de origen uterino es transferida desde la vena uterina por un intercambio contracorriente a la arteria ovárica ipsilateral, alcanzando posteriormente el cuerpo lúteo donde ésta causa la luteólisis (14, 15); esto permite a la PGF_{2α} viajar a la arteria ovárica sin entrar a la circulación pulmonar donde puede ser enzimáticamente inactivada en los pulmones (8).

La progesterona, el 17β estradiol, la hormona luteinizante (LH) y la oxitocina, probablemente, están involucradas en la secreción uterina de PGF_{2α}, actuando a través de sus respectivos receptores en el endometrio uterino (9, 11, 16-18). Durante el diestro temprano, la progesterona proveniente del cuerpo lúteo —recientemente formado— estimula la acumulación de fosfolípidos en las células del epitelio del lumen endometrial y el epitelio glandular superficial que pueden liberar ácido araquidónico para la posterior síntesis y secreción

de PGF_{2α} (17-22). Durante el diestro, los niveles de progesterona incrementan y actúan vía receptores de progesterona, para bloquear la expresión de receptores de estradiol y receptores de oxitocina en el endometrio (11, 18, 20, 21). El mecanismo molecular por el cual la progesterona suprime la transcripción del gen que codifica para receptores de estradiol es desconocido; sin embargo, los efectos de la progesterona en la expresión del gen que codifica para receptores de oxitocina pueden ser indirectos a través de la supresión de receptores para estradiol (19, 21, 22). La continua exposición del útero a la progesterona (8 a 10 días) inhibe la expresión de receptores para progesterona en el endometrio, permitiendo un rápido incremento en la expresión de receptores para estradiol y, posteriormente, receptores para oxitocina que intervienen en la liberación de pulsos luteolíticos de PGF_{2α} desde el endometrio (10, 11, 19, 21).

La secreción de la PGF_{2α} depende de la unión de la oxitocina a sus receptores en el endometrio. A partir del día 13 del ciclo en la oveja, y 16 en la vaca y cabra, aumenta el número de receptores de oxitocina en el endometrio, y este evento determina el momento en que inicia la luteólisis (22, 23).

McCracken et ál. (24) propusieron un modelo que explica el mecanismo por el cual se establece la secreción pulsátil de PGF_{2α}: la neurohipófisis libera oxitocina en forma pulsátil, y uno de estos pulsos estimula la liberación de PGF_{2α}. Este primer pulso de PGF_{2α}, el cual es de baja magnitud, estimula la liberación de oxitocina de origen lúteo. Así, se establece un mecanismo de retroalimentación positivo entre estas dos hormonas (22). La oxitocina estimula la liberación de PGF_{2α}, pero al mismo tiempo la alta concentración de oxitocina provoca la pérdida de la sensibilidad del endometrio, con lo que después de un tiempo deja de secretar PGF_{2α}. El intervalo entre pulsos de PGF_{2α} está determinado por la pérdida de la sensibilidad del endometrio a la oxitocina y por el tiempo que tarda en recuperarla. Así, el mecanismo de retroalimentación positiva se interrumpe y vuelve a establecerse hasta que pasan 6 horas, tiempo suficiente para que el endometrio recupere la sensibilidad a la oxitocina; por este motivo, los pulsos de PGF_{2α} se presentan con un intervalo de 6 a 8 horas. La secreción pulsátil de PGF_{2α} continúa hasta que se completa la regresión del cuerpo lúteo (23).

Vallet et ál. (25) sugirieron que los estrógenos pueden mantener y reforzar la liberación episódica de PGF2 α necesaria para llevar a cabo la luteólisis (18). Esta capacidad para incrementar la secreción uterina de PGF2 α puede ser ejercida porque el estradiol incrementa la sensibilidad uterina a la oxitocina. El estradiol actúa incrementando la síntesis de receptores para oxitocina en el endometrio uterino y puede estimular la actividad de la PGH sintasa y de la fosfolipasa A2, enzimas involucradas en la síntesis de PGF2 α (21, 22, 26).

Durante la luteólisis natural ocurren dos eventos estrechamente relacionados; primero, una pérdida de la capacidad para sintetizar y secretar progesterona (la luteólisis funcional), seguido por la pérdida de las células que comprenden el cuerpo lúteo (27) (la luteólisis estructural) (8, 28). La disminución en la secreción de progesterona se debe probablemente a una reducción del flujo sanguíneo luteal y a una disminución de la capacidad esteroidogénica de las células luteales (8).

La PGF2 α reduce el flujo sanguíneo hacia el cuerpo lúteo y, así, puede causar la luteólisis, privando a la glándula de nutrientes, sustratos esteroidogénicos y soporte luteotrópico (8, 10, 28). Debido a que las células endoteliales expresan receptores para PGF2 α , ésta actúa directamente en esta población celular. La PGF2 α causa degeneración de las células endoteliales luteales, resultando en una marcada reducción de la densidad capilar y reduciendo así el flujo sanguíneo al parénquima luteal (8, 28, 29). La endotelina-1 ha sido identificada como una posible mediadora de los efectos de la PGF2 α en el flujo sanguíneo luteal. La PGF2 α estimula las células endoteliales del cuerpo lúteo a producir endotelina-1 in vitro e in vivo (8, 30, 33). Además de su potente actividad vasoconstrictora, la endotelina-1 también inhibe la actividad esteroidogénica de células luteales (8, 30, 31).

La PGF2 α disminuye la síntesis luteal de progesterona en bovinos, ovinos, porcinos, primates y humanos in vivo (8, 32). La disminución del transporte de colesterol a través de las membranas mitocondriales (externa a interna), parece ser el punto principal de la regulación negativa de la síntesis de progesterona por la PGF2 α (8). Se han identificado dos sistemas que, al parecer, son importantes para el transporte del colesterol a través de las membranas mitocondriales en otros tejidos

esteroidogénicos. La proteína StAR y el sistema PBR/endozepina probablemente interactúan para facilitar el transporte de colesterol (8, 34, 35). Concentraciones de RNA mensajero (RNAm) que codifica para StAR y la proteína StAR fueron encontrados en tejidos luteales bovinos colectados en diferentes etapas del ciclo estral (8, 36). Tratamientos de ovejas o vacas con PGF2 α reducen considerablemente las concentraciones de RNAm que codifica para StAR, lo cual es seguido por una declinación en la producción de esta proteína. Esto puede conducir a un transporte reducido del colesterol a través de las membranas mitocondriales en las células luteales (8, 36, 37).

Con respecto a los cambios morfológicos provocados por la PGF2 α , la proporción de células luteales esteroidogénicas que ocupan el cuerpo lúteo disminuye dentro de las 24 horas siguientes, en ovejas tratadas con PGF en la fase luteal media (8, 38). La PGF2 α promueve apoptosis en las células que conforman el cuerpo lúteo (8, 39).

2. La disminución en las concentraciones de progesterona permite al folículo ovulatorio crecer y secretar estradiol; la captación de estradiol plasmático por receptores específicos en el hipotálamo puede "disparar" el mecanismo neural que permite los cambios de comportamiento asociados con el inicio del estro

El folículo más grande se describe como el folículo dominante y es el responsable de las mayores concentraciones circulantes de estradiol durante la fase folicular del ciclo estral (1, 40, 41). El incremento en la secreción de estradiol, durante la fase folicular del ciclo estral, es el resultado de una mayor liberación de gonadotropinas hipofisarias LH y FSH (16) y un reflejo de la madurez del folículo preovulatorio que está asociada a un incremento en el contenido de receptores para LH en las células de la teca y granulosa (4, 16, 40). La secreción de estradiol resulta de la unión de la LH a su receptor en las células de la teca, que estimula la síntesis de andrógenos y de la FSH induciendo la aromatización de este sustrato a estradiol en las células de la granulosa (40, 42). Elevados niveles de estradiol, junto con bajos niveles de progesterona, inducen profundos cambios

comportamentales en la hembra; durante la fase foliular la hembra es sexualmente receptiva y la cópula ocurre (1, 43).

3. *Un pico en las concentraciones de estradiol aparece poco después del inicio del estro e induce la descarga preovulatoria de LH*

La secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en la hembra es controlada por dos áreas separadas en el hipotálamo. El centro tónico es el responsable de la secreción basal de GnRH. El centro de ondas o centro preovulatorio es el responsable de la liberación preovulatoria de GnRH que estimula el pico preovulatorio de LH (1, 44). La GnRH controla la síntesis y liberación de gonadotropinas hipofisarias a través de la unión a sus receptores específicos en la membrana plasmática de los gonadotrofos (4, 16, 45). La secreción de GnRH es regulada por efectos de feedback de los esteroides gonadales, los cuales comprenden procesos complejos que no son claramente entendidos (46). Con el desarrollo del modelo ovino, donde se tomaban muestras de la circulación portal hipofisaria y simultáneamente muestras de circulación periférica, se hizo evidente que el patrón pulsátil de secreción de la LH es un reflejo directo de la secreción de GnRH hipotalámica (16, 46, 47). La descarga preovulatoria de LH es principalmente inducida y sostenida por la caída en las concentraciones de progesterona y el incremento en la secreción de estradiol; los estrógenos ejercen un efecto de feedback positivo sobre la secreción de LH aumentando la secreción de GnRH a nivel hipotalámico e incrementando la sensibilidad de los gonadotrofos a la GnRH a nivel hipofisario (3, 43, 44). La descarga preovulatoria de LH se da como resultado de un incremento tanto en la frecuencia como en la amplitud de los pulsos de LH (3, 16, 41, 48). El pico preovulatorio de LH ocurre entre 5 y 12 horas después del inicio del estro en la oveja y durante las primeras 8 horas del estro en la vaca (1).

4. *La descarga preovulatoria de LH induce la ovulación e inicia la luteinización de las células de la teca y granulosa*

La ovulación es el proceso biológico por el cual un oocito maduro y las células somáticas que lo rodean (el

complejo cumulus-oocito), son liberados de la superficie ovárica (debido a la ruptura de la pared folicular) hacia el oviducto para su posterior transporte y fertilización (1, 49). La ruptura de la pared folicular es resultado de varios cambios provocados por la LH que incluyen: a) cambios vasculares; b) expansión del cumulus; c) expresión de enzimas proteolíticas. Estos cambios generados por la LH serán explicados a continuación.

a) *Cambios vasculares.* Antes de la ovulación hay un aumento en el flujo sanguíneo hacia la zona del folículo ovulatorio en las paredes basales y laterales, con una disminución concomitante en el flujo hacia la parte apical (44, 50, 51). Esta hiperemia (elevado flujo sanguíneo local) es controlada a nivel de tejido por la histamina y la prostaglandina E₂ (PGE₂). El flujo sanguíneo ovárico ha mostrado un incremento de hasta siete veces después de una inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG), una hormona que actúa como la LH. La LH induce un incremento en el flujo sanguíneo ovárico en ratas, conejos y ovejas (52, 53); sin embargo, el mecanismo por el cual la LH induce esta hiperemia es desconocido (53). Junto a esta hiperemia, la teca interna llega a ser edematosa debido a un incremento en la permeabilidad vascular por la histamina. Además del incremento en el flujo sanguíneo, generado por la histamina y la PGE₂, el folículo dominante produce factores angiogénicos (1, 44). Las células foliculares producen el factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF); éste se expresa antes de la ovulación y favorece además la proliferación de células endoteliales, la permeabilidad vascular, generando un aumento en el volumen folicular. Entonces, la expresión del VEGF podría explicar, por lo menos en parte, los cambios vasculares y la dinámica de cambios volumétricos atinentes a las dehisencia folicular (51).

Otros factores angiogénicos encontrados en el folículo dominante son el factor de crecimiento fibroblástico-1 (FGF-1) que se expresa en las células de la teca interna y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) que se expresa en las células de la granulosa (54). El incremento en el flujo sanguíneo causa una elevada presión hidrostática alrededor del folículo que facilita su ruptura (1).

b) *Expansión del cumulus*. Otro requisito morfológico para que la ovulación ocurra es la expansión de la matriz del complejo cumulus-ooocito, es decir, la separación de las células del cumulus del oocito (55, 56). La descarga preovulatoria de LH induce la expresión de genes específicos, que son necesarios para que ocurra la expansión del cumulus. Éstos incluyen: 1) ciclooxigenasa-2, una enzima limitante en la síntesis de prostaglandinas, como la PGE₂; 2) la ácido hialurónico-sintetasa, que cataliza la producción de ácido hialurónico; 3) TSG-6, que es una proteína de unión del ácido hialurónico (55, 57, 58). La alta cantidad de hialurona producida por las células del cumulus desarrolla presión osmótica, lo que promueve la eventual extrusión de las células del cumulus que rodean el oocito, fuera de la superficie ovárica (56, 59).

c) *Expresión de enzimas proteolíticas*. Para que suceda la ovulación es necesario que se liberen enzimas proteolíticas (44); un gran número de enzimas proteolíticas han sido sugeridas para estar involucradas en la proteólisis de matriz extracelular. Éstas pueden ser clasificadas en varias familias por su estructura. El primer grupo corresponde a la matriz de metaloproteinasas; el segundo grupo consiste en proteínas de la serina, como la plasmina y el activador del plasminógeno. Es ampliamente aceptado que estos dos grupos contienen las principales proteínas involucradas en la degeneración de la matriz extracelular en situaciones fisiológicas y patológicas (56). Las células de la teca interna sintetizan colagenasa; esta enzima causa la ruptura del colágeno, que es el principal componente del tejido conectivo. La colagenasa digiere las fibras colágenas de la túnica albugínea favoreciendo así la liberación del oocito (1, 44).

El pico preovulatorio de LH provoca la luteinización de las células de la teca y granulosa y altera la vía esteroideogénica para que la progesterona sea la principal hormona esteroide producida por este tipo de células (8, 18).

5. *Un nuevo cuerpo lúteo se desarrolla después de la ovulación y la producción de progesterona incrementa*

El cuerpo lúteo es una glándula endocrina transitoria, cuya principal secreción —la progesterona— es necesaria

para el establecimiento y mantenimiento de la preñez (60, 61). La formación de cuerpo lúteo es iniciada por una serie de cambios morfológicos y bioquímicos en las células de la teca interna y las células de la granulosa del folículo preovulatorio. Estos cambios llamados “luteinización” ocurren después del pico preovulatorio de LH (54). En la mayoría de los mamíferos no primates, las células derivadas de las células de la granulosa son denominadas células luteales grandes, y aquellas derivadas de las células tecales se denominan células luteales pequeñas (1, 8). Un aspecto profundo de desarrollo luteal temprano es la tasa de crecimiento del tejido luteal y la proliferación celular durante este período. En la oveja, el tejido del folículo ovulatorio, que pesa aproximadamente 40 mg, se desarrolla en un cuerpo lúteo que pesa de 600 a 700 mg. Este crecimiento es el resultado de un incremento aproximado del doble en tamaño de las células luteales grandes, cuyo número permanece constante y un incremento en el número de células luteales pequeñas, fibroblastos y células endoteliales (8, 62).

La diferenciación en células capaces de producir progesterona en altas tasas es acompañado por el incremento en la expresión de enzimas necesarias para la conversión de colesterol a progesterona, es decir, el citocromo P450_{scc}, y la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) y una disminución de la expresión de enzimas que convierten progesterona a estrógenos, es decir, la 17 α -hidroxilasa y la enzima aromatasa (8, 63). Hay evidencia de que las células luteales grandes producen el 80% de la progesterona, aunque poseen un menor número de receptores para LH que las células pequeñas (51, 61).

El crecimiento del tejido luteal depende del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y del establecimiento de un soporte sanguíneo funcional (54). La intensidad de los procesos angiogénicos dentro del cuerpo lúteo alcanzan su pico 2 a 3 días después de la ovulación; así, la mayoría de las células esteroideogénicas del cuerpo lúteo maduro están en contacto con uno o más capilares (53, 64). El crecimiento de nuevos capilares sanguíneos para dar soporte al desarrollo de nuevas células luteales, parece ser localmente potenciado por la angiotensina II y por factores de crecimiento que inducen angiogénesis (como el VEGF, FGF e IGF) y dan soporte a la síntesis de progesterona en las células luteales (53, 54, 65).

Al igual que el estradiol, el principal sustrato para la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo es el colesterol (8, 61). En condiciones normales, la mayoría del colesterol es sintetizado en el hígado y transportado a los tejidos esteroideogénicos (corteza adrenal, folículo, cuerpo lúteo) en forma de lipoproteínas. Las lipoproteínas de alta y baja densidad son las fuentes más comunes de colesterol para la producción de hormonas esteroideas por el cuerpo lúteo. El consumo de lipoproteínas de baja densidad por las células luteales ocurre por endocitosis mediada por receptores; sin embargo, el mecanismo por el cual las células luteales captan lipoproteínas de alta densidad no es conocido (8, 66).

Después de que el colesterol se encuentra en el citosol, su transporte a la membrana mitocondrial externa requiere un citoesqueleto intacto. El grado de fosforilación de las proteínas del citoesqueleto probablemente influye en la tasa de transporte de los esteroides; las proteínas de unión del esterol, al parecer, también desempeñan un papel importante en el transporte del colesterol a la mitocondria (8, 67). El paso limitante en la vía esteroideogénica es el transporte de colesterol de la membrana mitocondrial externa a la interna; este paso también parece ser el principal sitio de regulación positivo y negativo de la esteroideogénesis por el sistema de segundos mensajeros. Asimismo, se ha propuesto que la proteína StAR, los receptores mitocondriales de benzodiazepina y sus ligandos endógenos, al parecer, se requieren para el transporte normal del colesterol de la membrana mitocondrial externa a la interna que corresponde al sitio de ruptura de la cadena del colesterol (8, 68). Una vez transportado a la membrana mitocondrial interna, por acción del citocromo P450_{scc}, la adrenodoxina y la adrenodoxina reductasa, la cadena del colesterol es rota, para formar la pregnenolona. Ésta es transportada al retículo endoplasmático liso que está asociado a la mitocondria, donde la 3 β -HSD convierte la pregnenolona a progesterona. Posteriormente, la progesterona es liberada de la célula por un proceso de difusión (8, 61, 69).

En los rumiantes domésticos, las principales hormonas luteotrópicas que soportan el desarrollo y función del cuerpo lúteo son la LH y la hormona del crecimiento (GH) (16). La principal hormona que estimula la producción de progesterona de las células

luteales pequeñas es la LH (18). La mayoría de los receptores para LH están localizados en las células luteales pequeñas y los receptores para GH se localizan en las células luteales grandes (8, 54, 70). En la oveja, la vaca, la cerda y la mujer, las concentraciones fisiológicas de LH incrementan la secreción de progesterona de las células luteales pequeñas, pero no de las células luteales grandes (8, 71), aunque en la oveja y la vaca se ha demostrado que ambos tipos celulares contienen receptores para LH (8, 72).

En las células luteales de ovinos y bovinos, la unión de la LH a su receptor activa el sistema adenilato ciclasa, que convierte el ATP en AMP cíclico (AMPc). Al aumentar las concentraciones de AMPc se activa la proteína quinasa A (PKA); la activación de esta proteína genera un incremento en la actividad de la enzima colesterol esterasa, aumenta el transporte de colesterol a través del citoplasma y se incrementa el transporte de colesterol de la membrana mitocondrial externa a la interna (8). Tanto la GH como el IGF-1 incrementan la secreción de progesterona de los tejidos luteales (61). Receptores para GH o RNAm que codifica para receptores de GH se han identificado en el tejido luteal de bovinos, ovinos y ratas. La GH puede tener un efecto directo en la función luteal a través de la unión a su receptor y la activación de la enzima tirosina quinasa asociada a membrana (JAK2). Además, la GH también puede influenciar la función lútea indirectamente por el incremento en la expresión del IGF-1. Éste estimula la secreción de progesterona a través de la modificación del citoesqueleto y puede estar involucrado en la prevención de la muerte celular, ayudando a mantener el peso luteal (8). Se conoce que los factores locales son potentes moduladores de la función luteal durante sus diferentes estados. Estos factores pertenecen a los grupos de factores de crecimiento, péptidos, esteroides y prostaglandinas (73). Los factores de crecimiento angiogénicos no sólo son reguladores esenciales de la angiogénesis en el cuerpo lúteo recién formado, sino también potentes estimuladores de la función de éste, estimulando la secreción de progesterona y oxitocina (73, 74).

Asimismo, se ha planteado que las prostaglandinas de las series I y E son importantes para la función luteal normal. Estas prostaglandinas se producen en mayores

cantidades en la fase luteal temprana y pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo luteal. La PGE y la PGI actúan aumentando los niveles de AMPc, que posteriormente activa la PKA y aumenta la síntesis de progesterona (8, 74).

Conclusiones y perspectivas

La relación entre las diferentes hormonas (ligandos) y sus respectivos receptores, constituyen el eje central de los mecanismos regulatorios del ciclo estral. Sin embargo, no se debe olvidar cómo cada célula, según su funcionalidad y entorno, puede responder de una manera diferente a estas hormonas. A medida que se realizan investigaciones más profundas sobre la fisiología básica del sistema reproductivo, se descubren nuevos sistemas, proteínas y moléculas que regulan procesos importantes como la ovulación, la luteinización, la síntesis de PGF₂α, entre otros. Por esta razón, cada día más el conocimiento que tenemos sobre estos procesos es más complejo, por ello se ha creado una necesidad de integrarlo con los nuevos descubrimientos en las áreas de biología molecular, señalización celular y metabólica.

Referencias

1. Senger PL. Pathways to pregnancy and parturition. 2nd ed. Pullman (WA): Current Conceptions Inc, 2003.
2. Goodman RL, Inskeep EK. Neuroendocrine control of the ovarian cycle of the sheep. In: Neill J, editor. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3rd ed. San Diego: Elsevier Incorporated, 2006; p. 2389-447.
3. Duggavathi R. Dynamics and regulation of ovarian antral follicular waves in sheep. Thesis of Doctor of Philosophy. University of Saskatchewan, 2004.
4. Davies K. Ovarian antral follicular dynamics and regulation in sheep. Thesis of Master of Science. University of Saskatchewan, 2005.
5. Peter AT, Levine H, Drost M, Bergfelt DR. Compilation of classical and contemporary terminology used to describe morphological aspects of ovarian dynamics in cattle. *Theriogenology*. 2009; 71: 1343-57.
6. Viñoles C. Effect of nutrition on follicle development and ovulation rate in the ewe. Thesis of Doctor of Philosophy. Swedish University of Agricultural Sciences, 2003.
7. Driancourt MA. Follicular dynamics in sheep and cattle. *Theriogenology*. 1991; 35: 55-79.
8. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Phys. Rev*. 2000; 80: 1-29.
9. Weems CW, Weems YS, Randel RD. Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *Vet. J*. 2006; 171: 206-228.
10. Shirasuna K. Nitric oxide and luteal blood flow in the luteolytic cascade in the cow. *J. Reprod. Dev*. 2010; 56: 9-14.
11. Spencer TE, Burghardt RC, Johnson GA, Bazer FW. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Anim. Reprod. Sci*. 2004; 82-83: 537-550.
12. Campling G. Uterine physiology. *Anaesth. Intensive Care Med*. 2008; 9: 122-123.
13. Dewitt D, Smith WL. Yes, but they still get headaches? *Cell*. 1995; 83: 345-348.
14. Miyamoto A, Shirasuna K, Wijayagunawardane MP, Watanabe S, Hayashi M, et al. Blood flow: a key regulatory component of corpus luteum function in the cow. *Domest. Anim. Endocrinol*. 2005; 29: 329-339.
15. Hansel W, Convey EM. Physiology of the estrous cycle. *J. Anim. Sci*. 1983; 57: 404-424.
16. Hunzicker-Dunn M, Mayo K. Gonadotropin Signaling in the Ovary. In: Neill J, editor. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 3rd ed. San Diego: Elsevier Incorporated, 2006; p. 547-92.
17. Spencer TE, Bazer FW. Biology of progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. *Front. Biosci*. 2002; 7: d1879-d1898.
18. Bishop CV, Stormshak F. Non-genomic actions of progesterone and estrogens in regulating reproductive events in domestic animals. *Vet. J*. 2008; 176: 270-280.
19. Mann GE. Hormone control of prostaglandin F (2 alpha) production and oxytocin receptor concentrations in bovine endometrium in explant culture. *Domest. Anim. Endocrinol*. 2001; 20: 217-226.
20. Bogacki M, Silvia WJ, Rekawiecki R, Kotwica J. Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin-induced secretion of prostaglandin F(2alpha) from bovine endometrial tissue. *Biol. Reprod*. 2002; 67: 184-188.
21. Couse JF, Hewitt SC, Korach KS. Steroid Receptors in the Ovary and Uterus. In: Neill J, editor. *Knobil and Neill's*

- Physiology of Reproduction. 3rd ed. San Diego: Elsevier Incorporated, 2006; p. 593-678.
22. Spencer T, Johnson GA, Burghardt RC, Bazer FW. Progesterone and Placental Hormone Actions on the Uterus: Insights from Domestic Animals. *Biol. Reprod.* 2004; 71: 2-10.
 23. Hernández J, Zarco A. 1998. Función del cuerpo lúteo y muerte embrionaria en rumiantes. *Ciencia Vet. Mex.* 1998; 8: 1-28.
 24. McCracken JA, Schramm W, Okulicz WC. Hormone receptor control of pulsatile secretion of pgf-2alpha from the ovine uterus during luteolysis and its abrogation in early pregnancy. *Anim. Reprod. Sci.* 1984; 7: 31-55.
 25. Vallet JL, Lamming GE, Batten M. Control of endometrial oxytocin receptor and uterine response to oxytocin by progesterone and oestradiol in the ewe. *J. Reprod. Fertil.* 1990; 90: 625-634.
 26. McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC. 1999. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Phys. Rev.* 1999; 79: 263-323.
 27. McGuire WJ, Juengel JL, Niswender GD. 1994. Protein kinase C second messenger system mediates the antisteroidogenic effects of prostaglandin F2 α in the ovine corpus luteum in vivo. *Biol. Reprod.* 1994; 51: 800-806.
 28. Miyamoto A, Shirasuna K, Sasahara K. Local regulation of corpus luteum development and regression in the cow: Impact of angiogenic and vasoactive factors. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2009; 37: 159-169.
 29. Mamluk R, Chen D, Greber Y, Davis JS, Meidan R. Characterization of messenger ribonucleic acid expression for prostaglandin F2 α and luteinizing hormone receptors in various bovine luteal cell types. *Biol. Reprod.* 1998; 58: 849-856.
 30. Girsh E, Wang W, Mamluk R, Arditi F, Friedman A, et al. Regulation of endothelin-1 in the bovine corpus luteum: elevation by prostaglandin F2 alpha. *Endocrinology.* 1996; 137: 5191-5196.
 31. Huggins JP, Pelton JT, Miller RC. The structure and specificity of endothelin receptors: their importance in physiology and medicine. *Pharmacol. Ther.* 1993; 59: 55-123.
 32. Niswender GD, Juengel JL, McGuire WJ, Belfiore CJ, Wiltbank MC. Luteal function: the estrous cycle and early pregnancy. *Biol. Reprod.* 1994; 50: 239-247.
 33. Ohtani M, Kobayashi S, Miyamoto A, Hayashi K, Fukui Y. Real-time relationships between intraluteal and plasma concentrations of endothelin, oxytocin, and progesterone during prostaglandin F2 α -induced luteolysis in the cow. *Biol. Reprod.* 1998; 58: 103-108.
 34. Papadopoulos V, Brown AS. Role of the peripheral type benzodiazepine receptor and the polypeptide diazepam binding inhibitor in steroidogenesis. *The J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1995; 53: 103-110.
 35. Stocco DM, Clark BJ. Role of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in steroidogenesis. *Biochem. Pharmacol.* 1996; 51: 197-205.
 36. Pescador N, Soumano K, Stocco DM, Price CA, Murphy BD. Steroidogenic acute regulatory protein in bovine corpora lutea. *Biol. Reprod.* 1996; 55: 485-491.
 37. Juengel JL, Meberg BM, Turzillo AM, Nett TM, Niswender GD. Hormonal regulation of mRNA encoding steroidogenic acute regulatory protein in ovine corpora lutea. *Endocrinology.* 1995; 136: 5423-5429.
 38. Bell RM, Burns DJ. Lipid activation of protein kinase C. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 4661-4664.
 39. Sawyer HR, Niswender KD, Braden DT, Niswender GD. Nuclear changes in ovine luteal cells in response to PGF2 α . *Domest. Anim. Endocrinol.* 1990; 7: 229-238.
 40. Rajkovic A, Pangas SP, Matzuk MM. Follicular Development: Mouse, Sheep, and Human Models. In: Neill J, editor. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 3rd ed. San Diego: Elsevier Incorporated, 2006; p. 383-423.
 41. Kinder JE, Kojima FN, Bergfeld EG, Wehrman ME, Fike KE. Progestin and estrogen regulation of pulsatile lh release and development of persistent ovarian follicles in cattle. *J. Anim. Sci.* 1996; 74: 1424-1440.
 42. Bartlewski PM. The relationships between ovarian antral follicle dynamics, luteal function and endocrine variables in ewes. Thesis of Doctor of Philosophy. University of Saskatchewan, 2001.
 43. Pedram A, Razandi M, Aitkenhead M, Hughes, CCW, Levin ER. Integration of the non-genomic and genomic actions of estrogen. Membrane-initiated signaling by steroid to transcription and cell biology. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 50768-50775.
 44. Espey LL, Richards JS. Ovulation. In: Neill J, editor. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 3rd ed. San Diego: Elsevier Incorporated, 2006; p. 425-74.

45. Stojilkovic SS, Reinhart J, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocrine Rev.* 1994; 15: 462-499.
46. Clarke IJ, Pomolo S. Synthesis and secretion de GnRH. *Anim. Reprod. Sci.* 2005; 88: 29-55.
47. Foradori CD. The role of endogenous opioid peptides in the ovine estrous cycle. Thesis of Doctor of Philosophy. University of Cincinnati, 2003.
48. Joseph IBJK, Ravindra JP, Rawlings NC. Oestradiol and the preovulatory surges of luteinising hormone and follicle stimulating hormone in ewes during the breeding season and transition into anoestrus. *Anim. Reprod. Sci.* 1995; 40: 291-298.
49. Richards JS, Liu Z, Shimada M. Immune-like mechanisms in ovulation. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008; 19: 191-196.
50. Brannstrom M, Zackrisson U, Hagstrom HG, Josefsson B, Hellberg P, et al. Preovulatory changes of blood in different regions of the human follicle. *Fertil. Steril.* 1998; 69: 435-442.
51. Hernández A, Jiménez C. El ciclo estral. En: *Reproducción en la vaca: fisiología y aplicaciones*. Bogotá: Editorial Universidad Nacional de Colombia, 2008; p. 42-86.
52. Varga B, Horvath E, Folly G, Stark E. Study of the luteinizing hormone-induced increase of ovarian blood flow during the estrous cycle in the rat. *Biol. Reprod.* 1985; 32: 480-488.
53. Acosta TJ, Miyamoto A. Vascular control of ovarian function: ovulation, corpus luteum formation and regression. *Anim. Reprod. Sci.* 2004; 82-83: 127-140.
54. Berisha B, Schams D. Ovarian function in ruminants. *Domestic Animal Endocrinology.* 2005; 29: 305-317.
55. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Espey LL. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu. Rev. Physiol.* 2002; 64: 69-92.
56. Ohnishi J, Ohnishi E, Shibuya H, Takahashi T. Functions for proteinases in the ovulatory process. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1751: 95-109.
57. Weigel PH, Hascall VC, Tammi M. Hyaluronan synthases. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 13997-14000.
58. Yoshioka S, Ochsner S, Russell DL, Ujioka T, Fujii S, et al. Expression of tumor necrosis factor stimulated gene- 6 in the rat ovary in response to an ovulatory dose of gonadotropin. *Endocrinology.* 2000; 141: 4114-4119.
59. Salustri A, Camaioni A, Giacomo MD, Fulop C, Hascall VC. Hyaluronan and proteoglycans in ovarian follicles. *Hum. Reprod. Update.* 1999; 5: 293-301.
60. Webb R, Woad KJ, Armstrong DG. Corpus luteum (cl) function: local control mechanisms. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2002; 23: 277-285.
61. Stouffer RL. Structure, Function, and Regulation of the Corpus Luteum. In: Neill J, editor. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 3rd ed. San Diego: Elsevier Incorporated, 2006; p. 475-526.
62. Jablonka-Shariff A, Grazul-Bilska AT, Redmer DA, Reynolds LP. Growth and cellular proliferation of ovine corpora lutea throughout the estrous cycle. *Endocrinology.* 1993; 133: 1871-1879.
63. Bao B, Garverick HA. Expression of steroidogenic enzyme and gonadotropin receptor genes in bovine follicles during ovarian follicular waves: a review. *J. Anim. Sci.* 1998; 76: 1903-1921.
64. Reynolds L, Grazul-Bilska A, Redmer D. Angiogenesis in the corpus luteum. *Endocrine.* 2000; 12: 1-9.
65. Kobayashi S, Berisha B, Amselburger W, Schams D, Miyamoto A. Production and localization of angiotensin II in the bovine early corpus luteum: a possible interaction with luteal angiogenic factors and prostaglandin F2a. *J. Endocrinol.* 2001; 170: 369-380.
66. Krisans SK. Cell compartmentalization of cholesterol biosynthesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996; 804: 142-164.
67. Scallen TJ, Pastuszyn A, Noland BJ, Chanderbhan R, Kharroubi A, Vahouny GV. 1985. Sterol carrier and lipid transfer proteins. *Chem. Phys. Lipids.* 1985; 38: 239-261.
68. Stevens VL, Xu T, Lambeth JD. Cholesterol trafficking in steroidogenic cells: reversible cycloheximide-dependent accumulation of cholesterol in a presteroidogenic pool. *Eur. J. Biochem.* 1993; 216: 557-563.
69. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992; 43: 779-804.
70. Koelle S, Sinowatz F, Boie G, Lincoln D. Developmental changes in the expression of the growth hormone receptor messenger ribonucleic acid and protein in the bovine ovary. *Biol. Reprod.* 1998; 59: 836-842.

71. Tekpetey FR, Armstrong DT. Steroidogenic response of rat and pig luteal cells to estradiol-17 β and catecholestrogens in vitro. *Biol. Reprod.* 1991; 45: 498-505.
72. Chegini N, Lei ZM, Rao CV, Hansel W. Cellular distribution and cycle phase dependence of gonadotropin and eicosanoid binding sites in bovine corpora lutea. *Biol. Reprod.* 1991; 45: 506-513.
73. Schams D, Berisha B. Regulations of corpus luteum function in cattle –an overview. *Reprod. Domest. Anim.* 2004; 39: 241-251.
74. Schams D, Berisha B. Steroids as local regulators of ovarian activity in domestic animals. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2002; 23: 53-65.