

**MECANISMOS FISIOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DA LUTEÓLISE:
REVISÃO DE LITERATURA**

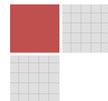
(Physiological and biochemical mechanisms Luteolysis: Review)

Alanna do Socorro Lima SILVA¹

Pedro Paulo Maia TEIXEIRA¹

Wilter Ricardo Russianno VICENTE¹

Setor de Obstetrícia e Reprodução Animal, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária. Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”. FCAV/UNESP. Jaboticabal – São Paulo – Brasil. p_paulomt@yahoo.com.br



RESUMO

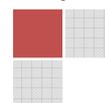
Esta revisão é sobre o fenômeno da luteólise. Luteólise é definida como a perda de função e involução subsequente da estrutura de luteal. Luteólise é caracterizado por um declínio inicial de secreção de progesterona que geralmente é designada como luteólise funcional, diferente da luteólise estrutural ou morfológico que, como sugere o nome, significa a mudança subsequente na estrutura celular, como resultado de apoptoses das células luteais. Prostaglandina F2a é a luteolisina principal nos bovinos. Porém, os mecanismos de controle responsável por iniciar luteólise é muito mais complexo. O sistema imune parece está envolvido ativamente no processo de luteólise e é possível que células luteais atuem certos tipos de células imunes. Muitos estudos estão focalizados na ação celular local do mecanismo da luteólise e seus efeitos múltiplos na células luteais e a existência de outros mecanismos para iniciação de processos de luteolítico.

Palavras-chave: Luteólise, apoptose, corpo lúteo.

ABSTRACT

This review concerns the phenomenon of luteolysis. Luteolysis is defined as the loss of function and subsequent involution of the luteal structure. Luteolysis is characterized by an initial decline of progesterone secretion that is commonly designated as functional luteolysis as distinct from structural or morphological luteolysis which, as the name suggests, signifies the subsequent change in the cellular structure, as a result of apoptosis of luteal cells. Prostaglandin F2a is the primary luteolysin in the cow. However, the control mechanisms responsible for initiating luteolysis seem more complex. The immune system seems to be actively involved in the process of luteolysis,

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça ACEG. Rua das Flores, 740 - Vila Labienópolis - CEP: 17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0**14) 3407-8000 www.revista.inf.br - www.editorafaef.com.br - www.faef.br.



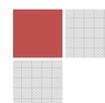
and it is possible that luteal cells actively signal certain types of immune cells. Many studies have focused on the cellular site of action of mechanisms luteolysis, and it seems likely that this action exerts multiple effects on luteal cells and there are may other mechanisms for initiation of luteolytic processes.

Keywords: Luteolysis, apoptosis, corpus luteum.

INTRODUÇÃO

A luteólise ou regressão do corpo lúteo (CL) é caracterizada pelo declínio inicial da secreção de progesterona (luteólise funcional) seguido pela mudança da estrutura celular do espaço físico que compreendia o CL (luteólise estrutural). Ou seja, pela cessação da produção de progesterona e perda dos componentes e da integridade celulares (regressão funcional e morfológica), incluindo redução do suprimento vascular, proliferação do tecido conjuntivo, aumento da desorganização celular, degeneração e fagocitose das células luteais (Miyamoto, 1996).

Em ruminantes e na grande maioria dos mamíferos a prostaglandinas (PGF2 α) é o principal agente luteolítico responsável por promover a luteólise e bloquear a síntese de progesterona (P4) pelo CL, o que determina o final da fase luteínica (Davis et al, 1988; Carambula et al, 2002). Desencadeando o fenômeno da luteólise que possibilita o surgimento de um novo ciclo reprodutivo, após o não reconhecimento pelo organismo de uma gestação. Nos bovinos a luteólise ocorre entre os dias 15 e 17 do ciclo estral. Este período é conhecido como período crítico, é durante esse período que deve ocorrer sinalização do conceito para o útero materno, a fim de que se interrompa o mecanismo luteolítico e se perpetue por toda a gestação a produção de progesterona. Estudos realizados utilizando bovinos, traçando a relação entre a concentração plasmática de P4 e



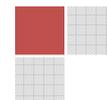
a secreção de $PGF2\alpha$ pelo endométrio no ciclo estral seguinte, foi constatado que uma baixa concentração de P4 resulta em alta secreção de $PGF2\alpha$. A luteólise é desencadeada pela ocorrência pulsos de $PGF2\alpha$ liberados pelo endométrio durante um período de 2 a 3 dias. A secreção de $PGF2\alpha$ é pulsátil, na razão de 3 a 4 pulsos por dia, tendo sido estabelecido que são necessários cerca de 5 pulsos para que ocorra luteólise completa. (Nancarrow et al., 1973; Peterson et al, 1975; Smith et al. 2000).

Em ruminantes, o processo de reconhecimento materno requer que moléculas secretadas pelo concepto interajam com o endométrio uterino, e promovam uma reprogramação da síntese de proteínas no tecido endometrial, impedindo a secreção pulsátil de $PGF2\alpha$ e a luteólise, o que resulta em uma contínua secreção de P4 pelo CL. A combinação do Interferon-t (IFNt) e com a P4 evita o desencadeamento da liberação de $PGF2\alpha$ no útero e a subsequente luteólise promovida pela ocitocina. O IFNt é uma família de moléculas constituída por fatores embrionários anti-luteolíticos em ruminantes. Embriões subdesenvolvidos não alongados suficientemente são menos capazes de bloquear a luteólise e apresentam menores chances de sobrevivência embrionária (Bertan et al, 2006).

A luteólise é um evento contínuo, e a distinção entre mudanças funcionais e estruturais faz-se necessário para entender o processo como um todo. A ocitocina (OT), o estradiol (E2) e a progesterona (P4) são os hormônios mais importantes envolvidos na regulação deste processo (Silvia et al, 1991).

O PAPEL DO ÚTERO NA REGRESSÃO DO CL

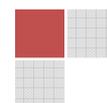
Um grande número de estudos tem confirmado que a $PGF2\alpha$ produzida no tecido endometrial é a principal luteolisina responsável por promover a luteólise (Nakamura e Sakamoto, 2001). Loeb em 1923 foi o primeiro a demonstrar a importância



do útero no controle da regressão do corpo lúteo, quando demonstrou que a histerectomia em cobaias interrompia a ciclo estral e causava a persistência do corpo lúteo (Bertan et al, 2006). Esses efeitos foram observados posteriormente em várias espécies que possuem útero bicorno. Na maioria dessas espécies foi demonstrado que a histerectomia unilateral causa a persistência do corpo lúteo do lado que foi feita a retirada do corno uterino (revisado por McCracken et al, 1999). Mapletoft e Ginther (1975) realizaram histerectomia unilateral em ovelhas e observaram que o CL presente do lado do corno uterino não removido regrediu e o mesmo não ocorreu com o CL presente do lado do corno uterino retirado. Posteriormente vários estudos baseados na histerectomia parcial e anastomose vascular sugeriram que em muitas espécies a $PGF2\alpha$ exerce um efeito local entre cada corno uterino e o seu ovário ipsolateral.

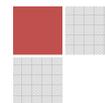
Porém a histerectomia em primatas, não tem efeito sobre o ciclo ovariano ou no período de vida do corpo lúteo. Em mulheres com ausência congênita do útero, não apresentam alteração no cíclico ovariano, mostrando que a histerectomia não influencia na função luteal em primatas (revisado por McCracken et al, 1999).

Durante o período de luteólise o endométrio emite pulsos de $PGF2\alpha$ que promovem a regressão do CL. A $PGF2\alpha$ sintetizada pelas células endometriais chega ao ovário através de um mecanismo de contracorrente entre a veia uterina e a artéria ovariana. A artéria ovariana fica enovelada à superfície da veia útero-ovariana, que transversalmente é extremamente tortuosa, essa anatomia vascular tem importância funcional, pois facilita o transporte de muitas substâncias da veia útero-ovariana para a artéria ovariana (mecanismo de contra-corrente). Isso permite que a $PGF2\alpha$ chegue diretamente no ovário, sem entrar na circulação sistêmica e passar pelos pulmões, onde em ruminantes aproximadamente 95% da $PGF2\alpha$ produzida e metabolizada a componentes inativos como a 15-ceto-13, 14-diidroprostaglandina F2alpha, por uma



única passagem pelos pulmões (Niswender et al. 2000). Segundo Tsai e Wiltbank (1998), um pulso inicial de prostaglandina, mesmo sendo de baixa magnitude, pode iniciar os mecanismos, para que as grandes células luteínicas produzam $\text{PGF2}\alpha$, ou seja, uma pequena quantidade de $\text{PGF2}\alpha$ uterina é capaz de iniciar a regressão luteal. Ao alcançar o CL, o efeito luteolítico da $\text{PGF2}\alpha$ resultará na associação com os receptores presentes na membrana plasmática das grandes células luteais (GCL), iniciando a cascata de rotas intracelulares que resultam na luteólise e conseqüentemente levando a inibição da síntese de progesterona (Anderson et al. 2001).

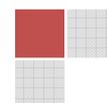
Porém o transporte de PGs pelo protoplasma da membrana é pouco entendido. Foram propostos vários mecanismos como difusão simples, transporte passivo, transporte ativo, transferência de contra-corrente, como também transporte mediado (McCracken et al, 1999; Schuster, 2002). Para isto, foi mostrado que embora cruzem a membrana da célula por difusão simples, a taxa de fluxo calculada seria muito baixa para manter funções biológicas (Nelson e Cox, 2000). Recentemente, proteína transportadora de prostaglandina (PGT) também conhecido como SLCO2A1 foi identificada em rato e humano (Schuster, 2002). Foi proposto que PGT medeie os fluxos de PGs sintetizada para efetuar as ações biológicas nos receptores de superfície da célula, como também a influência de PGs do ambiente de extracelular para o inativação celular. Em fêmeas bovinas, recentemente foi identificada a existência da proteína transportadora de $\text{PGF2}\alpha$ (bPGT) que atua mediando o transporte deste hormônio pelas vias vasculares do endométrio para o ovário. O RNAm para a PGT foi expresso no endométrio, miométrio, plexo útero-ovário (PUO) e no corpo lúteo durante o ciclo estral (Banu et al, 2003; Arosh et al, 2004). No endométrio o grau de expressão do RNAm para a PGT foi baixo dos dias 1 a 9, moderado dos dias 10 a 15 e 19 a 21, e máximo entre os dias 16 e 18 do ciclo estral (Banu et al, 2003).



PAPEL DA OCITOCINA, DO ESTRADIOL E DA PROGESTERONA

Especialmente em ruminantes, a ocitocina constitui um dos hormônios que determinam a luteólise (McCracken et al., 1999). Tem sido proposto que o estradiol dos folículos pré ovulatórios engatilham a liberação de ocitocina na hipófise no final da fase luteínica, que estimula uma pequena quantidade de PGF2 α uterina. Um mecanismo de feedback positivo estimula a secreção pulsátil de PGF2 α implicando na liberação adicional de ocitocina luteal (via fosfolipase c – FLC e proteína quinase C - PKC) e PGF2 α proveniente do CL e do útero. É proposto que a liberação de PGF2 α luteal amplifica o sinal luteolítico de uma maneira autócrina ou parácrina. Adicionalmente, a ocitocina liberada pela ação da PGF2 α adere aos receptores causando um aumento da atividade da PKC (Niswender et al., 2000).

Nesse momento, próximo ao final da fase luteal, ocorre a inibição dos receptores de P4 na hipófise e endométrio permitindo a ação do E2, a luteólise tem início como resultado da elevação e ativação de receptores de estradiol, que induzem um aumento no número de receptores de ocitocina no endométrio, deflagrando o mecanismo de feedback descrito acima, com estímulo a secreção de pequenas quantidade de PGF2 α , as quais ainda não são suficientes para causar luteólise, mas induzem a secreção da OT estocada no CL (McCracken et al., 1999). Com a liberação suplementar de OT será amplificada a produção endometrial de PGF2 α , mecanismo de retroalimentações positivas entre OT e PGF2 α , que resulta na secreção de pulsos de PGF2 α de alta amplitude, causando à regressão do CL. A responsividade à OT pelo endométrio parece determinar quando a luteólise irá ocorrer, sendo esse fenômeno



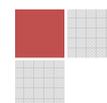
regulado pela P4 e pelo E2 (Silvia et al., 1991). Na espécie bovina as grandes células luteais (GCL) contêm grandes quantidades de vesículas transportadoras de grânulos de ocitocina durante a fase intermediária do ciclo estral.

Segundo Silvia et al. (1991), a progesterona promove o acúmulo de ácido araquidônico (AA) e ciclooxigenase (COX) nas células endometriais, elementos essenciais à síntese de $\text{PGF}2\alpha$, porém a P4 exerce efeito supressivo à secreção de $\text{PGF}2\alpha$ até a segunda metade do ciclo estral, devido à ação inibitória da P4 na expressão do gene dos receptores de ocitocinas (OTR) (Mann et al, 1998). Com a exposição continua a P4, há uma redução nas concentrações dos receptores de P4 (PR), o bloqueio da P4 nos OTR se reduz e o endométrio passa a responder à OT secretando $\text{PGF}2\alpha$ (McCracken et al., 1999; Lafrance e Goff, 1988)

É possível que o estradiol estimule a síntese e/ou a atividade de moléculas envolvidas na cascata geradora de $\text{PGF}2\alpha$, como enzimas e receptores para outros ligantes. Dessa forma, torna-se relevante à necessidade de ampliar os conhecimentos dos mecanismos pelos quais o estradiol promove a síntese de $\text{PGF}2\alpha$ e a luteólise.

A importância do E2 na regulação da luteólise foi considerada quando se observou que a remoção dos folículos ovarianos resultou em maior duração do ciclo estral e que a administração do E2 na metade da fase luteal eleva as concentrações plasmáticas de PGFM, dando início à luteólise, possivelmente pela elevação das concentrações de OTR endometriais. Esse efeito do E2 é dependente da P4, pois é observado somente após o endométrio ter sido previamente exposto à P4 (revisado por Sá Filho e Vasconcelos, 2008).

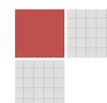
Outro fator determinante na regulação dos OTR pelo E2 é a concentração circulante desse esteróide. Após a metade da fase luteal, as concentrações dos receptores endometriais de E2 (ER) aumentam, possivelmente devido a um estímulo do próprio



E2, conseqüentemente as aumentando concentrações de OTR (Xiao e Goff, 1999). Já nos momentos que antecedem a ovulação, altos níveis de E2 secretados pelo folículo ovulatório resultam no decréscimo das concentrações dos OTR, produzindo uma situação de ausência de resposta do endométrio à OT nos primeiros dias do ciclo estral (Mann et al, 1998). Segundo Sá Filho e Vasconcelos (2008) a regulação dos OTR pode ocorrer de três formas diferentes no decorrer do ciclo estral, onde na fase inicial, quando a P4 ainda é baixa, os OTR encontram-se em baixas concentrações devido à inibição causada pelos altos níveis de E2 pré-ovulatório, na metade da fase luteal, quando a inibição do E2 pré-ovulatório possivelmente já terminou, a P4 encontra-se nos níveis mais elevados e inibe a expressão dos OTR endometriais e no final da fase luteal, os PR são inibidos e o folículo dominante secreta E2 em concentrações intermediárias, propiciando a expressão dos OTR no endométrio e permitindo o estímulo da OT à secreção de PGF2 α .

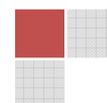
PROSTAGLANDINA

PGF2 α As prostaglandinas são mediadores locais produzidos por vários tecidos que desempenham um importante papel em processos biológicos e patológicos. Vários estudos tem mostrado *in vivo* e *in vitro* o papel da PGF2 α nos mecanismos que conduzem à regressão do CL atuando: diminuição da síntese de P4; regulação dos receptores para hormônios luteotrópicos; inibição da captação celular de colesterol; inibição de transporte de colesterol pela célula e/ou pela membrana mitocondrial; inibição da expressão das atividades das enzimas de esteroidogênicas, exigida para



biogênese de P4 e aumento concentrações de íons livres de cálcio (Ca^{2+}) (Waite et al. 2005).

A síntese de $PGF_{2\alpha}$ no endométrio de fêmeas bovinas resulta de uma complexa cascata de eventos intracelulares que ocorrem de maneira altamente coordenada, que envolve a ativação sequencial de várias proteínas. Os substratos para a produção de prostaglandinas são os fosfolípidos araquidônicos, como a plasmênicoína, fosfatidilcolina e alquilacil glicerolfosforilcolina. O modelo celular da biossíntese de $PGF_{2\alpha}$ a partir do ácido araquidônico (AA) nas células endometriais bovinas foi revisado por Membrive (2004), nesse modelo, células epiteliais endometriais a OT se liga ao seu receptor (OTR) e este associa-se à proteína G ativando a fosfolipase C (PLC). A PLC ao ser ativada cliva o fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) em inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ se liga a receptores específicos no retículo endoplasmático, promovendo a liberação de cálcio do interior do retículo endoplasmático para o citosol. O DAG ativa uma serina/treonina da proteína quinase C (PKC), também dependente de cálcio para sua ativação. A PKC ativada, fosforila a fosfolipase A₂ (PLA₂). O aumento do cálcio no citosol induzido pelo IP₃ age estimulando a atividade da PLA₂, de fato, dependente de cálcio. A PLA₂ é uma enzima de 85kDa que cliva preferencialmente na posição sn-2 da fosfatidilcolina liberando AA. A seguir, o AA livre é convertido a prostaglandina H₂ (PGH₂) pela enzima prostaglandina endoperoxidase H sintase (PGHS) ou ciclooxigenase 2 (COX-2). Essa conversão geralmente é considerada uma etapa limitante na produção de prostaglandinas. Há duas isoformas de ciclooxigenase (COX) que catalizam a conversão do AA para PGH₂: a COX-1 e a COX-2. A COX-1 é expressa constitutivamente, enquanto a COX-2 é expressa em vários tecidos do organismo. É de amplo conhecimento que a COX-2 é a enzima responsável pela conversão do AA a PGH₂ no



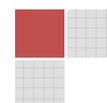
endométrio. A PGH2 é convertida à PGF2 α pela ação da PGF sintase (PGFS). A PGF2 α assim como as outras prostaglandinas não são armazenadas nas células, e sim liberadas imediatamente após sua síntese.

A ação da PGF2 α que conduzem a luteólise consiste na inibição da esteroidogênese e indução a apoptose, mediante ao desencadeamento da cascata sinalização que envolve hormônios com o prolactina, citocininas como o Fator de necrose tumoral alfa de Tumoral (TNF α), gama de Interferón (IFN- γ) e a Fas ligante (FasL), espécies reativas de oxigênio (ROS), endotelina-1 (ET-1) e a proteína 70 (HSP70) de choque, entre outro (Oliveira et al.,2007).

Em resumo, a PGF2 α causa diminuição do fluxo sanguíneo ao ovário e também a queda na produção de progesterona. Parece que o processo de luteólise pode ser primeiramente iniciado pela interação da PGF2 α com receptores específicos localizados na membrana plasmática das grandes células (via proteína kinase C/segundo mensageiro que diminuirá a esteroidogênese). Adicionalmente, as ações combinadas da PGF2 α , a liberação de ocitocina local bem como a ET-1 podem levar a vasoconstrição, isquemia, hipóxia, quimiotaxia de células imunológicas e a seguir, a redução dos níveis de progesterona. Esta hipóxia e isquemia levariam não somente a diminuição da secreção de progesterona, mas também a apoptose das células não luteais, primeiramente em células endoteliais, depois parênquimas e por último nos fibroblastos (Pate e Keyes, 2001).

MECANISMOS LUTEOLÍTICO

Porém a influência direta de PGF2 α na estreroidogênese CL ainda é controversa e depende muito da metodologia utilizados nos experimentos. Para Okuda et al. (1998) e Korzekwa et al. 2004), observaram que estimula, Pate & Condon (1989)

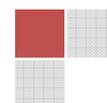


que inibi e Skarzynski & Okuda (1999) não encontram efeito direto na secreção de P4 do CL e a esteroidogênese. Existem evidências da participação do sistema imune na luteólise. Pate & Keyes (2001) sugeriram que a ação luteolítica da $PGF2\alpha$ e auxiliada por fatores imunológicos e seus produtos e que no momento da regressão estrutural do CL as células endoteliais apresentam receptores para a $PGF2\alpha$, e quando estimulada pela $PGF2\alpha$ promovem o recrutamento e a migração de monócitos para o corpo lúteo. No CL do bovino por volta do 12 e 18 dias do ciclo estral há a produção de proteína quimioatratadora de monócitos (MCP-1) que é uma proteína que estimula a proliferação e ativação das células imunes (Townson et al. 2002; Skarzynski et al. 2005).

Penny (2000) já tinha observado que há um aumento no número de células imunes durante o processo de luteólise. As células fontes de MCP-1 são as endoteliais, que estão em abundância no corpo lúteo tardio. Esta proteína está associada com o aumento da infiltração de macrófagos nas células luteais indicando que a MCP-1 pode atuar como mediador durante a luteólise. A migração e maturação dos macrófagos são acompanhadas pela ativação do fator de necrose tumoral ($TNF\alpha$), este ligado a seu receptor específico presente na grande maioria das células que constituem o CL desencadeia a apoptose dessas células.

As células imunológicas (macrófagos e linfócitos T) produzem citocinas como o interferon gama ($IFN-\gamma$), fator de necrose tumoral ($TNF-\alpha$) e interleucina- β ($IL\beta-1$) que podem modificar a síntese de progesterona e prostaglandinas pelas células luteais. Podem também apresentar efeitos citotóxicos diretos, onde as células luteais mortas são fagocitadas pelos macrófagos (Miyamoto, 1996; Pate, 1996).

O $TNF-\alpha$ e seus receptores presentes no corpo lúteo bovino com maiores expressões na luteólise são um potente estimulador das prostaglandinas luteais e da endotelina-1, em uma ação luteotrófica na fase luteal inicial (Sakumoto e Okuda, 2004;



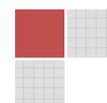
ACOSTA et al., 2007). Okano et al. (2006), conclui em seu trabalho que o TNF- α tem um importante papel na função do corpo lúteo de muitas espécies mamíferos, através da indução de apoptose por fragmentação do DNA das células luteais durante o ciclo estral.

Também, fatores secretados pelas células presentes no CL (endoteliais, esteroidogênicas, macrófagos) como o complexo de histocompatibilidade maior (MHC), pode servir como quimiostáticos para as células linfocíticas (Webb et al., 2002).

Além disso, óxido nítrico (NO) e leucotrienos (LT) são também foram citados como mediadores de PGF2 α durante luteólise em bovinos (Blair et al. 1997; Jaroszewski e Hänsel 2000; Skarzynski et al. 2003).

O NO na espécie bovina é um fator luteolítico que tem um papel crucial na regulação do ciclo estral na luteólise estrutural, por induzir apoptose das células luteais (Skarzynski et al., 2005; Korzekwa et al., 2006). Para estimular a secreção de prostaglandinas pelo endométrio bovino o TNF- α atua, via NO, além de ter um efeito fundamental na produção de prostaglandinas e NO no oviduto (Deptula et al., 2001; Gérard et al., 2004; Hattori e Tabata, 2006). Por modularem a expressão dos genes da família bcl-2 e por estimularem a expressão e atividade da caspase-3, determinantes do processo de apoptose, o TNF- α e o NO induzem a morte celular apoptótica no corpo lúteo (Skarzynski et al., 2005; Okano et al., 2006), além de se associarem a outros fatores luteolíticos, como o interferon- γ e a proteína Fas L (Sakumoto e Okuda, 2004; Orsi et al., 2007).

Segundo Oliveira et al. (2007), o TNF α pode amplificar o sinal de morte celular induzida por IFN γ em células bovinas. O interferón gama (IFN γ) induz a morte das células luteais bovinas, fosforilando sinal tradutor e ativador da transcrição (STAT-1), se transloca ao núcleo, de onde se une aos promotores de genes e reposta a

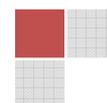


interferón. Produzindo um fator de regulação a transcrição interferón (IRF-1), devido a sinalização por citocinas que utilizam a via STAT-1 ou NF κ B. IRF-1 tem sido associado com ativação de genes reguladores de apoptose.

Recentes estudos têm demonstrado que as células endoteliais e seus produtos, como a endotelina-1 (ET-1), são requeridos para a manifestação dos efeitos luteolíticos da PGF2 α (Milvae, 2000; Pate e Keyes, 2001). Endothelin 1 parece fazer um papel crítico na regulação da função do corpo lúteo dos ovinos e bovinos. Milvae (2000), propõe um modelo esboçando as interações principais entre PGF2 α , células endotelial luteal (CEL) e pequenas células luteais (PCL) e grandes células luteais (GCL) em bovino e ovino. Durante luteólise espontânea (endógena) ou induzida (exógena), PGF2 α liga a CEL, PCL e GCL. PGF2 α ativa em CEL o gene ET-1, produzindo o aumento da biogênese e secreção de ET-1. ET-1 liga receptores de endotelina específicos do subtipo A (ETA) localizada em PCL e GCL, aumenta síntese de PGF2 α . A PGF2 α produzida pode agir de modo parácrino aumentando a síntese adicional de ET-1 liberada pela CEL. Estas ações de PGF2 α e ET-1 provavelmente resulta em diminuição do fluxo de sangue de luteal, e em conjunto com outros numerosos moduladores luteal produzem a luteólise funcional e estrutural (Milvae, 2000). A ET-1 atua como um vasoconstritor, inibe a atividade esteroidogênica, reduz o afluxo sanguíneo durante a luteólise inicial pela constrição arteriolar, leva à hipóxia, e, por conseguinte a apoptose das células (Milvae, 2000; Pate e Keyes, 2001).

MECANISMO LUTEOLÍTICO ENDOMETRIAL

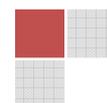
Sá Filho & Vasconcelos (2008) descreve a regulação hormonal do mecanismo luteolítico endometrial e os eventos endócrinos no momento da luteólise. No início do ciclo estral as altas concentrações de E2 pré-ovulatório secretado pelo folículo



dominante causam inibição dos receptor ER endometriais, levando à redução nas concentrações dos OTR endometriais. Na metade do ciclo estral a P4 secretada pelo CL se liga aos PR endometriais, inibindo a expressão dos ER e OTR endometriais. A inibição dos ER também contribui para redução nas concentrações dos OTR endometriais. Ao mesmo tempo, a P4 atua na cascata do AA, propiciando o acúmulo de PGF2 α . Por volta da segunda metade do ciclo estral a exposição contínua à P4 culmina com inibição da expressão dos PR, acabando assim com o bloqueio à expressão dos ER e OTR. Assim, inicia-se a expressão dos ER, que ao se ligarem ao E2 secretado pelo folículo dominante potencializam a expressão dos OTR endometriais. A ação da P4 sobre a síntese e acúmulo de PGF2 α ainda se mantém. No momento da luteólise o centro gerador de pulsos de OT localizado na neuro-hipófise secreta pulsos de baixa amplitude e alta frequência de OT, a qual se liga aos OTR endometriais, estimulando a secreção de PGF2 α . A PGF2 α secretada pelo endométrio atinge o corpo lúteo, levando a liberação de grande concentração de OT luteal. A OT luteal se liga aos OTR endometriais, estimulando maior secreção de PGF2 α , estabelecendo-se um ciclo de retroalimentações positivas entre OT luteal e PGF2 α e subsequente luteólise.

MECANISMO LUTEOLÍTICO VASOACTIVO

Miyamoto & Shirasuna (2009), propuseram a cascata luteolítica com foco principal em moléculas vasoativa na vaca. PGF2 endógeno (do útero) ou exógeno entra na artéria ovariana é transportado ao CL. PGF2 α ativa eNOS e apelin na área periférica do CL. Então o fluxo de sangue luteal periférico é aumentado intensamente como resultado da vasodilatação induzida por NO. Depois do começo da luteólise, PGF2 α endometrial e luteal interagem com OT para aumentar regressão de luteal. No CL, o aumento do fluxo de sangue de luteal, PGF2 α estimula diretamente a produção de ET-1

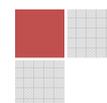


e angiotensina II (Ang II) das células endoteliais. Durante a luteólise são mantidas as células de adesão molecular (CAMs) para transportar os sinais luteolíticos entre as células. São mantidas moléculas de vasoactive a concentrações altas dentro do CL regular vasos sanguíneos de luteal e potencializar o vasoconstrição severa e crônica que corta a provisão de sangue depois do começo de luteólise funcional. A diminuição subsequente de CAMs nesta fase promove apoptoses de célula.

FATORES INFLUENCIAM A REGRESSÃO DO CORPO LÚTEO

Alguns fatores influenciam a regressão do corpo lúteo como a maturação inadequada do folículo pré-ovulatório no momento da onda de LH é considerada um fator de desenvolvimento de corpo lúteo anormal. Os folículos destinados a formar corpo lúteo inadequados não atingiriam seu completo desenvolvimento em receptores gonadotróficos, ou a habilidade máxima de sintetizar estradiol e a duração da estimulação do folículo, antes do pico de LH, poderia ser crítica. A regressão pode ocorrer como consequência do rápido desenvolvimento folicular e da ovulação, antes que as células da granulosa tenham adquirido a maturidade necessária para uma ótima luteinização em resposta ao LH, isso explicaria os casos em que apenas alguns CL estariam envolvidos (Stubbings et al., (1986).

Uma elevada concentração de estradiol no início do ciclo poderia ser explicado por uma falha na regulação da progesterona sobre os receptores de estradiol, levando a elevação da concentração desses receptores, e consequente aumento da estimulação estrogênica no número de receptores de ocitocina, o que causaria uma luteólise prematura (Beard e Hunter, 1994). Os receptores de ocitocina endometrial estão relacionados com a função lúteal normal. Na luteólise do ciclo normal e no mecanismo



de regressão prematura do corpo lúteo existe uma recíproca interação entre ocitocina lútea e a PGF2 α endometrial (Silvia et al., 1993).

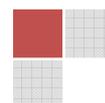
Existem evidências de que a regressão prematura em cabras superovuladas aparece no início do pulso da secreção de PGF2 α (Battye et al., 1988). Durante a luteólise normal, o estradiol dos folículos presentes nos ovários após a fase lútea representa um papel fundamental no estabelecimento do padrão luteolítico de secreção de PGF2 α (McCracken et al., 1984; Silvia et al., 1993). Quando a superovulação é induzida com eCG em cabras, as concentrações de estradiol permanecem elevadas durante o início da fase lútea, atingindo o pico 4 dias após o início do estro. Esse estradiol continua recrutando e estimulando o aparecimento de folículo durante o início da fase lútea, provavelmente devido a longa meia vida do eCG na circulação (Armstrong et al., 1983). Assim a regressão prematura do corpo lúteo em cabras superovuladas é resultado da ativação luteolítica e liberação de PGF2 α devido a altas concentrações de estradiol (Silvia et al., 1993).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de luteólise apresenta interações de variados tipos celulares que culminam em complexos mecanismos de regressão celular. Entretanto, diversos mecanismos fisiológicos e interações celulares ainda precisam ser conhecidos. O entendimento destes mecanismos pode permitir a melhoria dos métodos de regulação do ciclo estral, bem como desenvolver metodologias para aumentar a fertilidade e a produtividade.

REFERÊNCIAS

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça ACEG. Rua das Flores, 740 - Vila Labienópolis - CEP: 17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0**14) 3407-8000 www.revista.inf.br - www.editorafaef.com.br - www.faeef.br.



ACOSTA T, J.; YOSHIOKA, S.; KOMIYAMA, J.; LEE, S.H.; GRAZUL-BILSKA, A.T.; SKARZYNSKI, D.J.; OKUDA, K. Effects of storage and passage of bovine luteal endothelial cells on endothelin-1 and prostaglandin F2 α production. **Journal of Reproduction and Development**, Tokyo, v. 53, n. 3, p. 473-480, Mar. 2007.

ANDERSON, L.E.; WU, Y.L.; TSAI, S.J.; WILTBANK, M.C. Prostaglandin F2 α receptor in the corpus luteum: recent information on the gene, messenger ribonucleic acid, and protein. **Biology Reproduction**. 64: 1041-1047. 2001.

ARMSTRONG, D.T.; EVANS, G. Factors influencing success of embryo transfer in sheep and goats. **Theriogenology**. 19: 33-42. 1983.

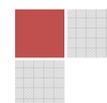
AROSH, J.A.; BANU, S.K.; CHAPDELAIN, P.; MADORE, E, SIROIS, J.; FORTIER, M.A. Prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling in corpus luteum: a basis for autoregulation of luteal function. **Endocrinology**; 145: 2551–2560. 2004.

BANU, S.K.; AROSH, J.A.; CHAPDELAIN, P.; FORTIER, M.A. Molecular cloning and spatio-temporal expression of the prostaglandin transporter: a basis for the action of prostaglandins in the bovine reproductive system. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. USA; 100:11747–11752. 2003.

BEARD, A.P.; HUNTER, M.G. Effects of exogenous oxytocin and progesterone on GnRH-induced short luteal phases in anoestrus ewes. **Journal of Reproduction and Fertility**. 106: 55-61. 1996.

BERTAN, C.M.; BINELLI, M.; MADUREIRA, E.H.; TRALDI, A.S. Mecanismos endócrinos e moleculares envolvidos na formação do corpo lúteo e na luteólise - revisão de literatura. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**., 43: 824-840. 2006.

BERTOLINI, M.; BEAM, S.W.; SHIM, H.; BERTONLINI, L.R.; MOYER, A.L.; FAMULA, T.R.; ANDERSON, G.B. Growth, development and gene expression by in



vivo and in vitro-produced day 7 and 16 bovine embryos. **Molecular Reproduction and Development**. v. 63. p. 318-328. 2002.

BLAIR, R.M.; SAATMA, NR, LIOU SS, FORTUNE JE, HANSELW. Roles of leukotrienes in bovine corpus luteum regression: an in vivo microdialysis study. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**. V.216 p.72-80. 1997.

CARAMBULA, S.F; MAITIKAINEM, T.; AITIKAINNEM, T. Caspase-3 is a pivotal mediator of apoptosis during regression of ovarian corpus luteum. **Endocrinology**, 143: 1495-1501. 2002.

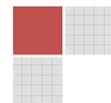
DAVIS, S.R.; COLLIER, R.J.; MCNAMARA, J.P. Effects of thyroxine and growth hormone treatment of dairy cows on milk yield, cardiac output and mammary blood flow. **Journal of Animal Science**. v.66 p.70-79. 1988.

DEPTULA, K. M.; BAH, M. M.; OKUDA, K. Tumor necrosis factor- α regulates prostaglandin F 2α and E 2 secretion from bovine oviduct: possible role of nitric oxid. **Biotechnology Agronomy Society and Environment, Gembloux**. v.5 p.48. 2001.

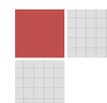
GÉRARD, N.; CAILLAUD, M.; MARTORIATI, A.; GOUDET, G.; LALMANACH, A.C. Interleukin-1 system and female reproduction. **Journal of Endocrinology, Bristol**. V.180 p.203-212. 2004.

HATTORI, M. A.; TABATA, S. 2006. Nitric oxide and ovarian function. **Animal Science Journal**, Tokyo. 77: 275-284.

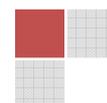
JAROSZEWSKI, J.J.; HANSEL, W. Intraluteal administration of a nitric oxide synthase blocker stimulates progesterone and oxytocin secretion and prolongs the life span of the bovine corpus luteum. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**. v.224 p.50-5. 2000.



- KORZEKWA, A.; JAROSZEWSKI, J.J.; BOGACKI, M.; DEPTULA, K.M.; MASLANKA, T.S.; ACOSTA, T.J.; OKUDA, K.; SKARZYNSKI, D.J. Effects of prostaglandin F2a and nitric oxide on the secretory function of the bovine luteal cells. **Journal of Reproduction and Development**. V.50 p.411–417. 2004.
- KORZEKWA AJ, OKUDA K, WOCLAWEK-POTOCKA I, MURAKAMI S, SKARZYNSKI DJ. Nitric oxide induces apoptosis in bovine luteal cells. **Journal of Reproduction and Development**. v.52 p.353–361. 2006.
- LAFRANCE, M.; GOFF, A.K. Effects of progesterone and oestradiol-17 β of oxytocin induce release of prostaglandin F-2 in heifers. **Journal of Reproduction and Fertility**. v.82 p.429–36. 1988.
- MANN, G.E.; LAMMING, G.E.; PAYNE, J.H. The role of early luteal phase progesterone in the control of the timing of the luteolytic signal in the cow. **Journal of Reproduction and Fertility**. v.113 p.47–51. 1998.
- MCCRACKEN, J.A.; CUSTER, E.E.; LAMSA, J.C. Luteolysis: a neuroendocrinemediated event. **Physiological Reviews**. v.79 p.263–323. 1999.
- MEMBRIVE, C.M.B. **Mecanismos endócrinos e moleculares pelos quais o estradiol estimula a síntese de prostaglandina F2alfa no endométrio de fêmeas bovinas**. 2004. Tese (Doutorado em Reprodução Animal) - Universidade de São Paulo.
- MILVAE, R.A. Inter-relationships between endothelin and prostaglandin F2a in corpus luteum function. **Reviews of Reproduction**. 5: 1–5. 2000.
- MIYAMOTO, A.; SHIRASUNA, K. Luteolysis in the cow: a novel concept of vasoactive molecules. **Animal Reproduction**. v.6 p.47-59. 2009.
- MIYAMOTO, A. Intraluteal mechanisms involved in prostaglandin F2a induced luteolysis in Ewe. **Journal of Reproduction and Development**. v.49 p.61-63. 1996.



- NAKAMURA T, SAKAMOTO K. Reactive oxygen species up-regulates cyclooxygenase-2, p53, and Bax mRNA expression in bovine luteal cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v.284 p.203-210. 2001.
- NANCARROW, C.D.; BUCKMASTER, J.; CHAMELEY, W. Hormonal changes around oestrus in the cow. **Journal of Reproduction and Fertility**. v.32 p.320-321. 1973.
- NELSON DL, COX MM. Biological membranes and transport. In: Nelson DL, Cox MM (eds.), **Lehninger Principles of Biochemistry**. 389–436. 2000.
- NISWENDER, G.D.; JUENGEL, J.L.; SILVA, P.J.; ROLLYSON, M.K.; MCINTUSH, E.W. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. **Physiological Reviews**. v.80 p.1–29. 2000.
- OKANO, A.; KISHI, H.; TAKAHASHI, H.; TAKAHASHI, M. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis in cultured porcine luteal cells. **Journal of Reproduction and Development**, Tokyo, v.52 p.301-306. 2006.
- OKUDA, K.; UENOYAMA, Y.; LEE, K.W.; SAKUMOTO, R.; SKARZYNSKI, D.J. Progesterone stimulation by prostaglandin F2a involves the protein kinase C pathway in cultured bovine luteal cells. **Journal of Reproduction and Development**. v.44 p.79–84. 1998.
- OLIVERA, M.; TARAZONA, A.M.; RUÍZ, T.C.; GIRALDO, C.E. Vías implicadas en la luteólisis bovina. **Revista Colombiana Ciencias Pecuária**; 20:387-393. 2007.
- ORSI, N.M.; EKBOTE, U.V.; WALKER, J.J.; GOPICHANDRAN, N.. Uterine and serum cytokine arrays in the mouse during estrus. **Animal Reproduction Science**. v.100 p.301-310. 2007.
- PATE, J.L. Intercellular communication in the bovine corpus luteum. **Theriogenology**. v.45 p.1381–1397. 1996



PATE, J.L.; CONDON, W.A. Regulation of steroidogenesis and cholesterol synthesis by prostaglandin F-2 alpha and lipoproteins in bovine luteal cells. **Journal of Reproduction and Fertility**. v.87 p.439-446. 1989.

PATE, J.L.; KEYES, L.P. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes. **Reproduction**. v.122 p.665-676. 2001.

PENNY, L.A. Monocyte chemoattractant protein 1 in luteolysis. **Reviews of Reproduction**.v.5 p.63-66. 2000.

PETERSON, AJ; FAIRCLOUGH, RJ; PAYNE, E. Hormonal changes around bovine luteolysis. **Prostaglandin**. v.10 p.675-685. 1975.

SÁ FILHO, O.; VASCONCELOS, J. Regressão prematura do corpo lúteo em bovinos. **Revista Veterinária e Zootecnia**. 15: 220-233. 2008.

SAKUMOTO R, OKUDA K. Possible roles of tumor necrosis factor- α in ovarian function. **Journal of Reproduction and Development**. v.50 p.39-46. 2004.

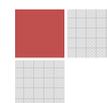
SAKUMOTO, R.; OKUDA, K. Possible actions of tumor necrosis factor- α in ovarian function. **Journal of Reproduction and Development**. v.50 p.39-46. 2004.

SCHUSTER, V.L. Prostaglandin transport. **Prostaglandins Other Lipid Mediat**. v.68-69 p.633-647. 2002.

SILVIA, W.J.; RAW, R.E.. Regulation of pulsatile secretion of prostaglandin F₂ from the ovine uterus by ovarian steroids. **Journal Reproduction Fertility**. v.98 p.341-347. 1993.

SILVIA, W.J.; LEWIS, G.S.; MCCRACKER, J.A.; THATCHER, W.W.; WILSON JR., L. Hormonal regulation of uterine secretion of PGF₂ α during luteolysis in ruminants. **Biology of reproduction**. v.45 p.655-663. 1991.

SKARZYNSKI DJ, JAROSZEWSKI JJ, BAH MM, DEPTULA KM, BARSZCZEWSKA B, GAWRONSKA B. Administration of a nitric oxide synthase



inhibitor counteracts prostaglandin F2a induced luteolysis in cattle. **Biology Reproduction**. v.68 p.1674–1681. 2003.

SKARZYNSKI, D.J.; JAROSZEWSKI, J.J.; OKUDA, K.: Role of tumor necrosis factor- α and nitric oxide in luteolysis in cattle. **Domestic Animal Endocrinology**. V.29 p.340–346. 2005.

SKARZYNSKI, D.J.; JAROSZEWSKI, J.J.; OKUDA, K. Role of tumor necrosis factor- α and nitric oxide in luteolysis in cattle. **Domestic Animal Reproduction**. v.29 p.340-346. 2005.

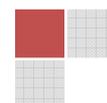
SKARZYNSKI, D.J.; OKUDA, K. Sensitivity of bovine corpora lutea to prostaglandin F2a is dependent on progesterone, oxytocin and prostaglandins. **Biology Reproduction**. v.60 p.1292–1298. 1999.

SMITH, W.L.; DEWITT, D.L.; GARAVITO, R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. **Annual Review of Biochemistry**. v.69 p.145–182. 2000.

STUBBINGS, RB.; WALTON, J.S. Relationship between plasma progesterone concentration and pregnancy rates in cattle receiving either fresh or frozen embryos. **Theriogenology**. v.26 p.145-155. 1986.

TOWNSON, D.H.; TSANG, P.C.W.; BUTLER, W.R. Relationship of fertility to ovarian follicular waves before breeding in dairy cows. **Journal Animal Science**. v.80 p.1053–1058. 2002.

TSAI, S.J.; WILTBANK, M.C. Prostaglandin F2a regulates distinct physiological changes in early and mid-cycle bovine corpora lutea. **Biology Reproduction**. v.58, p.346–352. 1998.



WAITE, A.L.; HOLTAN, D.W.; STORMSHAK, F. Changes in bovine luteal progesterone metabolism in response to exogenous prostaglandin F2a. **Domestic Animal Endocrinology**. v.28 p.162–171. 2005.

WEBB R, WOAD DG, ARMSTRONG DG. Corpus luteum (CL) function: local control mechanisms. **Domestic Animal Endocrinology**. v.5339 p.1-9. 2002.

XIAO, C, GOFF, AK. Hormonal regulation of estrogen and progesterone receptors in cultured bovine endometrial cells. **Journal Reproduction Fertility**. v.115 p.101-109. 1999.

