

UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Cuerpo Lúteo y Luteólisis

POR:

ISMAEL VALENCIA RAMÍREZ

MONOGRAFÍA:

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER

EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

JUNIO DE 2008

UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Cuerpo Lúteo y Luteólisis
MONOGRAFÍA:

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER

EL TITULO DE:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA
ISMAEL VALENCIA RAMÍREZ
ASESOR
MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

JUNIO DE 2008

UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"
UNIDAD LAGUNA

Cuerpo Lúteo y Luteólisis

TRABAJO ELABORADO BAJO LA SUPERVISIÓN DEL COMITÉ DE
ASESORES Y APROBADO PARCIALMENTE PARA OBTENER EL TITULO
DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
PRESIDENTE

MVZ. CARLOS RAMÍREZ FERNÁNDEZ
VOCAL

MC. JORGE ITURBIDE RAMÍREZ
VOCAL

MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO
SUPLENTE

UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

Cuerpo Lúteo y Luteólisis

MONOGRAFÍA:

APROBADO POR EL COMITÉ

PRESIDENTE DEL JURADO

MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL

MC. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELIAS

INDICE

| | |
|---|----|
| I. INTRODUCCIÓN. | 1 |
| II. REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD REPRODUCTIVA. | 4 |
| 2.1 HIPOTÁLAMO. | 4 |
| 2.2 HORMONAS HIPOTALAMICAS. | 5 |
| 2.3 HIPÓFISIS. | 6 |
| 2.4 HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS. | 7 |
| 2.5 HORMONAS NEUROHIPOFISARIAS. | 8 |
| 2.6 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL. | 9 |
| III. CRECIMIENTO FOLICULAR OVÁRICO. | 11 |
| 3.1 FORMACIÓN DE LOS FOLÍCULOS EN EL OVARIO. | 11 |
| 3.2 ESTEROIDOGENESIS FOLICULAR. | 15 |
| 3.3 DINÁMICA FOLICULAR. | 15 |
| 3.3.1 RECLUTAMIENTO FOLICULAR. | 16 |
| 3.3.2 SELECCIÓN Y DOMINANCIA FOLICULAR. | 18 |
| 3.3.3 ATRESIA FOLICULAR. | 23 |
| IV. OVULACIÓN. | 24 |
| V. CUERPO LÚTEO. | 26 |
| 5.1 FORMACIÓN DEL CUERPO LÚTEO. | 26 |
| 5.2 FUNCIÓN DEL CUERPO LÚTEO. | 29 |
| VI. LUTEÓLISIS. | 32 |
| 6.1 LUTEÓLISIS FUNCIONAL. | 32 |
| 6.2 LUTEÓLISIS ESTRUCTURAL. | 39 |
| VII. RECONOCIMIENTO MATERNAL DE LA GESTACIÓN. | 39 |
| VIII. BIBLIOGRAFIA | 41 |

AGRADECIMIENTOS

Gracias a dios por permitirme culminar mis estudios profesionales y por haberme dado a la familia que tengo.

Este trabajo va dedicado a mis padres, hermanos, sobrinos, tíos, primos y cuñados que de alguna u otra manera siempre me impulsaron a seguir adelante.

Un agradecimiento muy en especial al M.V.Z. J. Guadalupe Rodríguez Martínez, por brindarme su apoyo incondicional.

Gracias también a todos los amigos con los que viví a lo largo de la carrera.

I. INTRODUCCIÓN

La interacción de los gametos producidos por ambos sexos constituye la base del proceso reproductor y, por lo tanto de la perpetuidad de las especies. En el macho la gametogénesis se produce de forma continua, en la hembra, la formación y liberación de las células germinales es un proceso cíclico debido a las interacciones endocrinas que se producen entre el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios (Sacristán, 1995).

La mayor función de las gónadas femeninas es la diferenciación y liberación de un oocito maduro para la fertilización y la subsecuente propagación de la especie. Adicionalmente, el ovario produce esteroides que ayudan a la diferenciación de los caracteres sexuales secundarios y a mantener la preñez (McGee y Hshue, 2000).

El ciclo estral de los animales domésticos, se define como, el período de tiempo que va desde el inicio del celo o estro hasta el inicio del siguiente. Entendiendo como estro, el periodo en el cual la hembra acepta al macho y por lo tanto permite la monta y la cópula. Por el contrario, en la mujer en la que no existe estro; el ciclo menstrual, (intervalo de tiempo entre una menstruación y la otra) representa el periodo reproductivo en la especie humana (Hafez, 2000; Ramírez, 2006). El ciclo ovárico en un animal no preñado se define como el intervalo que existe entre ovulaciones sucesivas. La ovulación en los animales domésticos se produce durante el celo o horas posteriores de terminadas las manifestaciones externas del mismo (Ramírez, 2006).

Los ciclos ováricos de los mamíferos pueden dividirse en ovuladores espontáneos (ciclos repetidos con ovulación durante un tiempo específico sin necesidad de cópula - vaca, cabra, oveja, caballo y cerdo-), ovuladores inducidos (la cópula es necesaria para que la ovulación se presente-conejo, gato, visón, hurón y el camello-) (McCracken *et al.* 1999).

El ciclo estral, tiene una duración promedio de 16-25 días dependiendo de la especie. Este se compone por cuatro etapas (proestro, estro, metaestro y diestro), y varían en duración dependiendo de la especie. Así también, puede dividirse en fase folicular o estrogénica y lútea ó progestagena, debido a la estructura predominante en el ovario (Cunningham, 1999).

La ovogénesis y foliculogénesis son los procesos en conjunto de formación y desarrollo del ovocito y del folículo respectivamente. El folículo constituye la unidad estructural y funcional de los ovarios. Se clasifican en primordiales, primarios, secundarios y terciarios de acuerdo a las características histológicas de las células de la granulosa que rodean al ovocito y al grado de maduración del mismo (Gigli *et al.* 2006).

El cuerpo lúteo es un órgano endocrino transitorio que sintetiza progesterona, el cual comienza a desarrollarse durante el metaestro y llega a su madurez en la fase de diestro, para luego experimentar luteólisis por medio de una combinación de factores, entre ellos una disminución en la secreción de progesterona que a su vez causa una secreción de PGF2 α (Levy *et al.* 2000; Rueda *et al.* 2000).

La fase lútea está caracterizada por ausencia de manifestaciones típicas de comportamiento sexual, presencia de cuerpo lúteo activo y altos tenores de progesterona plasmática circulantes (Echeverría, 2006).

El fenómeno de luteólisis o regresión del cuerpo lúteo, determina el ciclo reproductivo de muchos mamíferos. Existen dos tipos de luteólisis, funcional y estructural. La primera incluye una disminución en la secreción de progesterona, mientras la segunda una disminución en el tamaño y peso de la glándula (Stocco *et al.* 2007).

Es importante el análisis del cuerpo lúteo ya que juega un papel importante en la regulación del ciclo estral. La luteólisis es necesaria para permitir ovulaciones posteriores. Si no existe la presencia de esta estructura y su lisis, no habrá ovulaciones y por lo tanto disminuirá la eficiencia reproductiva de los animales (Patterson, 1989).

II. REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD REPRODUCTIVA

Con el paso del tiempo, el control de la reproducción en los mamíferos ha cambiado del sistema nervioso central (SNC) a su regulación por dos sistemas separados, el SNC y el sistema endocrino. Después se descubrió que el hipotálamo une los dos sistemas a través del sistema porta hipotalámico-hipofisario para coordinar las funciones de las gónadas (Albella, 1990).

A diferencia del sistema nervioso, que controla las funciones del cuerpo a través de impulsos nerviosos eléctricos rápidos, por ejemplo, sistema músculo esquelético, el sistema endocrino utiliza mensajeros químicos u hormonas para regular procesos corporales lentos, como el crecimiento y la reproducción. Las hormonas, (una sustancia fisiológica, orgánica y química sintetizada y secretada por una glándula endocrina que entra al sistema circulatorio para ser transportada). Estas inhiben, estimulan o regulan la actividad funcional del órgano o tejido blanco. Sin embargo, órganos como el útero y el hipotálamo producen hormonas que no satisfacen la definición clásica de estas sustancias (Hafez, 2000).

2.1 HIPOTÁLAMO

Es una estructura en forma de cono que forma parte del cerebro, proyectándose hacia su zona ventral y terminando en el tallo infundibular de la hipófisis. Está limitado cranealmente por el quiasma óptico, caudalmente por los cuerpos mamilares, dorsalmente por el tálamo y

centralmente por la eminencia media. El hipotálamo se divide en núcleos (supraóptico, paraventricular y ventromedial) (Sacristán, 1995).

Existen conexiones neurales entre el hipotálamo y el lóbulo posterior de la hipófisis a través del tracto hipotalámico-hipofisario y conexiones vasculares entre el hipotálamo y el lóbulo anterior de la hipófisis. La sangre arterial entra a la hipófisis por medio de las arterias hipofisarias superior e inferior. La superior forma asas capilares en la eminencia media y la *pars nervosa*. De estos capilares fluye la sangre hacia el sistema porta hipotalámico-hipofisario, que empieza y termina en capilares sin pasar a través del corazón (Gumen y Wiltbank, 2005; Hafez, 2000).

Parte del flujo venoso de salida de la hipófisis anterior es de tipo retrógrado, que expone al hipotálamo a altas concentraciones de hormonas de la hipófisis anterior. Este flujo sanguíneo le da a la glándula hipófisis el mecanismo de retroalimentación negativo para regular las funciones del hipotálamo (Hafez, 2000).

2.2 HORMONAS HIPOTALAMICAS

En el hipotálamo se sintetizan factores liberadores de hormonas tales como, factor liberador de hormona liberadora de tirotropina (TRH-RH), factor liberador de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-RH), factor liberador de hormona liberadora de corticotropina (CRH-RH), factor liberador de hormona de crecimiento (GH-RH), factor inhibidor de

hormona prolactina (PIH+PRH) y otros péptidos como oxitocina y vasopresina (Brandan *et al.* 2007; Sacristán, 1995).

La GnRH, está formada por una cadena peptídica de 10 aminoácidos. Estimula la síntesis y liberación de dos gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH). Una característica de todas las hormonas liberadoras y sobre todo de la GnRH, es el fenómeno de la secreción pulsátil (Gumen y Wiltbank, 2005; Perry *et al.* 2002; Roche, 1996; Wood *et al.* 2001).

La GnRH es producida en el núcleo preóptico y de ahí es transportado a la eminencia media por medio de los axones y posteriormente se libera hacia el sistema venoso portal (Sacristán, 1995).

La oxitocina es un péptido sintetizado en el núcleo supraóptico del hipotálamo y es transportada por los axones de los nervios hipotalámico-hipofisarios en pequeñas vesículas rodeadas de una membrana. Las vesículas son almacenadas en las terminaciones nerviosas junto a los lechos capilares en la neurohipófisis hasta que son liberadas a la circulación (Hafez, 2000).

2.3 HIPÓFISIS

En mamíferos domésticos la hipófisis esta formada por tres distintas estructuras anatómicas: la neurohipófisis (lóbulo posterior), el lóbulo intermedio y la adenohipófisis (lóbulo anterior). Este complejo secretor está

situado en la base del cráneo, en una depresión del hueso esfenoides, llamada silla turca (Cunningham, 1999).

La irrigación de la hipófisis proviene en su mayor parte de las arterias carótidas y llega a través de dos conjuntos de arterias, un par de arterias hipofisarias inferiores, que irrigan la *pars nervosa*, y varias arterias hipofisarias superiores, que en la eminencia media forman una red capilar que a su vez da lugar a una red de vasos, los vasos portales largos, que cruzan el tallo hipofisario y ya en el lóbulo anterior forman otra red capilar. En el lóbulo posterior la arteria hipofisaria inferior se ramifica en una red capilar que forman los vasos portales cortos, los cuales se dirigen al lóbulo anterior donde se ramifican en otra red capilar y forman el sistema portal corto (Sacristán, 1995)

2.4 HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS

El lóbulo anterior de la hipófisis secreta tres hormonas gonadotropinas FSH, LH y prolactina. La LH y FSH son hormonas glucoproteínicas con un peso molecular de alrededor de 32000 daltons (Brandan *et al.* 2007; Hafez, 2000).

La FSH promueve el crecimiento y la maduración del folículo ovárico. La FSH no causa la secreción de estrógenos por sí sola, sino que necesita de la presencia de LH para estimular la producción de estrógenos. En el macho, la FSH actúa en las células germinales de los túbulos seminíferos de los testículos y es responsable de la espermatogénesis (Hafez, 2000).

La LH, glucoproteína compuesta de una subunidad alfa y una beta con peso molecular de 30000 daltons y una actividad biológica media de 30 min. Los niveles tónicos o basales de LH actúan conjuntamente con FSH para inducir la secreción de estrógeno del folículo ovárico grande. La oleada de LH es causativa de la ruptura de la pared folicular y de la ovulación. En el macho, las células intersticiales (células de leydig) producen andrógenos después de la estimulación con LH (Hafez, 2000).

El principal patrón secretor de las gonadotropinas se realiza en forma pulsátil; este patrón esta modulado por la secreción pulsátil de GnRH por el hipotálamo (Brandan *et al.* 2007; Wood *et al.* 2001).

2.5 HORMONAS NEUROHIPOFISARIAS

Las hormonas de la hipófisis posterior (oxitocina y vasopresina) difieren de las otras hormonas hipofisarias en que ellas no se originan en la hipófisis, sino que únicamente se almacenan ahí hasta que se necesitan, en realidad se producen en el hipotálamo. La oxitocina también puede ser producida por el cuerpo lúteo (Benmrad y Stevenson, 1986, Fuchs *et al.* 1996).

La oxitocina tiene una función importante en los procesos reproductivos. Durante la fase folicular y durante las últimas etapas de la gestación, estimula las contracciones uterinas lo cual facilita el transporte del espermatozoide al oviducto durante el estro. El estiramiento del cuello uterino durante el parto que es causado por el paso del feto que estimula

una liberación refleja de oxitocina. Sin embargo, la acción más conocida es la liberación refleja de la leche (Brandan *et al.* 2007; Hafez, 2000).

La oxitocina producida se ve involucrada en la función lútea. Esta actúa en el endometrio para inducir la liberación de $\text{PGF2}\alpha$, que tiene una acción luteolítica (Fuchs *et al.* 1996).

2.6 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL

El sistema nervioso desempeña una función esencial en la regulación de la actividad de las gónadas por medio de mecanismos de retroalimentación endocrina y vías neurales (Echeverría, 2006).

Una hormona secretada por una glándula blanco (p. ej., estrógenos) puede influenciar la secreción de la hormona que estimulo su liberación (p. ej., FSH). El control de retroalimentación (feedback) ocurre a nivel del hipotálamo y la hipófisis. Dependiendo de su concentración en la sangre, las hormonas esteroides pueden ejercer una retroalimentación estimuladora (positiva) o inhibitoria (negativa) (Armstrong y Webb, 1997).

Retroalimentación inhibitoria o negativa. Este sistema involucra interrelaciones recíprocas entre dos o más glándulas y el órgano blanco. Por ejemplo, mientras que la estimulación del ovario aumenta la secreción de estrógenos, las concentraciones de FSH disminuyen. De la misma manera cuando las hormonas hipofisarias alcanzan cierto nivel, algunos núcleos hipotalámicos responden disminuyendo la producción de su hormona liberadora particular, causando un descenso en su hormona

trópica hipofisaria, y un nivel mas bajo para la función de la glándula blanco (Armstrong y Webb, 1997; Hafez, 2000).

Retroalimentación positiva o estimuladora. En este sistema, concentraciones crecientes de una hormona causan incrementos subsecuentes de otra hormona. Por ejemplo, un incremento en las concentraciones de estrógeno durante la fase preovulatoria activa una liberación abrupta de LH hipofisaria (Armstrong y Webb, 1997; Hafez, 2000).

Tanto las hormonas hipofisarias como las esteroideas regulan la síntesis, el almacenamiento y la liberación de las hormonas hipotalámicas a través de dos mecanismos de retroalimentación: una vía larga y una vía corta. La primera incluye una interacción entre las gónadas, la hipófisis y el hipotálamo, mientras la segunda permite que las gonadotropinas hipofisarias influyan en la actividad secretoria de las homonas liberadoras sin la mediación de las gónadas (Hafez, 2000). También existe un feedback ultracorto, es aquel por el cual una hormona hipotalámica afecta su propia liberación a nivel del hipotálamo, regulando la cantidad de receptores (Albella, 1990).

III. CRECIMIENTO FOLICULAR OVÁRICO

3.1 Formación de los Folículos en el Ovario

Los ovocitos presentes en el ovario adulto se originan de un número definitivo de células germinales primordiales derivadas de la masa celular interna del blastocisto en desarrollo. En los mamíferos, la hembra cuenta con una reserva de ovocitos que han interrumpido su crecimiento en los folículos primordiales, única fuente de ovocitos para ser ovulados durante su vida reproductiva. Los folículos primordiales se forman durante la vida fetal en bovinos (130 días), ovinos y porcinos (70 días), o alrededor del nacimiento en roedores (Villavicencio *et al.* 2007).

Un folículo primordial está compuesto de un ovocito cuyo crecimiento se ha detenido (poco antes del nacimiento) en la fase de diploteno de la profase I de la meiosis y está rodeado por una sola capa plana de células escamosas de la pregranulosa. Cuando los folículos salen de la reserva, pasan de ser folículos primordiales a ser folículos primarios en transición y las células escamosas pregranulosas que los rodean se transforman en células cuboidales granulosas y empiezan a proliferar (Eppig, 2001).

Se desconoce la naturaleza del factor desencadenante que transforma a un pequeño grupo de folículos primordiales en folículos primarios con crecimiento activo, aunque sí se sabe que esta regulación es aparentemente intraovárica e insensible a las gonadotropinas. En el interior de los folículos primarios están presentes los ovocitos, rodeados

por una capa unilaminar de células granulosas de morfología cúbica. Estas células presentan gran actividad mitótica y darán lugar a las células de la granulosa formando un epitelio estratificado (Eppig, 2001).

Entre el ovocito y las células de la granulosa circundantes se originan espacios, donde se deposita una sustancia que representa el inicio de la zona pelúcida (ZP), una cubierta extracelular glicoproteica que rodea a los ovocitos de mamíferos. La adquisición de la ZP es una característica del folículo preantral primario. Cuando se alcanza esta etapa de folículo primario, las células granulosas no ejercen ningún efecto inhibitorio sobre el crecimiento del ovocito pero sí sobre la meiosis. En este estadio, comienzan las mitosis de éstas células y al mismo tiempo el ovocito aumenta de tamaño (Pérez *et al.* 2005).

De este modo, el folículo primario se transforma en folículo preantral multilaminar (folículo secundario), las células granulosas forman un epitelio estratificado alrededor del ovocito. La interacción entre células de la granulosa es facilitada por el desarrollo de uniones laxas. Esta forma de comunicación es importante debido a que la granulosa, se encuentra sin aporte sanguíneo; los vasos sanguíneos quedan excluidos a nivel membrana propia (Armstrong y Webb, 19979). Por fuera de la lámina basal, que separa las células de la granulosa del estroma, se forma la capa llamada teca para completar las capas del folículo. Con el fin de que los folículos progresen a una fase mas allá de la preantral, se requiere que la granulosa y la teca desarrollen receptores para las gonadotropinas. Los

receptores para FSH y LH se desenvuelven respectivamente en la granulosa y en la teca (Sheldon *et al.* 2002).

Una de las proteínas que más temprano se expresa en el proceso de crecimiento folicular es la activina. En células de la granulosa indiferenciadas de folículos preantrales, la ACT actúa autocrinamente en la transformación de la célula de gonadotropina-independiente a gonadotropina-dependiente, mediante la activación de los FSH-R. La FSH actúa luego sobre la célula para estimularla a producir más ACT y más receptores de activina (RACT), en un sistema autoinductivo de retroalimentación positiva (Findlay, 1993).

La FSH y la activina juntas, aumentan el número de FSH-R en la célula parcialmente diferenciada. La FSH y la ACT también inducen la producción de folistatina (FSP), que modula la acción de la ACT. Los efectos estimulatorios de la ACT sobre el AMPc, la actividad aromatasas, la producción de estradiol y de receptores para gonadotropinas, indican que la activina promueve la diferenciación de células de la granulosa y previene la luteinización y la atresia (Findlay, 1993).

Cuando las células de la granulosa alcanzan un número elevado como respuesta a la FSH, se forman cavidades en el espacio extracelular llenas de un fluido denominado fluido folicular. A medida que la cantidad de líquido folicular aumenta, las cavidades que ocupan también aumentan de tamaño para formar el antro (Cunningham, 1999; Eppig, 2001).

Más tarde, con la aparición de la cavidad antral, el folículo se denomina folículo antral (folículo terciario). Tras esto, las células de la granulosa se diferencian en dos subpoblaciones: por una parte, las células de la granulosa que revisten la pared del folículo y forman un epitelio estratificado en contacto con la lámina basal; y por otra, las células del cumulus oophorus que forman varias capas de células cilíndricas alrededor del ovocito, la cual se encuentra unida a la pared del folículo por un pequeño tallo de células granulosas (Cunningham, 1999; Eppig, 2001).

No se pueden menospreciar las pequeñas diferencias en la irrigación y en la permeabilidad capilar de las células tecales, lo que puede originar mayor flujo de substratos hacia los folículos mejor dotados de irrigación. Es necesario considerar que los factores de crecimiento fibroblástico (FGFs) son potentes angiogénicos en virtud de sus efectos estimulatorios sobre la proliferación de las células endoteliales; sin embargo, hasta el presente permanece incierto su papel en la regulación de la angiogénesis ovárica (Armstrong y Webb, 1997).

Durante el crecimiento de folículos antrales, el desarrollo de la vascularización en el plexo tecal interno y externo, incrementa el aporte de metabolitos y hormonas. Este aporte llega a ser máximo en el folículo preovulatorio; en los folículos preantrales y antrales pequeños, la vascularización tiene un desarrollo pobre (Henaó y Trujillo, 2000).

3.2 ESTEROIDOGENESIS FOLICULAR

La presencia de receptores diferentes para las gonadotropinas en las células de la granulosa y de la teca permite un esfuerzo cooperativo relacionado con la síntesis de estrógenos. Las hormonas precursoras de la biosíntesis de los estrógenos son los andrógenos, y estos a su vez se sintetizan a partir del colesterol (Ginther *et al.* 2000a).

Los andrógenos se forman en las células de la teca por la estimulación de LH, esta a su vez estimula la síntesis de andrógenos al aumentar la actividad de la enzima desmolasa en las células de la teca para transformar el colesterol en pregnenolona (Crowe *et al.* 2001).

La pregnenolona a su vez se convierte en progesterona, la cual sufre un proceso de hidroxilación y descarboxilación dando como resultado la formación de androstenodiona. Los andrógenos producidos por las células tecales bajo la influencia de la LH difunden a través de la membrana del folículo hacia las células de la granulosa (Fields y Shemesh, 2004; Sacristán, 1995).

Donde bajo el estímulo de la FSH se activan las enzimas aromatasas que catalizan las reacciones mediante las cuales los andrógenos se convierten en estrógenos (Fortune, 1994; Roche, 1996).

3.3 DINÁMICA FOLICULAR

El proceso de crecimiento continuo y regresión de folículos antrales que conduce al desarrollo del folículo preovulatorio se conoce como

dinámica folicular y se refiere al crecimiento de dichas estructuras en oleadas o grupos. Durante un ciclo estral pueden ocurrir una o más oleadas, en cada oleada, un grupo de folículos es reclutado o escogido para que salgan del estado de latencia e inicien un proceso de crecimiento (Lucy *et al.* 1992). De este conjunto, uno o varios son seleccionados y finalmente uno de ellos se convierte en dominante (en hembras monotocas), mientras el resto sufre atresia en tanto que el folículo dominante de la última oleada en un ciclo estral (CE) está destinado a ovular. En vacas, el desarrollo folicular durante el CE ocurre con mayor frecuencia en un patrón de dos a tres oleadas (Villavicencio *et al.* 2007).

Independientemente de la especie y el número de oleadas, cada una tiene tres fases: 1) reclutamiento, 2) selección y 3) dominancia (Armstrong y Webb, 1997).

3.3.1 RECLUTAMIENTO FOLICULAR

El reclutamiento folicular se refiere a la formación de una población de folículos antrales que crecen de manera continua de donde uno o varios, dependiendo de la especie (monotoca o politoca), es seleccionado para la ovulación (Lopez *et al.* 2005).

El reclutamiento tiene inicio después de la pubertad y resulta del incremento en los niveles de la FSH en la circulación sanguínea durante cada ciclo ovárico en que se rescata a un grupo de folículos antrales de la atresia (Lopez *et al.* 2005; McGee y Hshue, 2000).

Antes de la formación del antro, el ovocito no es capaz de crecer más allá del diploteno de la primera división meiótica. Sin embargo, la mayoría de los ovocitos en folículos antrales son meióticamente competentes (Eppig, 2001). Los ovocitos en los folículos que sobreviven completan su crecimiento, adquieren su zona pelúcida y son competentes para reiniciar la meiosis. El reclutamiento es detectado por ultrasonido como el crecimiento de un grupo de folículos de 4mm que ocurre durante los primeros 5 días del CE y posteriormente a los 10 y 16 días en vacas con tres oleadas (Villavicencio *et al.* 2007).

El pico sérico de la FSH ocurre al momento o poco antes de que el futuro folículo dominante de la oleada resultante alcance un diámetro de 4 mm. Aparentemente, los primeros folículos de 3 mm de una oleada aparecen durante el ascenso en el pico de la FSH y siguen creciendo hasta que los niveles de la hormona disminuyen a concentraciones basales (Beg y Ginther, 2006).

Tanto la primera como la segunda oleada van precedidas por un aumento en los niveles séricos de FSH. Al aproximarse el estro, se registran dos picos de dicha hormona temporalmente adyacentes. El primero, corresponde al pico preovulatorio de GnRH/LH que induce la ovulación, y el segundo ocurre poco después de la liberación del ovocito y se asocia con la emergencia de la primera oleada folicular (Beg y Ginther, 2006).

3.3.2 SELECCIÓN Y DOMINANCIA FOLICULAR

La selección folicular ocurre al final de la fase común de crecimiento. El folículo dominante crece a una tasa constante y el resto de los folículos subordinados sufren atresia o temporalmente crecen a una velocidad menor y posteriormente dejan de hacerlo. A este fenómeno se le ha denominado desviación (Ginther *et al.* 2000a). La desviación durante la oleada folicular en bovinos empieza con una reducción en la tasa de crecimiento de los folículos subordinados; en contraste, se presenta una tasa de crecimiento constante en el folículo dominante (Beg *et al.* 2002). En vaquillas la desviación de la tasa de crecimiento de los dos folículos de mayor diámetro tiene inicio cuando el diámetro del futuro folículo dominante y el del subordinado son de 8,5 y 7,7mm, respectivamente, 2 a 3 días después de iniciada la oleada (Acosta *et al.* 2005; Ginther *et al.* 2000b).

Antes de que inicie la desviación, algunos eventos bioquímicos en el interior del folículo aseguran la futura dominancia de la estructura seleccionada. Los factores intrafoliculares que han sido sugeridos como candidatos para la regulación de la desviación son aquellos relacionados con el sistema de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), esteroides, inhibina-A, activina-A, receptores de gonadotropinas, factores angiogénicos y otros factores intrafoliculares (Roche, 1996).

Sin embargo, los únicos factores que han estado implicados temporalmente o funcionalmente en la desviación son los IGF y su sistema asociado, el estradiol y los receptores de la hormona luteinizante (LH). El mecanismo que activa esos procesos bioquímicos no es claro, pero ocurre durante un descenso progresivo en las concentraciones circulantes de FSH y un incremento inicial en la LH (Beg y Ginther, 2006).

Se ha señalado también que el folículo seleccionado suprime la secreción de FSH, dando como resultado final la pérdida de los folículos subordinados (Ginther *et al.* 2000b).

La producción de inhibina se aumenta paulatinamente cuando se sintetizan estrógenos foliculares durante el crecimiento del folículo dominante, evento que decrece los niveles de FSH y restringe el crecimiento de los folículos subordinados, al mismo tiempo que incrementa la producción de más andrógenos en las células tecales del folículo dominante (Bulnes *et al.* 2002; Findlay, 1993).

Una característica del folículo seleccionado es su mayor capacidad para la producción de estradiol tanto en vacas como en yeguas (Ginther *et al.* 2000a). El estradiol en la hembra bovina empieza a incrementarse en la circulación al momento en que inicia la desviación, lo que ocasiona el descenso de la FSH (kulick *et al.* 2001).

Este estradiol ejerce un efecto de retroalimentación positiva sobre la granulosa; estimula a las células para que sufran una división mitótica y de este modo el folículo crece en tamaño a medida que prolifera la

granulosa como respuesta a su propio secretor (estrógenos) (Villeneuve *et al.* 1988).

Algunos efectos autocrinos y paracrinos del estradiol en las células de la granulosa incluyen un aumento en la actividad de la aromatasa, promoción de una mayor expresión de receptores para la FSH y la LH, incremento en la sensibilidad a las gonadotropinas y una mayor síntesis de IGF-1 (Fields y Shemesh, 2004; Quirk *et al.* 2004; Wood *et al.* 2001).

Los folículos seleccionados tienen concentraciones más altas de estradiol en el fluido folicular debido a que se incrementan los niveles de ARNm para la aromatasa en las células de la granulosa y promueven la conversión de los andrógeno a estradiol (Fortune *et al.* 2001).

El tratamiento crónico de vacas con una sustancia supresora de GnRH inhibió la secreción pulsátil de LH y el crecimiento del folículo de mayor diámetro se detuvo al alcanzar 7 a 9mm, lo que destaca la necesidad de la LH para el desarrollo folicular posterior a la desviación, de manera que el folículo seleccionado, que inicialmente fue dependiente de FSH, cambia su dependencia a la LH para continuar su crecimiento y sintetizar estradiol (Hampton *et al.* 2004; Lucy, 2007; Villavicencio *et al.* 2007). En vaquillas y aparentemente en yeguas se ha observado que las células de la granulosa del futuro folículo dominante adquieren receptores para la LH (LHr) justo antes de que empiece la desviación, provocando con ello que la LH tenga un efecto funcional en las células de la granulosa,

ocasionando una cascada de eventos que conducen a la desviación durante el descenso de la FSH (Beg *et al.* 2002; Hampton *et al.* 2004).

La participación del sistema IGF en el desarrollo folicular y en la selección del folículo dominante es relevante (Donadeu y Ginther, 2002). Este sistema tiene varios componentes, entre los que se incluyen dos factores de crecimiento (IGF-1 e IGF-2), dos receptores (tipo 1 y tipo 2), seis proteínas de unión para IGFs (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 y -6) y proteasas específicas que degradan las IGFBPs (Villavicencio *et al.* 2007).

Los IGFs funcionan como moduladores de la acción de las gonadotropinas a nivel celular. Estimulan la proliferación y diferenciación de las células de la granulosa y de la teca, mostrando distintos patrones de especificidad para su expresión en el tejido folicular de diferentes especies (Armstrong y Webb, 1997).

Las actividades autocrinas-paracrinas de los IGF-1 y -2 incluyen el estímulo del crecimiento celular, incremento de la producción de progesterona y estradiol y un aumento de la sensibilidad de las células de la granulosa al estímulo de la FSH en bovinos (Henaó y Trujillo, 2000).

Las acciones de los IGFs son ejercidas a través de los receptores tipo 1 principalmente, pero la unión a dichos receptores puede ser modulada por las IGFBPs (Fortune *et al.* 2001) y la mayoría de los reportes indican que tienen un efecto inhibitorio sobre la influencia de las gonadotropinas en el crecimiento y diferenciación folicular, de tal manera que los cambios en los niveles intrafoliculares de IGFBPs pueden modificar la

biodisponibilidad de los IGFs, reduciendo el efecto de las gonadotropinas sobre las células foliculares (Roche, 1996).

Se ha señalado que las IGFBPs juegan un papel relevante en la regulación de la biodisponibilidad de IGFs a través de su unión a estas últimas y evitando que se unan a sus receptores (Armstrong y Webb, 1997). Las IGFBPs inhiben la inducción del crecimiento y diferenciación folicular derivados de las gonadotropinas evitando la acción de los IGFs a nivel celular (Hena y Trujillo, 2000).

Al parecer, los folículos dominantes adquieren la capacidad de separar el IGF a través de un proceso enzimático regulado por proteasas, tales como la proteína plasmática-A asociada con la preñez (PAPP-A) que degrada a las IGFBPs (Hena y Trujillo, 2000; Villavicencio *et al.* 2007). De esta forma, un fenómeno crítico para la selección y dominancia parece ser el descenso en la proteína de unión, que aumenta la disponibilidad de IGF para interactuar con sus receptores y en sinergismo con la FSH, promueve el crecimiento folicular y la aromatización (Fortune *et al.* 2001).

Un folículo o folículos se convierten en dominantes una vez que producen más estrógenos, ya que esto permite que tengan un mayor crecimiento que otros. El aumento en tamaño del folículo le permite fijar una mayor cantidad de LH sobre células de la granulosa y por ende evitar la atresia (Armstrong y Webb, 1997).

El aumento en la secreción de estrógenos por el folículo antral finalmente da inicio a una secreción preovulatoria de gonadotropinas.

Entonces, en las últimas fases de desarrollo, el folículo cae progresivamente bajo el control de la LH a medida que realiza su último esfuerzo de crecimiento hasta el punto de la ovulación (Henricks y Hill, 1978; Sheldon *et al.* 2002; Wood *et al.* 2001).

Si la dominancia ocurre durante la fase lútea, el folículo dominante sufre atresia por el efecto inhibitorio de la progesterona sobre la secreción preovulatoria de LH, permitiendo la emergencia de una nueva onda. Si la dominancia ocurre al tiempo de la luteólisis, el folículo dominante ovulará (Kirby *et al.* 1997; Villeneuve *et al.* 1988).

3.3.3 ATRESIA FOLICULAR

En la mayoría de los casos la atresia pasa por varios estadios que suceden ordenadamente hasta lograr la regresión del folículo (Albella, 1990; Binelli *et al.* 1999).

En un primer estadio (atresia primaria) se producen cambios degenerativos (incremento de la actividad lisosomal) en las células de la granulosa que inducen a la formación de vacuolas que comienzan a impedir el contacto entre las células del cumulus y el oocito (Binelli *et al.* 1999).

En un estadio más avanzado (atresia secundaria) el número de células de la granulosa con núcleo picnótico (condensación de la cromatina) aumentó y se observa acumulación de gotas de lípidos. Se produce la degeneración de las células de la teca, condensándose el

citoplasma seguido de una fragmentación celular. Estos fragmentos celulares son fagocitados por células vecinas de la propia teca que aún son viables (Pérez *et al.* 2005).

El tercer estadio (atresia terciaria) se caracteriza por una progresiva reducción del número de células de la granulosa que lleva al colapso del folículo y a la fragmentación o ruptura del oocito que penetra en la zona pelúcida. Esta es la última en degenerar y reabsorberse dentro del estroma del ovario (Albella, 1990).

IV. OVULACIÓN

La ovulación ocurre entre 10 y 11 hs después de finalizado el estro (o 30 hs después de comenzado el estro), salvo en la primera ovulación post parto que se produce sin signos aparentes de celo (Echeverría, 2006).

La ovulación ocurre como resultado de una interacción dinámica entre la oleada de LH, factores foliculares locales y esteroides que incluyen, prostaglandinas (Sartori *et al.* 2001).

La oleada de LH detona una cascada bioquímica que conduce a la ruptura del folículo de graaf, dando como resultado la expulsión del ovulo y el desarrollo consiguiente del cuerpo lúteo (Fields y Shemesh, 2004).

La secreción preovulatoria intensa de LH, comienza aproximadamente 24 horas antes de la ovulación en la mayoría de las especies domesticas, entre ellas la vaca, perra, cabra, cerda y oveja, inicia

los cambios críticos en el folículo y afecta el estado endocrino orgánico dando como resultado la liberación del oocito (Burfening *et al.* 1978).

Dos de los tejidos importantes, el oocito y la granulosa, se han mantenido bajo control debido a la producción de sustancias inhibitorias que probablemente sean de origen granuloso. De estas sustancias una es el factor inhibidor del oocito, el cual impide que el oocito vuelva a iniciar la meiosis, y la otra es el factor inhibidor luteinizante, que obstaculiza el cambio prematuro de la granulosa en tejido lúteo (Cunningham, 1999).

El efecto de la secreción de LH sobre la granulosa consiste en permitir el inicio del proceso de luteinización, el cual transforma las células para que cambien su secreción de estrógenos por progesterona (Acosta *et al.* 2000).

Este proceso ya se encuentra en marcha antes de que ocurra la ovulación. Con el comienzo en la secreción de LH, la secreción de estrógenos disminuye en forma concomitante con el inicio en la secreción de progesterona (Fields y Shemesh, 2004).

Otras funciones de la liberación secretora intensa preovulatoria de LH es la de causar que la granulosa produzca sustancias como relaxina y prostaglandina F₂ α las cuales afectan la continuidad del tejido conectivo de las tecas del folículo (Acosta *et al.* 2000; Echeverría, 2006).

Estas y otras sustancias desconocidas alteran la teca debido al desarrollo de vesículas (dentro de los fibrocitos) que contienen enzimas hidrolíticas capaces de romper la matriz de colágena del tejido conectivo, la

rotura del folículo se debe a la desintegración del tejido conectivo (Sartori *et al.* 2001).

V. CUERPO LÚTEO

El cuerpo lúteo es una glándula endocrina transitoria, cuyo principal producto de secreción es la progesterona y participa en múltiples procesos como el reconocimiento, la adhesión e implantación del conceptus, el mantenimiento de la gestación en sus estadios tempranos y la regulación de la dinámica folicular (Mccracken *et al.* 1999; Patterson, 1989; Stocco *et al.* 2007).

El cuerpo lúteo de la gestación se denomina cuerpo lúteo verdadero y puede ser mas grande que el cuerpo lúteo espurio (cuerpo lúteo falso) del ciclo estral. En el ganado vacuno, aumenta de tamaño durante los dos o tres primeros meses de la gestación, luego involuciona entre el cuarto y el sexto. De ahí en adelante, este permanece relativamente constante hasta el parto y degenera en el transcurso de una semana posterior al mismo (Levy *et al.* 2000; Rueda *et al.* 2000).

5.1 FORMACIÓN DEL CUERPO LÚTEO

En animales domésticos y primates, la luteotropina principal parece ser LH, y cuya definición es, sustancia que promueve el crecimiento del cuerpo lúteo y estimula la producción de progesterona (Fields y Shemesh, 2004).

Poco antes de la ovulación, durante el pico preovulatorio de la hormona luteinizante (LH), las células de la granulosa que recubren el folículo preovulatorio adquieren la capacidad de producir progesterona a partir de colesterol y pierden la capacidad de producir estrógenos debido a la inhibición de la producción de la enzima aromatasas. A este fenómeno de diferenciación celular se le conoce como luteinización (Stocco *et al.* 2007).

Luego de la ovulación se forma el cuerpo lúteo (CL) a partir de la hipertrofia de las células de la granulosa y de la teca que por su cambio morfológico comienzan a denominarse células luteales grandes (GCL) y células luteales pequeñas (PCL), respectivamente (Olivera *et al.* 2007).

Las células luteales pequeñas (20 mm), pueden ser transformadas en células grandes como en el cuerpo lúteo maduro. Estas células secretan niveles basales bajos de progesterona pero responden a la estimulación de LH, con un incremento en la producción de progesterona. Las células luteales grandes (20–30 mm), secretan niveles basales altos de progesterona pero son insensibles a la estimulación de LH (Mccracken *et al.* 1999).

La formación del cuerpo lúteo no sólo implica cambios en la expresión de genes en el ciclo de la célula, sino también en la anomalía de la membrana basal folicular, necesaria para la migración rápida de células endoteliales, inmunes, fibroblastos y células de la teca hacia el estrato granuloso avascular (Winder *et al.* 1986).

Por lo tanto el cuerpo lúteo es el producto de la luteinización de células foliculares, invasión de células endoteliales, inmunes, fibroblastos y el proceso de angiogénesis, estas células tienen diferentes características morfológicas, endocrinas y bioquímicas y la interacción entre ellas es fundamental para el mantenimiento de la función esteroidogénica del cuerpo lúteo (Sheldon *et al.* 2002).

Entre los dos a tres días post-ovulación, el CL desarrolla una intensa angiogénesis, lo que lo convierte, proporcionalmente, en uno de los órganos más vascularizados del organismo. El cuerpo lúteo por su característica de órgano endocrino altamente vascularizado, está compuesto celularmente en un 50 % por células endoteliales (Olivera *et al.* 2007).

Una red densa de capilares suministra eficazmente nutrientes, hormonas y lipoproteínas a las células lúteas, y provee un mecanismo para la salida rápida y eficiente de progesterona. Las células de la teca son las primeras células vasculares que invaden el parénquima lúteo en vías de desarrollo (Milvae, 2000).

Un cuerpo lúteo en vías de desarrollo fue indicado cuando la progesterona en suero aumentó de menos de 1 ng/ml a más de 1 ng/ml. Durante el anestro no hay función lútea y esta es indicada por los niveles de progesterona de menos de 1 ng/ml (Benmrad y Stevenson, 1986).

La tasa de crecimiento del cuerpo lúteo en la mayoría de especies es sumamente rápida. Por ejemplo, en la vaca, el peso del cuerpo lúteo a los 3

días después de la ovulación es en promedio 640 mg y al día 14 es de 5.1 g (Mccracken *et al.* 1999).

La mayor parte de este incremento rápido en la masa es debido a la hipertrofia de células de la granulosa y teca así como una división mitótica rápida de los fibroblastos y células endoteliales (Olivera *et al.* 2007).

En la vaca, el peso y contenido de progesterona del CL aumenta con rapidez entre los días 3 y 12 del ciclo y permanece relativamente constante hasta el día 16, en que comienza la regresión. En los bovinos el cuerpo lúteo tiene una duración aproximada de 16 días (Echeverría, 2006; Hafez, 2000).

5.2 FUNCIÓN DEL CUERPO LÚTEO

El cuerpo lúteo juega un papel importante en el control de la duración del ciclo estral y el tiempo de ovulación en el ganado ya que su producto secretorio es progesterona y esta inhibe la oleada preovulatoria de LH (Inskeep, 1973).

Los cambios severos en la expresión de enzimas esteroideogénicas y en el tipo de esteroide producido ocurren durante y después de la luteinización. En roedores, las células lúteas continúan sintetizando androstenediona y estradiol, pero convirtiéndose en un sitio físico de biosíntesis de progesterona. Esto está en contraste con el folículo, donde la progesterona principalmente sirve de sustrato para la producción del estradiol (Stocco *et al.* 2007).

El cuerpo lúteo expresa niveles altos de proteínas cruciales involucrados en la síntesis y transporte de colesterol, y en el procesamiento de colesterol para progesterona (Neuvians *et al.* 2004, Stocco *et al.* 2007).

Un constante suministro de colesterol es necesario para la síntesis de hormonas esteroideas en el cuerpo lúteo. Las fuentes principales de colesterol son la hidrólisis de esteres de colesterol almacenados y lipoproteínas exógenas, está aceptado que las lipoproteínas del plasma son la fuente principal de colesterol para la producción de esteroides (Neuvians *et al.* 2004).

La producción de progesterona es estimulada principalmente por la actividad luteotrópica de la LH y en menor proporción por otras hormonas como la GnRH, la prolactina y la catecolamina (Olivera *et al.* 2007).

El receptor para LH tiene siete segmentos transmembranales y pertenece al grupo de receptores acoplados a proteína G. Cuando la LH se une al receptor se activa la adenilil ciclasa (AC), lo que aumenta los niveles de AMPc y este estimula quinasas para la fosforilación de la aromatasa p450_{scc}, induciendo la producción de progesterona (Fields y Shemesh, 2004).

La progesterona es también producida por la placenta en algunas especies, y en estas, la placenta usualmente se convierte en la fuente dominante de progesterona durante las etapas posteriores de la gestación, por ejemplo las ovejas, el caballo y los humanos (Mccracken *et al.* 1999).

Tal cambio en la fuente de progesterona para el mantenimiento de la preñez es denominado como cambio luteoplacental. En otras especies como la cabra, el cerdo, el conejo, y el ratón o en especies poliovulatorias, el cuerpo lúteo es la fuente principal de progesterona a todo lo largo de la gestación (Bridges *et al.* 2000).

En especies donde el cuerpo lúteo es la fuente exclusiva de progesterona, la remoción del cuerpo lúteo terminará la preñez en cualquier etapa, y especies donde la placenta produce progesterona, el cuerpo lúteo puede estar distante cuando la producción placentaria es lo suficientemente alta para mantener la gestación (Bridges *et al.* 2000).

La función lúteal subnormal podría deberse a los estímulos inadecuados de luteotropinas. La hormona luteinizante es necesaria para el desarrollo y función lúteal normal en el ganado. Por consiguiente, las concentraciones disminuidas de LH, o una incapacidad de responder a LH podría disminuir el desarrollo lúteal (Copelin *et al.* 1987; Copelin *et al.* 1988; Hansen *et al.* 1987).

Y traer como consecuencia 1) el desarrollo folicular inadecuado para la preovulación, 2) disminución de estímulos luteotropicos y 3) aumento de sensibilidad prematura para luteólisis (Copelin *et al.* 1987; Copelin *et al.* 1988; Winder *et al.* 1986).

En hembras viejas, el funcionamiento del cuerpo lúteo disminuye como resultado de una incapacidad de las células foliculares (granulosa y teca interna) de responder plenamente a los estímulos hormonales;

cambios en la cantidad, calidad de la secreción hormonal, o ambas y una reducción del estímulo para la secreción de hormonas (Hafez, 2000).

La función del cuerpo lúteo es de corta duración; Sin embargo, varios estudios señalan que un incremento transitorio en progesterona puede ayudar en la iniciación del ciclo estral normal en ganado que esta en anestro. El acetato de melengestrol (MGA) es una progestina efectiva para sincronizar estro en novillas y vacas de carne (Copelin *et al.* 1987, Lammoglia *et al.* 1998; Perry *et al.* 2002; Thompson *et al.* 1999).

VI. LUTEÓLISIS

El fenómeno de luteólisis o regresión del cuerpo lúteo, determina el ciclo reproductivo de muchos mamíferos. Hay dos tipos de luteólisis, la funcional y la estructural (Mccracken *et al.* 1999; Olivera *et al.* 2007).

6.1 LUTEÓLISIS FUNCIONAL

La regresión funcional del cuerpo lúteo ocurre antes de los cambios morfológicos perceptibles en la integridad de las células luteales. La disminución en secreción de progesterona al final de la gestación hace que se secrete $PGF2\alpha$ en el útero y se produzca el fenómeno de luteólisis (Stocco *et al.* 2007).

La $PGF2\alpha$ sérica, induce el aumento del flujo sanguíneo a nivel de arteriolas periféricas del cuerpo lúteo maduro, a través de la producción de óxido nítrico. Este aumento en el flujo sanguíneo es inmediatamente

anterior a la disminución de las concentraciones de progesterona (Ohtani *et al.* 1998; Wright *et al.* 2001).

El óxido nítrico se produce localmente en el cuerpo lúteo bovino, e inhibe directamente la secreción de progesterona, por lo tanto aumenta la acción extragonadal de PGF₂ α (Jaroszewski *et al.* 2003; Skarzynski *et al.* 2000).

El aumento en el flujo sanguíneo induce la expresión de endotelina-1 y angiotensina II potentes vasoconstrictores. Esto aparentemente induce la disminución de la producción de progesterona (Hayashi *et al.* 2000).

Endotelina-1 (ET-1) y angiotensina II (Ang II) se genera a través de angiotensina I, en el sistema microvascular endotelial del cuerpo lúteo así como sus receptores (Shirasuna *et al.* 2004a)

La regresión del cuerpo lúteo bovino es un acontecimiento que puede ser mediado en parte por el sistema inmunológico. Las citoquinas proinflamatorias del factor de necrosis tumoral, interleucina-1 β , e interferón- γ (IFN- γ) inhiben a progesterona y estimula la síntesis de prostaglandinas por células luteales (Cannon *et al.* 2001; Suter *et al.* 2001).

En el ovario bovino, los leucocitos, linfocitos T, y macrófagos aumentan significativamente durante la regresión del cuerpo lúteo. Durante la regresión, 70 % de todas las células proliferantes en el CL bovino son macrófagos. La involución del cuerpo lúteo se considera como una condición de inflamación (Penny, 2000; Neuvians *et al.* 2004).

La luteólisis parece haber evolucionado como un mecanismo para aumentar la eficiencia reproductiva en algunas especies. Las $\text{PGF}_{2\alpha}$ son el mediador común de luteólisis en la mayoría de especies (Hixon *et al.* 1983; Kraeling *et al.* 1981; Silvia *et al.* 1991).

Una disminución rápida en el flujo sanguíneo del cuerpo lúteo, pone en marcha a las $\text{PGF}_{2\alpha}$ para ocasionar luteólisis normales e inducidas por $\text{PGF}_{2\alpha}$. En la vaca, el incremento en la liberación uterina de $\text{PGF}_{2\alpha}$ se ha observado entre los 17 y 18 días del ciclo normal (Ford *et al.* 1977; Acosta *et al.* 2002)

La liberación de ácido araquidónico de fosfolípidos por medio de la fosfolipasa A2 (PLA2) se considera que activa la delimitación de la síntesis de $\text{PGF}_{2\alpha}$. Cuando hay aumento de estrógenos en el útero hay síntesis de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Xiao *et al.* 1999).

Los prostanoídes son metabolitos obtenidos del ácido araquidónico a través de la vía metabólica conocida como ciclooxygenasa. Entre ellos puede mencionarse a la $\text{PGF}_{2\alpha}$, sustancia con actividad marcada sobre el control del ciclo estral (Echeverría, 2006; Sharif *et al.* 1998; Xiao *et al.* 1999).

Estructuralmente es un ácido graso insaturado compuesto por 20 átomos de carbono. Contiene un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales. Su mecanismo de acción se halla estrechamente relacionado con receptores específicos de membrana que activan una proteína G específica

desencadenando la cascada de AMPc y la correspondiente liberación de Ca por medio del fosfatidil inositol (Hamilton *et al.* 1990).

El órgano de expresión de receptores para PGF 2α más abundante es el cuerpo lúteo. Es importante resaltar que la cantidad de receptores presentes varía con el momento del ciclo (LaVoie *et al.* 1975).

La PGF 2α natural o sus análogos sintéticos (tiaprost, cloprostenol y fenprostaleno) son responsables de inducir la luteólisis hacia el final del diestro o gestación (Hallford *et al.* 1975; Henricks *et al.* 1977; Tomlinson *et al.* 1985).

Estas sustancias tienen la capacidad de regular la vida del cuerpo lúteo. Cuando son administradas en la segunda mitad de la gestación, promueven la regresión lúteal con lo cual producen un descenso de la progesterona plasmática e impulsan las contracciones del miometrio conjuntamente con la oxitocina provocando de esta manera el aborto o la reabsorción de los fetos (Hallford *et al.* 1975; Henricks *et al.* 1977).

En contraste el fracaso de PGF 2α para causar aborto en el último trimestre no se debe a que haya una falla en la luteólisis, sino por la presencia de una fuente de progesterona extragonadal. Sugiriendo que las glándulas adrenales de vacas gestantes son capaces de producir cantidades considerables de progesterona (Conley y Ford, 1987).

Además de que los placentomas del bovino producen progesterona, lo cual puede contribuir al mantenimiento de la gestación después de la

inducción de luteólisis por PGF2 α u ovariectomía (Conley y Ford 1987; Filley *et al.* 1999).

La liberación inicial de PGF2 α ocurre haciendo frente a concentraciones altas de progesterona. Por consiguiente, al menos el primer pulso de PGF2 α en ganado no puede ser inducido por oxitocina (Bogacki *et al.* 2002).

Una vez que la luteólisis da inicio y las concentraciones de progesterona comienzan a declinar, oxitocina puede desempeñar un papel en la estimulación de posteriores pulsos de PGF2 α . Quizá esto es por qué el pulso inicial de PGF2 α , es típicamente inferior en la magnitud que los pulsos que ocurren después de que las concentraciones de progesterona cae a niveles basales (Bogacki *et al.* 2002).

La noradrenalina estimula la secreción de oxitocina, la acción de noradrenalina es mediada por receptores beta adrenergicos (Skarzynski *et al.* 1999; Skarzynski *et al.* 2000).

Los estrógenos y progesterona indirectamente controlan la secreción endometrial de PGF2 α regulando la formación de receptores de oxitocina en varias especies (Goff, 2004; Kieborz-Loos *et al.* 2003; Skarzynski y Okuda, 1999).

La sensibilidad del endometrio a oxitocina aumenta notablemente durante el diestro ya que hay un incremento de los receptores para oxitocina en el endometrio durante esta fase. Así como también aumentan los receptores para PGF2 α (Fuchs *et al.* 1996; Shaw y Britt, 2000).

Lo cual puede explicar la acción reducida de $\text{PGF2}\alpha$ en la luteólisis cuando se administran en los primeros días de la fase lútea. Sin embargo, la acción reducida de $\text{PGF2}\alpha$ no solo se debe a la falta de receptores sino a otros mediadores, ya que los receptores de $\text{PGF2}\alpha$ presentan afinidad desde el día 2 (Mccracken *et al.* 1999; Silvia y Taylor, 1989; Tysseling *et al.* 1998).

Una vez que la concentración de los receptores de oxitocina ha aumentado, se estimula la síntesis de $\text{PGF2}\alpha$ en el útero, en rumiantes puede estar mediada por un incremento de la actividad de fosfolipasa (Fuchs *et al.* 1996; Silvia y Taylor, 1989; Tysseling *et al.* 1998).

El endometrio, consta principalmente de células del estroma y células epiteliales. Aunque ambos tipos de células tienen la aptitud de producir prostaglandinas. La oxitocina estimula la producción de prostaglandinas en células epiteliales mientras que el factor de necrosis tumoral lo hace en células del estroma (Lee *et al.* 2007).

El útero puede ser apreciado como un transductor que convierte señales neurohipofisiales de oxitocina, generado por el centro de oxitocina y esto hace que aumenten los pulsos de $\text{PGF2}\alpha$ que posteriormente generan luteólisis (LaVoie *et al.* 1975).

Sin embargo, en rumiantes, la oxitocina presente en el cuerpo lúteo puede actuar para suplementar a la oxitocina generada por la neurohipofisis por lo tanto amplifica los pulsos de $\text{PGF2}\alpha$ en el útero (Shaw y Britt, 2000).

Las $PGF2\alpha$ pueden actuar en parte por la circulación sistémica en la vaca ya que sólo 65 % de la $PGF2\alpha$ es metabolizado en un pasaje a través de los pulmones (Mccracken *et al.* 1999).

La $PGF2\alpha$ puede ser transferida directamente de la vena uterina a la arteria ovárica en ovejas y vacas pero no en caballos. De acuerdo con la relación anatómica de la vena y arteria ovárica, el control uterino de función lútea es mediado localmente en vacas y en oveja pero en el caballo el control es sistémico (Hafs *et al.* 1974).

La liberación local de $PGF2\alpha$ dentro del cuerpo lúteo amplifica la acción luteolítica de las $PGF2\alpha$ secretadas en el útero (Shirasuna *et al.* 2004b).

La regresión exitosa del cuerpo lúteo múltiple con $PGF2\alpha$ conduce a una recurrencia de estro, tiene aplicación en los programas implicados con el tratamiento de ganado con gonadotropinas para programas de superovulación (Barbella *et al.* 1979).

Los niveles de estrógenos aumentan después de 6 a 9 horas de que las $PGF2\alpha$ produjeron la luteólisis en bovinos. Mientras que los de prolactina, hormona de crecimiento y glucocorticosteroides se incrementaron dramáticamente después de 1 hora, y LH aumentó transitoriamente después de 3 a 9 horas de ocurrida la misma (Noden *et al.* 1978).

6.2 LUTEÓLISIS ESTRUCTURAL

La regresión estructural del cuerpo lúteo se caracteriza por una disminución en el tamaño y el peso de la glándula, lo cual eventualmente se convierte en una cicatriz dentro del estroma ovárico conocido como cuerpo albicans. La involución del cuerpo lúteo no solo es para la muerte de las células sino que también para el reemplazo del suministro vascular. La mayoría de los cuerpos albicans son a la larga reabsorbidos por el estroma ovárico (Stocco *et al.* 2007).

Durante la luteólisis mediada por $\text{PGF}_{2\alpha}$ (días 11-21), y una vez declinada la producción de progesterona, en las células luteales se forman oligonucleosomas (pequeñas porciones de ADN fragmentado) (Vonnahme *et al.* 2006).

Las células disminuyen de tamaño, y disminuyen las cantidades totales de proteína luteal, de ADN y de progesterona, esto significa que las células han entrado en proceso de apoptosis (Pérez *et al.* 2005).

La progesterona cumple funciones antiapoptóticas locales, lo que apoya la teoría de que la apoptosis en las células luteales es una consecuencia de la luteólisis funcional (Olivera *et al.* 2007).

VII. RECONOCIMIENTO MATERNAL DE LA GESTACION

En bovinos, la madre reconoce la preñez entre los días 15 y 17 de la gestación. Las concentraciones plasmáticas de progesterona son mayores

en vacas preñadas que en no preñadas dentro de los ocho días que siguen al apareamiento (Hafez, 2000).

Alrededor de este período, el embrión produce proteína trofoblástica bovina, la cual inhibe la producción de prostaglandinas (Lafrance y Goff, 1985; Roberts, 1989; Ryan *et al.* 1992).

En ganado, la señal primaria de un antiluteolítico es la producción del IFN- τ por los trofoblastos, y puede interactuar con BST durante la concepción, regulando la secreción PGF2 α durante el tiempo crítico de reconocimiento materno de la gestación (Bandiga *et al.* 2002; Meyer *et al.* 1995).

Aunque el IFN- τ disminuye el número de receptores de oxitocina en el endometrio. Un supresor de síntesis de PGF2 α es inducido en el endometrio de vacas gestantes. Este supresor recientemente ha sido identificado como ácido linoleico y se piensa que compite con el ácido araquidónico para el sitio de activación en las ciclooxigenasas (Meyer *et al.* 1996; Xiao *et al.* 1999).

Esta enzima es la responsable de la conversión de ácido araquidónico a PGF2 α . Hay dos isoformas (COX-1 y COX2) que han sido identificadas en células de mamíferos. COX-1 es una enzima constitutivamente mandada por vía urgente; COX-2 es inducida por sustancias diversas, como ésteres del phorbol, mitogénesis, citoquinas, y oxitocina en el útero (Meyer *et al.* 1996; Xiao *et al.* 1999).

VIII. BIBLIOGRAFIA

Acosta TJ, Beg MA, Ginther OJ. Effects of modified FSH surges on follicle selection and codominance in heifers. *Anim Reprod* 2005; 2: 28-40.

Acosta TJ, Ozawa T, Kobayashi S, et al. Periovulatory changes in the local release of vasoactive peptides, prostaglandin F_{2α}, and steroid hormones from bovine mature follicles in vivo. *Biology of Reproduction* 2000; 63: 1253-1261.

Acosta TJ, Yoshizawa N, Ohtani M, Miyamoto A. Local changes in blood flow within the early and midcycle corpus luteum after prostaglandin F_{2α} injection in the cow. *Biology of Reproduction* 2002; 66: 651-658.

Albella DF. *Principios de fisiología reproductiva ovina*. 1990, 227.

Armstrong DG, Webb R. Ovarian follicular dominance: the role of intraovarian growth factors and novel proteins. *Journals of Reproduction and Fertility* 1997; 2: 139-146.

Badinga L, Guzeloglu A, Thatcher WW. Bovine somatotropin attenuates phorbol ester-induced prostaglandin F_{2α} production in bovine endometrial cells. *J Dairy Sci* 2002; 85: 537-543.

Barbella SRL, Warnick AC, Wise TH, Fields MJ. Endocrine response of the cow to PMSG and subsequent multiple corpora lutea regression by prostaglandin F_{2α}. *J Anim Sci* 1979; 48: 1135-1142.

Beg MA, Bergfelt DR, Kot K, Ginther OJ. Follicle selection in cattle: dynamics of follicular fluid factors during development of follicle dominance. *Biology of Reproduction* 2002; 66: 120-126.

Beg MA, Ginther OJ. Follicle selection in cattle and horses: role of intrafollicular factors. Society for Reproduction and Fertility 2006; 132: 365-377.

Benmrad M, Stevenson JS. Gonadotropin-releasing hormone and prostaglandin F_{2α} for postpartum dairy cows: estrous, ovulation, and fertility traits. J Dairy Sci 1986, 69: 800-811.

Binelli M, Hampton J, Buhi WC, Thatcher WW. Persistent dominant follicle alters pattern of oviductal secretory proteins from cows at estrus. Biology of Reproduction 1999; 61: 127-134.

Bogacki M, Silvia WJ, Rekawiecki R, Kotwica J. Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin-induced secretion of prostaglandin F_{2α} from bovine endometrial tissue. Biology of Reproduction 2002; 67: 184-188.

Brandan NC, Llanos IC, Miño CA, Ragazzoli MA, Ruiz Díaz DAN. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Universidad Nacional del Nordeste 2007, 12.

Bridges PJ, Wright DJ, Buford WI, et al. Ability of induced corpora lutea to maintain pregnancy in beef cows. J Anim Sci 2000; 78: 2942-2949.

Bulnes AG, Moreno JS, García RMG, Cocero MJ, Sebastián AL. Patrones y mecanismos de control del desarrollo folicular durante la administración de protocolos superovulatorios en pequeños rumiantes. Prod Sanid Anim 2002; 17: 37-48.

Burfening PJ, Anderson DC, Kinkie RA, Williams J, Friedrich RL. Synchronization of estrus with PGF_{2α} in beef cattle. J Anim Sci 1978; 47: 999-1003.

Cannon MJ, Petroff MG, Pate JL. Effects of prostaglandin F2 α and progesterone on the ability of bovine luteal cells to stimulate T lymphocyte proliferation. *Biology of Reproduction* 2003; 69: 695-700.

Conley AJ, Ford SP. Effect of prostaglandin F2 α -induced luteolysis on in vivo and in vitro progesterone production by individual placentomes of cows. *J Anim Sci* 1987; 65: 500-507.

Copelin JP, Smith MF, Garverick HA, Youngquist RS. Effect of the uterus on subnormal luteal function in anestrous beef cows. *J Anim Sci* 1987; 64: 1506-1511.

Copelin JP, Smith MF, Garverick HA, Youngquist RS, McVey WR, Inskip EK. Responsiveness of bovine corpora lutea to prostaglandin F2 α : comparison of corpora lutea anticipated to have short or normal lifespans. *J Anim Sci* 1988, 66: 1236-1245.

Crowe MA, Kelly P, Driancourt MA, Boland MP, Roche JF. Effects of follicle-stimulating hormone with and without luteinizing hormone on serum hormone concentrations, follicle growth, and intrafollicular estradiol and aromatase activity in gonadotropin-releasing hormone-immunized heifers. *Biology of Reproduction* 2001; 64: 368-374.

Cunningham JG, DVM P. *Fisiología Veterinaria*. 1999; Segunda edición, 763.

Donadeu FX, Ginther OJ. Changes in concentrations of follicular fluid factors during follicle selection in mares. *Biology of Reproduction* 2002; 66: 1111-1118.

Echeverría J. Endocrinología reproductiva: prostaglandina F2 α en vacas. Revista Electrónica de Veterinaria 2006; 7: 1-12.

Eppig JJ. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. Society for Reproduction and Fertility 2001; 122: 829-838.

Fields MJ, Shemesh M. Extragonadal luteinizing hormone receptors in the reproductive tract of domestic animals. Biology of Reproduction 2004; 71: 1412-1418.

Filley SJ, Turner HA, Stormshak F. Prostaglandin F2 α concentrations, fatty acid profiles, and fertility in lipid-infused postpartum beef heifers. Biology of Reproduction 1999; 61: 1317-1323.

Findlay JK. An update on the roles of inhibin, activin, and follistatin as local regulators of folliculogenesis. Biology of Reproduction 1993; 48: 15-23.

Ford SP, Weber LJ, Kennick WH, Stormshak F. Response of bovine ovarian arterial smooth muscle to prostaglandin F2 α and neurotransmitter. J Anim Sci 1977; 45: 1091-1095.

Fortune JE. Ovarian follicular growth and development in mammals. Biology of Reproduction 1994; 50: 225-232.

Fortune JE, Rivera GM, Evans ACO, Turzillo AM. Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. Biology of Reproduction 2001; 65: 648-654.

Fuchs AR, Rollyson MK, Meyer M, Fields MJ, Minix JM, Randel RD. Oxytocin induces prostaglandin F_{2α} release in pregnant cows: influence of gestational age and oxytocin receptor concentrations. *Biology of Reproduction* 1996; 54: 647-653.

Gigli I, Russo A, Agüero A. Consideraciones sobre la dinámica ovárica en equino, bovino y camélidos sudamericanos. *InVet* 2006; 8: 183-204.

Ginther OJ, Bergfelt DR, Kulick LJ, Kot K. Selection of the dominant follicle in cattle: role of estradiol. *Biology of Reproduction* 2000a; 63: 383-389.

Ginther OJ, Bergfelt DR, Kulick LJ, Kot K. Selection of the dominant follicle in cattle: role of two-way functional coupling between follicle-stimulating hormone and the follicles. *Biology of Reproduction* 2000b; 62: 920-927.

Goff AK. Steroid hormone modulation of prostaglandin secretion in the ruminant endometrium during the estrous cycle. *Biology of Reproduction* 2004; 71: 11-16.

Gumen A, Wiltbank MC. Follicular cysts occur after a normal estradiol-induced GnRH/LH surge if the corpus hemorrhagicum is removed. *Society for Reproduction and Fertility* 2005; 129: 737-745.

Hafez ESE, Hafez B. Reproducción e inseminación artificial en animales 2000; Séptima edición, 519.

Hafs HD, Louis TM, Noden PA, Oxender WD. Control of the estrous cycle with prostaglandin F_{2α} in cattle and horses. *J Anim Sci* 1974; 38: 10-21.

Hallford DM, Wettemann RP, Turman EJ, Omtvedt IT. Luteal function in gilts after prostaglandin F2 α . J Anim Sci 1975, 41: 1706-1710.

Hamilton SA, Raw RE, Smith MF, Garverlck HA. Effect of nordihydroguaiaretic acid on luteal phase length and oxytocin-induced release of prostaglandin F2 α in heifers. J Dairy Sci 1990; 73: 2350-2354.

Hampton JH, Bader JF, Lamberson WR, Smith MF, Youngquist RS, Garverick HA. Gonadotropin requirements for dominant follicle selection in GnRH agonist-treated cows. Society for Reproduction and Fertility 2004, 127: 695-703.

Hansen TR, Randel RD, Segerson EC, Rutter LM, Harms PG. Corpus luteum function following spontaneous or prostaglandin-induced estrus in brahman cows and heifers. J Anim Sci 1987, 65: 524--533.

Hayashi K, Miyamoto A, Berisha B, Kosmann MR, Okuda K, Schams D. Regulation of angiotensin II production and angiotensin receptors in microvascular endothelial cells from bovine corpus luteum. Biology of Reproduction 2000; 62: 162-167.

Henao G, A LET. Establecimiento y desarrollo de la dominancia folicular bovina. Revista colombiana de ciencias pecuarias 2000; 13: 108-120.

Henricks DM, Hill JR. Effects of PMSG and PGF2 α on gonadal hormones and reproduction in the beef heifer. J Anim Sci 1978; 46: 1309-1315.

Henricks DM, Rawlings NC, Ellicott AR, Dickey JF, Hill JR. Use of prostaglandin F2 α to induce parturition in beef heifers. J Anim Sci 1977; 44: 438-441.

Hixon JE, Pimentel CA, Weston PG, Chafetz EP, Shanks RD, Hansel W. A luteolytic interaction between estradiol benzoate and prostaglandin F2 α in cattle. *J Anim Sci* 1983; 56: 1190-1197.

Inskeep EK. Potential uses of prostaglandins in control of reproductive cycles of domestic animals. *J Anim Sci* 1973; 36: 1149-1157.

Jaroszewski JJ, Skarzynski DJ, Hansel W. Nitric oxide as a local mediator of prostaglandin F2 α -induced regression in bovine corpus luteum: an in vivo study. *Exp Biol Med* 2003; 228: 1057-1062.

Kieborz-Loos KR, Garverick HA, Keisler DH, et al. Oxytocin-induced secretion of prostaglandin F2 α in postpartum beef cows: effects of progesterone and estradiol-17 β treatment. *J Anim Sci* 2003; 81: 1830-1836.

Kirby CJ, Wilson SJ, Lucy MC. Response of dairy cows treated with bovine somatotropin to a luteolytic dose of prostaglandin F2 α . *J Dairy Sci* 1997; 80: 286-294.

Kraeling RR, Rampacek GB, Kiser TE. Corpus luteum function after indomethacin treatment during the estrous cycle and following hysterectomy in the gilt. *Biology of Reproduction* 1981; 25: 511-518

Kulick LJ, Bergfelt DR, Kot K, Ginther OJ. Follicle selection in cattle: follicle deviation and codominance within sequential waves. *Biology of Reproduction* 2001; 65: 839-846.

Lafrance M, Goff AK. Effect of pregnancy on oxytocin-induced release of prostaglandin F2 α in heifers. *Biology of Reproduction* 1985; 33: 1113-1119.

Lammoglia MA, Short RE, Bellows SE, Bellows RA, MacNeil MD, Hafs HD. Induced and synchronized estrus in cattle: dose titration of estradiol benzoate in peripubertal heifers and postpartum cows after treatment with an intravaginal progesterone-releasing insert and prostaglandin F2 α . *J Anim Sci* 1998; 76: 1662-1670.

LaVoie VA, Poncelet GR, Han DK, Soliday CL, Lambert PW, Moody EL. Effect of prostaglandin F2 α on the estrous cycle, corpora lutea and progesterone levels of hysterectomized cows. *J Anim Sci* 1975; 41: 166-171.

Lee H-Y, Acosta TJ, Tanikawa M, et al. The role of glucocorticoid in the regulation of prostaglandin biosynthesis in non-pregnant bovine endometrium. *Journal of Endocrinology* 2007; 193: 127-135.

Levy N, Kobayashi S, Roth Z, Wolfenson D, Miyamoto A, Meidan R. Administration of prostaglandin F2 α during the early bovine luteal phase does not alter the expression of et-1 and of its type a receptor: a possible cause for corpus luteum refractoriness. *Biology of Reproduction* 2000; 63: 377-382

Lopez H, Sartori R, Wiltbank MC. Reproductive hormones and follicular growth during development of one or multiple dominant follicles in cattle. *Biology of Reproduction* 2005; 72: 788-795

Lucy MC. The bovine dominant ovarian follicle. *J Anim Sci* 2007; 85: E89-E99.

Lucy MC, Savio JD, Badinga L, Sota RLDL, Thatcher WW. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J Anim Sci* 1992; 70: 3615-3626.

Mccracken JA, Custer EE, Lamsa JC. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *The American Physiological Society* 1999; 79: 263-324.

McGee EA, Hshue AJW. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 200-214.

Meyer MD, Desnoyers GD, Oldick B, et al. Treatment with recombinant bovine interferon- τ in utero attenuates secretion of prostaglandin F from cultured endometrial epithelial cells. *J Dairy Sci* 1996, 79: 1375-1384.

Meyer MD, Hansen PJ, Thatcher WW, Drost M, Badinga L. Extension of corpus luteum lifespan and reduction of uterine secretion of prostaglandin F₂ α of cows in response to recombinant interferon- τ . *J Dairy Sci* 1995; 78: 1921-1931.

Milvae RA. Inter-relationships between endothelin and prostaglandin F₂ α in corpus luteum function. *Journals of Reproduction and Fertility* 2000; 5: 1-5.

Neuvians TP, Schams D, Berisha B, Pfaffl MW. Involvement of pro-inflammatory cytokines, mediators of inflammation, and basic fibroblast growth factor in prostaglandin F₂ α -induced luteolysis in bovine corpus luteum. *Biology of Reproduction* 2004; 70: 473-480.

Noden PA, Oxender WD, Hafs HD. Early changes in serum progesterone, estradiol and LH during prostaglandin F₂ α -induced luteolysis in mares. *J Anim Sci* 1978; 47: 666-671.

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 F_{2α}-induced luteolysis in the cow. *Biology of Reproduction* 1998; 58: 103-108.

Olivera AM, Tarazona MA, Ruíz CT, Giraldo EC. Vías implicadas en la luteólisis bovina. *Revista colombiana de ciencias pecuarias* 2007; 20: 387-393.

Patterson DJ, Kiracofe GH, Stevenson JS, Corah LR. Control of the bovine estrous cycle with melengestrol acetate (MGA): a review. *J Anim Sci* 1989, 67: 1895-1906.

Penny LA. Monocyte chemoattractant protein 1 in luteolysis. *Journals of Reproduction and Fertility* 2000; 5: 63-66.

Pérez FIF, Velasco CR, Pardo MCR, Martínez MP. Apoptosis y atresia folicular: un binomio esencial en el desarrollo ovárico. *Vet. Méx* 2005; 36: 87-103.

Perry GA, Smith MF, Patterson DJ. Evaluation of a fixed-time artificial insemination protocol for postpartum suckled beef cows. *J Anim Sci* 2002; 80: 3060-3064.

Quirk SM, Cowan RG, Harman RM, Hu CL, Porter DA. Ovarian follicular growth and atresia: the relationship between cell proliferation and survival. *J Anim Sci* 2004; 82: E40-52.

Ramírez L. El ciclo estral y menstrual. *Mundo Pecuario* 2006; 2: 30-31.

Roberts RM. Conceptus interferons and maternal recognition of pregnancy. *Biology of Reproduction* 1989; 40: 449-452.

Roche JF. Control and regulation of folliculogenesis – a symposium in perspective. *Journals of Reproduction and Fertility* 1996; 1: 19-27.

Rueda BR, Hendry IR, Hendry WJ, Stormshak F, Slayden OD, Davis JS. Decreased progesterone levels and progesterone receptor antagonists promote apoptotic cell death in bovine luteal cells. *Biology of Reproduction* 2000; 62: 269-276.

Ryan DP, Rodriguez HF, Thompson DL, Saxton AM, Godke RA. Luteal maintenance in cattle after conceptus death during the first trimester of gestation. *J Anim Sci* 1992, 70: 836-840.

Sacristán AG, Montijano FC, Palomino LFDLC, Gallego JG, Silanes MDMLD, Ruiz GS. *Fisiología veterinaria*. 1995; Primera edición, 1074.

Sartori R, Fricke PM, Ferreira JCP, Ginther OJ, Wiltbank MC. Follicular deviation and acquisition of ovulatory capacity in bovine follicles. *Biology of Reproduction* 2001; 65: 1403-1409.

Sharif NA, Xu SX, Williams GW, Crider JY, Griffin BW, Davis TL. Pharmacology of [3H]prostaglandin E1/[3H]prostaglandin E2 and [3H]prostaglandin F2 α binding to EP3 and FP prostaglandin receptor binding sites in bovine corpus luteum: characterization and correlation with functional data. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 286: 1094-1102.

Shaw DW, Britt JH. In vivo oxytocin release from microdialyzed bovine corpora lutea during spontaneous and prostaglandin-induced regression. *Biology of Reproduction* 2000; 62: 726-730.

Sheldon IM, Noakes DE, Dobson H. Effect of the regressing corpus luteum of pregnancy on ovarian folliculogenesis after parturition in cattle. *Biology of Reproduction* 2002; 66: 266-271.

Shirasuna K, Asaoka H, Acosta TJ, et al. Real-time dynamics of prostaglandin F2 α release from uterus and corpus luteum during spontaneous luteolysis in the cow. *Reproduction and Fertility* 2004b, 128: 189-195.

Shirasuna K, Asaoka H, Acosta TJ, et al. Real-time relationships in intraluteal release among prostaglandin F2 α , endothelin-1, and angiotensin II during spontaneous luteolysis in the cow. *Biology of Reproduction* 2004a; 71: 1706-1711.

Silvia WJ, Lewis GS, Mccracken JA, Thatcher WW, Wilson L. Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin F2 α during luteolysis in ruminants. *Biology of Reproduction* 1991; 45: 655-663.

Silvia WJ, Taylor ML. Relationship between uterine secretion of prostaglandin F2 α induced by oxytocin and endogenous concentrations of estradiol and progesterone at three stages of the bovine estrous cycle. *J Anim Sci* 1989; 67: 2347-2353.

Skarzynski DJ, Kobayashi S, Okuda K. Influence of nitric oxide and noradrenaline on prostaglandin F2 α -induced oxytocin secretion and intracellular calcium mobilization in cultured bovine luteal cells. *Biology of Reproduction* 2000; 63 1000-1005.

Skarzynski DJ, Okuda K. Sensitivity of bovine corpora lutea to prostaglandin F2 α is dependent on progesterone, oxytocin, and prostaglandins. *Biology of Reproduction* 1999; 60: 1292-1298.

Skarzynski DJ, Uenoyama Y, Kotwica J, Okuda K. Noradrenaline stimulates the production of prostaglandin F2 α in cultured bovine endometrial cells. *Biology of Reproduction* 1999; 60: 277-282.

Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocrine Society* 2007; 28: 117-149.

Suter J, Hendry IR, Ndjountche L, et al. Mediators of interferon initiated signaling in bovine luteal cells. *Biology of Reproduction* 2001; 64: 1481-1486.

Thompson KE, Stevenson JS, Lamb GC, Grieger DM, Loest CA. Follicular, hormonal, and pregnancy responses of early postpartum suckled beef cows to GnRH, norgestomet, and prostaglandin F2 α . *J Anim Sci* 1999; 77: 1823-1832.

Tomlinson RV, Spires HR, Bowen JL. Absorption and elimination of a prostaglandin F analog, fenprostalene, in lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 1985, 68: 2072-2077.

Tysseling KA, Thatcher WW, Bazer FW, Hansen PJ, Mirando MA. Mechanisms regulating prostaglandin F2 α secretion from the bovine endometrium. *J Dairy Sci* 1998, 81: 382-389.

Villavicencio JLE, Pérez RO, Espinosa AP, Méndez JV, Flores CFA. Crecimiento folicular ovárico en animales domésticos. *Inverciencia* 2007, 32: 93-99.

Villeneuve P, Dufour JJ, Guilbault LA. Influence of infusion of prostaglandin F2 α (PGF2 α) and weaning on surface and histologic populations of ovarian follicles in early postpartum beef cows J Anim Sci 1988; 66: 3174-3184.

Vonnahme KA, Redmer DA, Borowczyk E, et al. Vascular composition, apoptosis, and expression of angiogenic factors in the corpus luteum during prostaglandin F2 α -induced regression in sheep. Society for Reproduction and Fertility 2006, 131: 1115-1126.

Winder MG, Lewis EE, Deaver DR, Smith VG, Lewis GS, Inskeep EK. Endocrine profiles associated with life span of induced corpora lutea in postpartum beef cows. J Anim Sci 1986; 62: 1353-1362.

Wood SL, Lucy MC, Smith MF, Patterson DJ. Improved synchrony of estrus and ovulation with the addition of GnRH to a melengestrol acetate-prostaglandin F2 α synchronization treatment in beef heifers. J Anim Sci 2001, 79: 2210-2216.

Wright MF, Sayre B, Inskeep EK, Flores JA. Prostaglandin F2 α regulation of the bovine corpus luteum endothelin system during the early and midluteal phase. Biology of Reproduction 2001; 65: 1710-1717

Xiao CW, Murphy BD, Sirois J, Goff AK. Down-regulation of oxytocin-induced cyclooxygenase-2 and prostaglandin F synthase expression by interferon- τ in bovine endometrial cells. Biology of Reproduction 1999; 60: 656-663