

## Controle local e endócrino do desenvolvimento e da regressão do corpo lúteo bovino

*Endocrine and local control of growth and regression of bovine corpus luteum*

Ines Cristina Giometti<sup>1</sup>, Anthony César de Souza Castilho<sup>2</sup>, Ocilon Gomes de Sá Filho<sup>3</sup>, Paula de Carvalho Papa<sup>4</sup>, José Buratini Jr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina Veterinária da UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências da UNESP, Botucatu, SP, Brasil

<sup>3</sup>Departamento de Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, Botucatu, SP, Brasil

<sup>4</sup>Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, São Paulo, SP, Brasil

Correspondência: inesgiometti@yahoo.com.br

### Resumo

O corpo lúteo é uma glândula endócrina, ovariana e transitória, formada a partir do folículo ovulado, cujo principal produto secretado é a progesterona, essencial para o estabelecimento e a manutenção da prenhez e para a ciclicidade ovariana. Dessa forma, o conhecimento aprofundado da fisiologia luteínica, além de seu valor intrínseco como conhecimento básico, pode também contribuir para a reprodução animal em seu aspecto aplicado. Este artigo revisa os principais mecanismos reguladores do desenvolvimento e da regressão do corpo lúteo, incluindo agentes endócrinos e reguladores locais como fatores de crescimento, peptídeos vasoativos, esteróides e prostaglandinas.

**Palavras-chave:** corpo lúteo, hormônios, fatores de crescimento, prostaglandina.

### Abstract

*The corpus luteum is a transitory, endocrine ovarian gland, formed following ovulation, which secretes progesterone, an essential hormone for pregnancy establishment and maintenance as well as ovarian cyclicity. Therefore, a more complete understanding of the luteal physiology, apart from its intrinsic value as basic knowledge, may also contribute within the applied aspect of animal reproduction. This article reviews the principal mechanisms that regulate luteal development and regression, including endocrine agents and local regulators such as growth factors, vasoactive peptides, steroids and prostaglandins.*

**Keywords:** corpus luteum, hormones, growth factors, prostaglandin.

### Introdução

O corpo lúteo participa da maioria dos processos reprodutivos. Ele é um órgão endócrino transitório formado após a ruptura do folículo ovulatório, e sua função primária é a produção de progesterona, a qual prepara o endométrio para implantação e manutenção da gestação inicial. Se a prenhez não ocorrer, o corpo lúteo regride para permitir o início de um novo ciclo estral (Sakamoto *et al.*, 1995; Milvae *et al.*, 1996).

O corpo lúteo maduro é composto por uma população de células heterogêneas. As principais células secretoras do corpo lúteo são as luteínicas esteroidogênicas grandes (25µm) e pequenas (10-20 µm), mas o corpo lúteo contém também células endoteliais, fibroblastos, células de músculo liso e células do sistema imune (O'Shea *et al.*, 1989). O desenvolvimento do corpo lúteo não é controlado unicamente por hormônios endócrinos, como o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio do crescimento (GH; Berisha *et al.*, 2000); vias de sinalização parácrina entre os vários tipos celulares deste órgão complexo são fundamentais para promover o crescimento de novos vasos e o conseqüente aumento do fluxo sanguíneo (Berisha *et al.*, 2000), bem como para controlar a diferenciação, a proliferação e a função secretória das células luteínicas. O objetivo deste trabalho é revisar os principais mecanismos endócrinos e locais que regulam o desenvolvimento e a regressão do corpo lúteo bovino.

### Desenvolvimento luteínico em bovinos

O desenvolvimento luteínico tem início com a ovulação de um folículo dominante. Durante a maior parte do ciclo estral em bovinos, a progesterona e o estradiol inibem a secreção de LH por meio de retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e a hipófise. Durante a luteólise, ocorre queda nas concentrações plasmáticas de progesterona e a retroalimentação negativa deixa de existir, permitindo um aumento lento na frequência e na amplitude dos pulsos de LH. Neste período do ciclo estral, a secreção de estradiol pelo folículo dominante é estimulada pela maior secreção de LH, e o primeiro passa a exercer retroalimentação positiva sobre o hipotálamo, induzindo o pico pré-ovulatório de LH (Karsch *et al.*, 1979; Fig. 1).

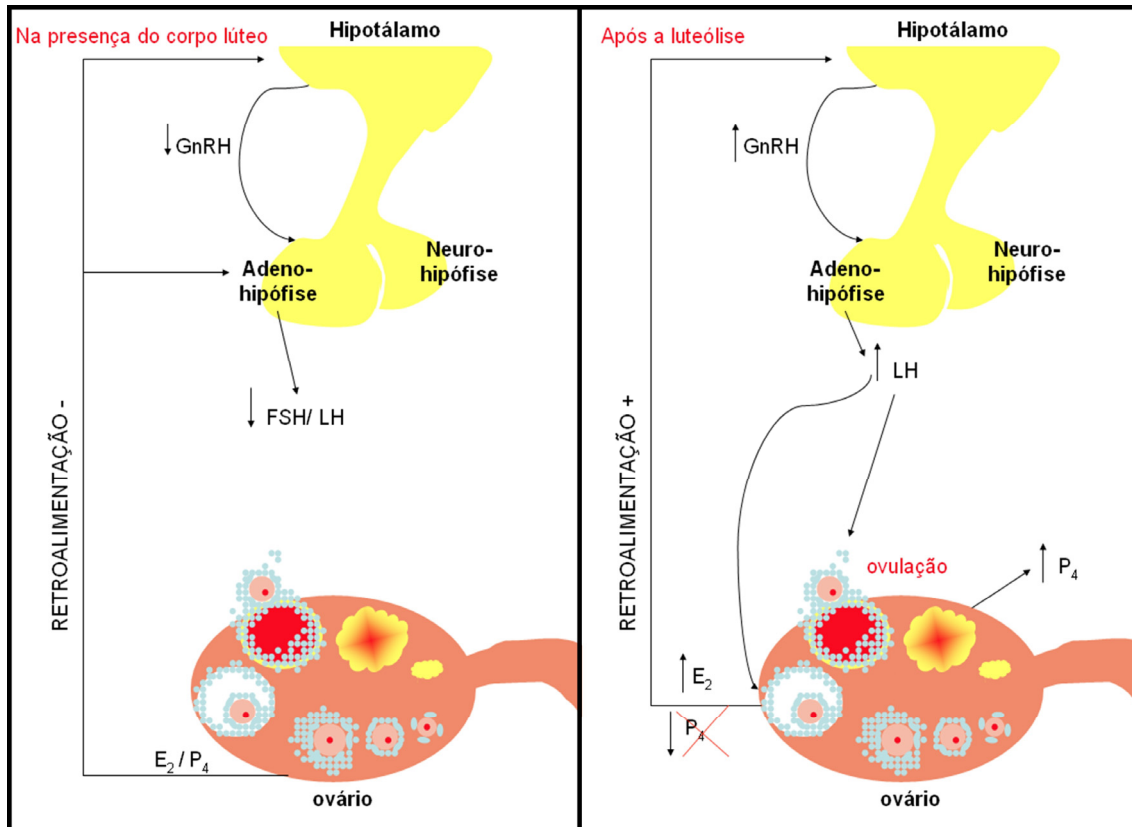


Figura 1. Esquema ilustrativo da mudança na endocrinologia da fêmea bovina, após a luteólise, para que ocorra a ovulação e, conseqüentemente, a formação do corpo lúteo. GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas, LH = hormônio lutinizante, FSH = hormônio foliculo-estimulante, P<sub>4</sub> = progesterona, E<sub>2</sub> = estradiol.

O pico de LH, além de estimular o crescimento e a maturação folicular e oocitária, induz à ovulação e à formação do corpo lúteo. Antes do pico pré-ovulatório de LH, o estradiol é o principal hormônio esteroide secretado pelo ovário. O pico pré-ovulatório de LH resulta na luteinização das células da teca e da granulosa e altera a esteroidogênese, cujo produto principal passa a ser a progesterona (Fig. 1). O LH parece atuar via ativação de fatores parácrinos e autócrinos no foliculo pré-ovulatório. Um destes fatores é a angiotensina II, cuja concentração aumenta no foliculo pré-ovulatório de bovinos após o pico de LH. Há evidências mostrando que a angiotensina II participa da ovulação e da maturação de oócitos em bovinos (Acosta e Miyamoto, 2004; Giometti *et al.*, 2005a, Ferreira *et al.*, 2006). A angiotensina II atua na ovulação por meio do seu receptor AT<sub>2</sub>, pois o antagonista deste receptor bloqueia a ovulação em bovinos, e o mesmo não ocorre quando o antagonista do receptor AT<sub>1</sub> é utilizado (Ferreira *et al.*, 2006).

Durante a ovulação, o oócito e o fluido folicular são liberados do foliculo, criando uma cavidade para o desenvolvimento do corpo lúteo. Após a ovulação, várias mudanças estruturais ocorrem: a membrana basal é rompida, a teca interna e as células da granulosa invadem a cavidade folicular, crescem (hipertrofia) e dividem-se (hiperplasia), novos vasos proliferam, e o fluxo sanguíneo aumenta conforme se desenvolve o corpo lúteo (Damber *et al.*, 1987). As células da teca se transformam em células luteínicas pequenas, e as células da granulosa se transformam em células luteínicas grandes. Porém, conforme o corpo lúteo se desenvolve, as células luteínicas pequenas podem se transformar em células luteínicas grandes (Hansel e Dowd, 1986).

Para que o corpo lúteo se desenvolva e para a manutenção de sua função como glândula secretora de progesterona, são necessários diferentes reguladores de ação endócrina e vários outros fatores de ação local (parácrina e ou autócrina).

### Reguladores endócrinos do desenvolvimento luteínico

#### Hormônio luteinizante

O LH, produzido pela hipófise anterior, é um dos principais hormônios endócrinos envolvidos na formação do corpo lúteo (Milvae *et al.*, 1996). A produção de progesterona pelo corpo lúteo parece estar altamente correlacionada com o número de receptores de LH (Harrison *et al.*, 1987; Jones *et al.*, 1992). Observa-se um aumento no número de receptores para LH durante o desenvolvimento do corpo lúteo bovino (Spicer *et*

*al.*, 1981; Garverick *et al.*, 1985; Okuda *et al.*, 1999b; Fig. 2).

A ligação do LH ao seu receptor específico na membrana celular ativa a adenilatociclase, resultando no aumento das concentrações de AMPc, e conseqüentemente, na ativação da proteína quinase A. A proteína quinase A ativada estimula a biossíntese de progesterona, por meio do aumento da expressão de algumas enzimas importantes para a síntese de progesterona, como a colesterol esterase (responsável pela conversão de ésteres de colesterol em colesterol) e a StAR (proteína reguladora aguda da esteroidogênese) que faz o transporte de colesterol para dentro da mitocôndria, onde se encontra a enzima P450scc (P450 *side chain cleavage*), responsável pela conversão do colesterol em pregnenolona (Wiltbank *et al.*, 1993; Milvae *et al.*, 1996; Niswender *et al.*, 2000).

O controle da esteroidogênese varia nos dois tipos celulares (Milvae *et al.*, 1996). As células luteínicas pequenas contêm mais receptores para LH e são seis vezes mais responsivas ao LH do que as células luteínicas grandes, porém as células luteínicas grandes contêm mais receptores de prostaglandinas (PGs) e secretam mais progesterona por célula na ausência de estímulo de LH (Niswender *et al.*, 1985; Hansel e Dowd, 1986; Weber *et al.*, 1987).

#### *Hormônio do crescimento*

Além do LH, o GH também é considerado um importante fator endócrino estimulador da secreção de progesterona no corpo lúteo (Liebermann e Schams, 1994) e do desenvolvimento luteínico bovino (Lucy *et al.*, 1994; Juengel *et al.*, 1997). Estudos *in vitro* mostraram que o GH é um estimulador mais potente da produção de PGF<sub>2α</sub> (prostaglandina F<sub>2α</sub>) e progesterona no corpo lúteo bovino jovem que o LH (Kobayashi *et al.*, 2001a).

O receptor de GH foi localizado nas células luteínicas grandes e nas células endoteliais do corpo lúteo de bovinos (Lucy *et al.*, 1993; Kirby *et al.*, 1996; Kölle *et al.*, 1998; Schams *et al.*, 1999; Fig. 2). A expressão gênica do receptor de GH aumenta com o desenvolvimento do corpo lúteo (Schams *et al.*, 1999). O GH se liga ao seu receptor tirosina quinase que ativa a JAK2 (Janus Kinase 2; Argetsinger *et al.*, 1993), provocando um aumento da expressão gênica das enzimas StAR e P450scc, mas não da 3β-HSD (hidroxiesteroide desidrogenase; Juengel *et al.*, 1995a, b; Niswender *et al.*, 2000). Além disso, o GH influencia a função luteínica indiretamente pelo aumento da expressão do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) no corpo lúteo (Parmer *et al.*, 1991; Juengel *et al.*, 1997). O papel dos IGFs no desenvolvimento luteínico será abordado mais adiante nesta revisão.

### **Fatores de ação local no desenvolvimento luteínico**

#### *Prostaglandinas*

O corpo lúteo é rico em ácido aracdônico (Hansel e Blair, 1996), um ácido graxo essencial e precursor de todas as PGs. As PGs são importantes substâncias vasodilatadoras que modulam a resistência vascular durante a angiogênese (Vane e Botting, 1990).

A fosfolipase A<sub>2</sub> citosólica libera ácido aracdônico dos fosfolípidios. As cicloxigenases-1 e -2 convertem ácido aracdônico em PGH<sub>2</sub>, um metabólito intermediário para as várias formas de PGs, incluindo PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub>, originadas pela ação das enzimas PGI<sub>2</sub> sintetase, PGE sintetase e PGF sintetase, respectivamente (Arosh *et al.*, 2004). As PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub> atuam por meio de seus receptores, EP (EP1, EP2, EP3 e EP4) e FP, respectivamente (Arosh *et al.*, 2004). Arosh *et al.* (2004) verificaram a presença de PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub> e de todas as enzimas que participam da biossíntese das PGs no corpo lúteo de bovinos. A biossíntese de PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub> é maior nas células luteínicas grandes do que nos demais tipos celulares do corpo lúteo (Arosh *et al.*, 2004).

Há maior biossíntese de PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub> e de PGI<sub>2</sub> no estágio inicial do desenvolvimento luteínico do que no estágio final (Fig. 2), o que indica que a função dessas PGs está associada com a fase do desenvolvimento luteínico (Milvae e Hansel, 1983; Arosh, *et al.*, 2004). O receptor EP2 é mais expresso no estágio inicial do desenvolvimento luteínico e nas células luteínicas grandes em relação às pequenas (Arosh *et al.*, 2004).

Há muito tempo já se sabe que a PGE<sub>2</sub> e a PGI<sub>2</sub> desempenham papéis importantes na função luteínica normal (Milvae e Hansel, 1980, 1983; Hansel *et al.*, 1991). A adição destas PGs no tecido luteínico de vacas aumenta a secreção de progesterona (Alila *et al.*, 1988). A PGI<sub>2</sub> se liga ao seu receptor nos dois tipos celulares esteroidogênicos, células luteínicas pequenas e grandes (Chegini *et al.*, 1990; 1991).

A PGE<sub>2</sub> tem sido considerada como um fator de proteção para o corpo lúteo, além de exercer ação luteotrófica (Magness *et al.*, 1981). A administração intrauterina de PGE<sub>2</sub> protege o corpo lúteo da luteólise espontânea ou induzida em ruminantes (Magness *et al.*, 1981; Reynolds *et al.*, 1981). A PGE<sub>2</sub> estimula a secreção de progesterona por aumento das concentrações de AMPc e ativação da proteína quinase A (Kotwica *et al.*, 2003; Arosh *et al.*, 2004).

Os receptores de PGF<sub>2α</sub> foram localizados na membrana plasmática de células luteínicas grandes (Powell *et al.*, 1976). Além disso, ensaios de ligação mostraram maior ligação entre a PGF<sub>2α</sub> e seu receptor durante o desenvolvimento do corpo lúteo, indicando que a PGF<sub>2α</sub> pode também ter ação luteotrófica (Sakamoto *et al.*, 1995).

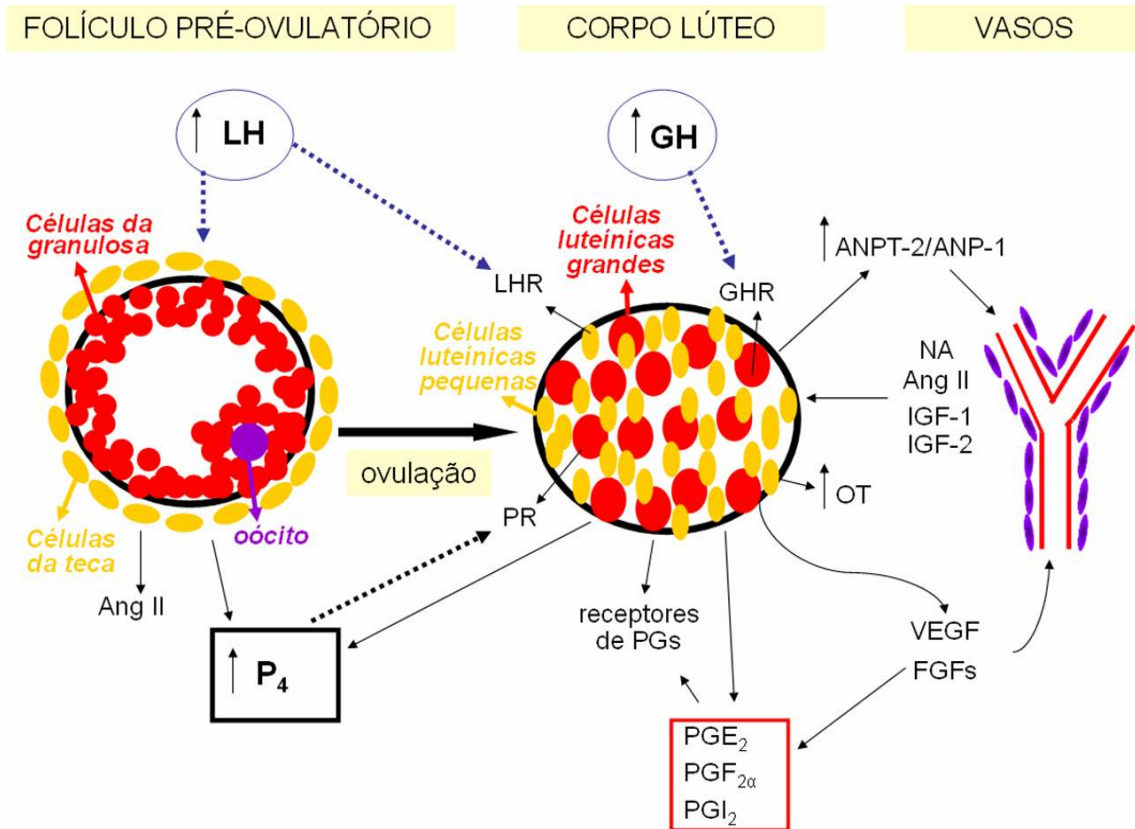


Figura 2. Esquema ilustrativo dos fatores envolvidos no desenvolvimento do corpo lúteo. LH = hormônio luteinizante, GH = hormônio do crescimento, LHR = receptor de LH, GHR = receptor do GH, P<sub>4</sub> = progesterona, PR = receptor de P<sub>4</sub>, ANPT = angiopoietina, NA = noradrenalina, Ang II = angiotensina II, IGF = fator de crescimento semelhante à insulina, OT = ocitocina, VEGF = fator de crescimento endotélio-vascular, PG = prostaglandina.

### Progesterona

A ligação da progesterona ao seu receptor é maior nas células luteínicas grandes que nas pequenas, o que indica envolvimento da progesterona na regulação parácrina/autócrina da função luteínica (Fig. 2). A expressão gênica do receptor da progesterona foi detectada no tecido luteínico bovino com maior intensidade no início do desenvolvimento luteínico do que nos estágios tardios do desenvolvimento (Schams e Berisha, 2002).

A progesterona tem ação luteotrófica por modular sua própria síntese por meio de mecanismo direto de retroalimentação positiva, aumentando a atividade das 3β-HSD (Kotwica *et al.*, 1998). Além disso, há participação em mecanismos indiretos, como o aumento da síntese de PGE<sub>2</sub> (Kotwica *et al.*, 2003) e de receptores de LH em células luteínicas bovinas (Jones *et al.*, 1992).

Foi descrito que o tratamento das células luteínicas com antagonista específico da progesterona inibe a secreção de progesterona e de ocitocina, além de diminuir a produção de PGs, exceto da PGF<sub>2α</sub>, cuja síntese foi estimulada (Skarzynski e Okuda, 1999). Isso significa que a progesterona inibe a síntese de PGF<sub>2α</sub> no meio do ciclo estral (Skarzynski e Okuda, 1999).

Há ainda evidências de que a progesterona suprime o começo da apoptose no corpo lúteo por um mecanismo dependente de seu receptor (Rueda *et al.*, 2000). Como a ação da progesterona no corpo lúteo é dependente do seu receptor, o estradiol pode também ter uma ação no desenvolvimento do corpo lúteo de forma indireta, por estimular a síntese do receptor de progesterona, como observado por Sanchéz-Criado *et al.* (2005) em pituitárias de ratas ovariectomizadas.

### Ocitocina

Há alta expressão de ocitocina no corpo lúteo de bovinos (Wathes *et al.*, 1983; Schams, 1992), localizada nas células luteínicas grandes e nas pequenas (Kruip *et al.*, 1985). A ocitocina estimula a produção de progesterona em diferentes sistemas de cultivo (Sakumoto *et al.*, 1996), indicando ação luteotrófica (Fig. 2).

Ensaios de ligação demonstraram a presença do receptor de ocitocina em células luteínicas de bovinos durante o ciclo estral (Fuchs *et al.*, 1990a; Ivell *et al.*, 1995), porém o mesmo não foi detectado durante a

prenhez (Okuda *et al.*, 1992). Este receptor está presente em muitos tecidos do organismo, é composto por sete domínios transmembrânicos, na forma de  $\alpha$ -hélice, e apresenta-se acoplado à proteína G (proteína ligada ao nucleotídeo guanina; Gimpl e Fahrenholz, 2001).

#### *Noradrenalina*

No ovário bovino, os agentes adrenérgicos, como a noradrenalina, são cruciais para a função secretória do corpo lúteo (Fig. 2). A noradrenalina estimula a secreção de ocitocina ovariana e de progesterona no corpo lúteo bovino (Kotwica *et al.*, 1991; Skarzynski e Kotwica, 1993; Jaroszewski e Kotwica, 1994). O efeito positivo da noradrenalina sobre a produção de progesterona e ocitocina no corpo lúteo está associado ao aumento da atividade de enzimas necessárias para a síntese destes dois hormônios (Miszkiewicz e Kotwica, 2001). A noradrenalina estimula a síntese de progesterona por meio do aumento da atividade da  $3\beta$ -HSD (Bogacki e Kotwica, 1999) e da P450scc (Miszkiewicz e Kotwica, 2001). Além disso, a noradrenalina deve afetar a lipólise bem como o fluxo sanguíneo ao corpo lúteo (Wiltbank *et al.*, 1990), aumentando, assim, a disponibilidade de colesterol para a síntese de progesterona (Kotwica e Bogacki, 1999).

A noradrenalina estimula ainda a síntese de  $PGE_2$  e  $PGF_{2\alpha}$ , principalmente na fase inicial do desenvolvimento do corpo lúteo (Skarzynski *et al.*, 2000), indicando que a noradrenalina, além de estimular diretamente a secreção de progesterona e ocitocina, também tem papel luteotrófico indireto por meio do estímulo à síntese de PGs. O efeito da noradrenalina no corpo lúteo bovino é completamente inibido com a utilização de propranolol, um bloqueador do receptor  $\beta$ -adrenérgico, o que indica ser este o receptor ativado pela noradrenalina no corpo lúteo (Skarzynski *et al.*, 2000). Pesta *et al.* (1994) relataram maior ligação de noradrenalina ao seu receptor  $\beta$ -adrenérgico no início do desenvolvimento luteínico, corroborando com a hipótese de que a noradrenalina é um importante fator estimulador do desenvolvimento e da função luteínica.

#### *Angiotensina II*

A angiotensina II é produzida pelas células endoteliais no corpo lúteo bovino (Kobayashi *et al.*, 2001a). Hayashi *et al.* (2000) demonstraram que a angiotensina II é convertida a angiotensina I em células endoteliais microvasculares do corpo lúteo bovino e que estas células contêm receptores de angiotensina II (Fig. 2). A angiotensina II age principalmente via receptor tipo 2 no corpo lúteo bovino (Kobayashi *et al.*, 2001a).

A infusão de angiotensina II estimula diretamente a produção de progesterona e de  $PGF_{2\alpha}$  no corpo lúteo jovem de bovino (Kobayashi *et al.*, 2001a). O aparecimento de novos capilares sanguíneos que dão suporte ao desenvolvimento das células luteínicas é localmente potencializado por angiotensina II e fatores de crescimento, os quais estimulam a angiogênese e a síntese de progesterona pelas células luteínicas (Kobayashi *et al.*, 2001a). Em células luteínicas bovinas, a angiotensina II aumenta a expressão gênica do fator de crescimento fibroblástico 2 (FGF-2), um indutor de proliferação celular e angiogênese (Igarashi *et al.*, 1998), enquanto a saralazina, um antagonista competitivo da angiotensina II, tem efeito contrário (Stirling *et al.*, 1990).

#### *Angiopietinas*

Recentes achados têm sugerido que as angiopietinas (ANPT-1 e ANPT-2) e seus receptores tirosina quinase, Tie1 e Tie2 devem ter um importante papel na modulação da angiogênese no corpo lúteo (Goede *et al.*, 1998). A ANPT-1 é necessária para manter e estabilizar os vasos sanguíneos, enquanto a ANPT-2 age como um natural antagonista para a ANPT-1. Estas angiopietinas competem pelo mesmo receptor, o Tie2. Portanto, a proporção de ANPT-2/ANPT-1 é importante para a estabilidade vascular.

Uma alta razão de ANPT-2/ANPT-1 induz à desestabilização dos vasos sanguíneos, o que é pré-requisito para a formação vascular (Fig. 2). É o que ocorre no corpo lúteo inicial, onde há uma menor expressão da ANPT-1. Já a expressão da ANPT-2 se mantém relativamente constante ao longo do desenvolvimento luteínico, levando a uma alta razão ANPT-2/ANPT-1 no corpo lúteo inicial (Schams e Berisha, 2004). A expressão do Tie 2 é maior no corpo lúteo inicial e diminui com o desenvolvimento luteínico, sugerindo o envolvimento do sistema angiopietina-Tie nos mecanismos locais reguladores da angiogênese no corpo lúteo bovino (Schams e Berisha, 2004).

#### *Fatores de crescimento endotélio-vascular*

A angiogênese, proliferação e diferenciação celular são importantes para a formação do corpo lúteo. Há evidências de que fatores de crescimento estejam envolvidos nesses processos. Os reguladores primários da angiogênese ovariana parecem pertencer às famílias dos fatores de crescimento fibroblásticos (FGFs) e dos fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGFs; Schams *et al.*, 1994; Reynolds e Redmer, 1998; Berisha *et al.*, 2000). Por meio de um sistema de cultivo que mimetiza a angiogênese luteínica, Robinson *et al.* (2007a)

verificaram que o desenvolvimento da rede de células endoteliais é estimulado por FGF e VEGF, independentemente ou em combinação, e o tratamento com o inibidor do receptor de FGF ou do VEGF inibe completamente a formação desta rede, enfatizando a necessidade dos dois fatores para a angiogênese no corpo lúteo bovino (Fig. 2). A imunoneutralização do VEGF, em vacas, reduz o tamanho do corpo lúteo e também a produção de progesterona, demonstrando a importância funcional do VEGF na formação luteínica (Kamada *et al.*, 2004).

Todos os componentes do sistema VEGF são encontrados durante o desenvolvimento do corpo lúteo bovino (Garrido *et al.*, 1993; Berisha *et al.*, 2000). Estudos com imuno-histoquímica demonstraram que o VEGF é localizado nas células luteínicas grandes e nas pequenas em bovinos (Robinson *et al.*, 2007b). Enquanto a proteína VEGF é predominantemente encontrada nas células luteínicas, os seus receptores (VEGFR-1 e VEGFR-2) são encontrados nas células endoteliais, indicando que o VEGF deve agir na quimiotaxia das células endoteliais para a formação de novos vasos sanguíneos (Schams e Berisha, 2004). Além disso, este fator promove também a permeabilidade vascular no corpo lúteo bovino (Robinson *et al.*, 2007b).

Berisha *et al.* (2000) demonstraram que os transcritos alternativos do gene VEGF (VEGF<sub>121</sub> e VEGF<sub>165</sub>) estão presentes no corpo lúteo bovino, sendo que o VEGF<sub>165</sub> é mais expresso que a outra isoforma. A expressão gênica do VEGF e do VEGFR-2 mostrou-se maior durante a fase inicial do desenvolvimento do corpo lúteo, após o que houve drástica redução (Berisha *et al.*, 2000). Distintamente, a expressão do VEGFR-1 não se alterou durante o desenvolvimento luteínico (Schams e Berisha, 2004).

#### *Fatores de crescimento fibroblásticos*

Dentre os fatores de crescimento que regulam a fisiologia luteínica, encontram-se os FGFs, família de proteínas composta de 25 membros identificados até o presente momento (FGF-1 a 25; Katoh e Katoh, 2005), que participam dos processos celulares de proliferação, diferenciação e angiogênese, mediante a ativação de receptores de alta afinidade codificados por cinco genes distintos (FGFR-1 a 5; Sleeman *et al.*, 2001).

A expressão gênica de alguns destes FGFs já foi confirmada em folículos pré-antrais (Buratini *et al.*, 2005a), folículos antrais (Buratini *et al.*, 2005b; Buratini *et al.*, 2007) e no corpo lúteo bovino (Salli *et al.*, 1998; Neuvians *et al.*, 2004b; Berisha e Schams, 2005) e, portanto, estes fatores de crescimento devem estar envolvidos na foliculogênese, na formação do corpo lúteo e na regressão luteínica.

A presença do FGF-2 (também conhecido como FGF básico ou bFGF) no corpo lúteo bovino foi verificada por Wezel *et al.* (1995) por meio de imuno-histoquímica. O LH aumenta a produção desse fator de crescimento tanto in vivo quanto in vitro (Robinson *et al.*, 2007b). Além disso, o LH promove uma mudança na expressão proteica, antes do pico de LH, o FGF-2 é imunolocalizado na teca, e sua proteína não foi localizada nas células da granulosa, porém, após o pico de LH, a proteína deste fator é localizada nas células da granulosa, o que deve contribuir para a luteinização e a sobrevivência destas células (Berisha *et al.*, 2006). No corpo lúteo, ele é localizado em maior quantidade nas células endoteliais na fase inicial do desenvolvimento luteínico, e exclusivamente nas células luteínicas na fase intermediária de desenvolvimento (Schams *et al.*, 1994).

O FGF-1 também foi imunolocalizado tanto nas células luteínicas pequenas quanto nas grandes, porém em menor quantidade que o FGF-2 (Zheng *et al.*, 1993; Schams *et al.*, 1994). Diferentemente do FGF-2, o FGF-1 não foi imunolocalizado em células endoteliais, e não foi detectado no corpo lúteo inicial, mas apenas a partir da fase intermediária de desenvolvimento do corpo lúteo de bovino (Zheng *et al.*, 1993; Schams *et al.*, 1994). Além disso, a atividade angiogênica produzida no corpo lúteo pode ser parcialmente neutralizada pelo anticorpo anti-FGF-2, mas não pelo anti-FGF-1 (Doraiswamy *et al.*, 1995; Grazul-Bilska *et al.*, 1995; Ricke *et al.*, 1995). Sendo assim, o FGF-1 não deve ser um importante fator angiogênico no corpo lúteo como o FGF-2.

Outros membros da família FGFs são expressos no corpo lúteo bovino, como o FGF-7, FGF-10 e o receptor destes ligantes em todas as fases do corpo lúteo em desenvolvimento (Salli *et al.*, 1998; Giometti *et al.*, 2005b; Castilho *et al.*, 2006). Estes resultados sugerem a participação de outros FGFs na comunicação parácrina e/ou autócrina luteínica.

#### *Fatores de crescimento semelhante à insulina*

Outros fatores de crescimento envolvidos no desenvolvimento do corpo lúteo bovino são os IGFs (Fig. 2). O sistema dos IGFs é composto por dois tipos de peptídeos (IGF-1 e IGF-2), dois receptores (tipo 1 e tipo 2), seis proteínas específicas de ligação (IGFBP-1 a 6) que impedem a ligação dos IGF com seu receptor, além de uma enzima de degradação da IGFBPs, a proteína plasmática associada à gestação (PAPP-A; Spicer e Echterkamp, 1995; Rivera *et al.*, 2001; Mazerbourg *et al.*, 2001).

Schams *et al.* (2002) detectaram expressão gênica do IGF-1, IGF-2 e do IGFR-1 e a presença destas proteínas no corpo lúteo bovino. A maior expressão destes fatores foi detectada na fase inicial do corpo lúteo, mas estes fatores também são expressos no corpo lúteo funcional. O IGFR-1 foi imunolocalizado somente em células luteínicas grandes (Schams *et al.*, 2002), e o IGF-1 foi imunolocalizado em ambas as células luteínicas esteroideogênicas (Amselgruber *et al.*, 1994), indicando ações parácrina e autócrina para este fator. O IGF-2,

entretanto, foi imunolocalizado somente em periócitos de capilares e em fibroblastos perivasculares de grandes vasos sanguíneos (Amselgruber *et al.*, 1994; Schams *et al.*, 2002). Esta localização distinta do IGF-2 nos periócitos sugere efeito direto na estabilização capilar (Amselgruber *et al.*, 1994), pois os periócitos têm importante papel na modulação da migração e na proliferação endotelial (Orlidge e D'Amore, 1987).

Todos os seis tipos de IGFBPs foram detectados no corpo lúteo de bovinos (Schams *et al.*, 2002). As IGFBPs podem ter tanto efeitos pró como anti-IGF. As IGFBP-1, -2, -3 e -5 aumentam a atividade mitogênica dos IGFs *in vitro*, enquanto a IGFBP-4 tem efeito inibitório (Hossner *et al.*, 1997).

Há clara evidência de um papel funcional dos IGFs no tecido luteínico. O IGF-1 e o IGF-2 têm efeitos estimulatórios sobre a secreção de progesterona (Sauerwein *et al.*, 1992) e de ocitocina em tecido luteínico bovino (Liebermann *et al.*, 1996). Entretanto, os IGFs podem ter uma ação adicional que inclui a regulação da angiogênese e apoptose no corpo lúteo (Schams *et al.*, 2002). A interação do IGFR com o IGF-1 ou IGF-2 protege diferentes tipos de células da apoptose, incluindo células ovarianas (Kobayashi *et al.*, 2001b). O sistema IGF pode ter efeitos diretos e indiretos na angiogênese do corpo lúteo jovem, já que estimula a proliferação e a diferenciação das células endoteliais (Schams e Berisha, 2004) e a produção de VEGF nas células luteínicas (Schams *et al.*, 2001).

### Luteólise em bovinos

Na ausência de prenhez, entre os dias 14 e 17 após a ovulação, ocorre a luteólise, definida como colapso estrutural e funcional do corpo lúteo e caracterizada pela queda na capacidade de síntese e secreção de progesterona, seguida de perda das células luteínicas (Knickerbocker *et al.*, 1988; McGuire *et al.*, 1994). A regressão luteínica acontece em duas etapas: a diminuição da progesterona é considerada como luteólise funcional, enquanto a involução do tecido luteínico é descrita como luteólise estrutural (McCracken *et al.*, 1999; Niswender *et al.*, 2000; Diaz *et al.*, 2002).

A luteólise é inibida na presença de um conceito, pois o trofoblasto embrionário produz proteínas específicas para a manutenção do corpo lúteo (Bazer, 1986; Geisert *et al.*, 1988). Em bovinos, a principal dessas proteínas é o interferon tau (INF $\tau$ ), que é secretada 16 dias após a ovulação. O conceito deve se alongar de uma forma esférica para uma tubular e, então, adquirir a forma de filamento para produzir o INF $\tau$ , necessário para o reconhecimento materno da prenhez (Spencer *et al.*, 1996). Esta citocina, produzida pelo conceito, age no endométrio inibindo o mecanismo luteolítico, por meio da ligação e da ativação dos seus receptores endometriais (Kaluz *et al.*, 1996), prevenindo a síntese dos receptores de ocitocina e estradiol, e a consequente produção de PGF $_{2\alpha}$  luteolítica (Bazer *et al.*, 1997). Este efeito antiluteolítico do INF $\tau$  resulta na manutenção do corpo lúteo e na continuidade da secreção de progesterona, essenciais para a manutenção do ambiente uterino requerido para a manutenção inicial da gestação (Spencer *et al.*, 2004).

Nas vacas, observou-se o efeito do INF $\tau$  na inibição da síntese de PGF $_{2\alpha}$  em explantes endometriais (Arnold *et al.*, 2000) e em células endometriais epiteliais (Danet-Desnoyers *et al.*, 1994; Xiao *et al.*, 1998; Binelli *et al.*, 2000; Marques *et al.*, 2007). Além disso, o INF $\tau$  também inibe a expressão da ciclooxigenase-2, principal precursor da PGF $_{2\alpha}$  (Thatcher *et al.*, 2001).

Apesar de a principal responsável pelo fenômeno da luteólise ser a PGF $_{2\alpha}$  (Okuda *et al.*, 2002), ela não é o único hormônio envolvido neste processo. Vários outros hormônios, fatores de crescimento e peptídeos vasoativos controlam este processo. O conhecimento dos hormônios e dos reguladores locais envolvidos na regressão luteínica é essencial para um melhor entendimento dos processos fisiológicos e para a utilização de estratégias com o objetivo de manipular a atividade ovariana ou mesmo preservar a função luteínica após a fecundação.

### Reguladores endócrinos da luteólise

#### Estradiol

A ação do estradiol, na luteólise, é sinalizar para que ocorra a liberação de PGF $_{2\alpha}$  em quantidades luteolíticas. É o estradiol do folículo pré-ovulatório que leva à liberação de ocitocina da hipófise (Miwa *et al.*, 1990) e estimula a formação de receptores para ocitocina e para si mesmo no endométrio, modificando o padrão de liberação de PGF $_{2\alpha}$  e desencadeando a luteólise (Beard e Lamming, 1994). A ocitocina hipofisária estimula a liberação de pequena quantidade de PGF $_{2\alpha}$  uterina, que, por sua vez, estimula a liberação de ocitocina e PGF $_{2\alpha}$  do corpo lúteo e endométrio, respectivamente, iniciando uma retroalimentação positiva (Silvia *et al.*, 1991).

O estradiol aumenta, ainda, a produção uterina de PGF $_{2\alpha}$  por estimular a atividade de enzimas que controlam a síntese de PGs no endométrio (Kuehl *et al.*, 1976). Este hormônio aumenta a atividade da fosfolipase A $_2$ , uma enzima que libera ácido aracônico dos estoques de fosfolípidios e aumenta a atividade da PG sintetase (Kuehl *et al.*, 1976).

Shibaya *et al.* (2007) verificaram a expressão de ambos os receptores de estrógeno (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ) no

corpo lúteo bovino. A proporção de ER $\beta$ /ER $\alpha$  é aumentada durante a luteólise, indicando que o ER $\beta$  deve ser o receptor responsável pela ação luteolítica do estradiol, enquanto o ER $\alpha$  deve modular a ação luteotrófica, e a alta proporção destes receptores determinaria a luteólise (Shibaya *et al.*, 2007).

#### Ocitocina

A ocitocina produzida no corpo lúteo e a produzida na neuro-hipófise agem no útero estimulando a produção de PGF $_{2\alpha}$  em bovinos (Wathes, 1984; McCracken *et al.*, 1999). A ocitocina interage com receptores endometriais próprios (Fuchs *et al.*, 1990b) para estimular a secreção de PGF $_{2\alpha}$  (Gross *et al.*, 1988; Putney *et al.*, 1989; Danet-Desnoyers *et al.*, 1994), que têm a sua expressão aumentada pelo estímulo do estradiol (Beard e Lamming, 1994). O controle da secreção de PGF $_{2\alpha}$  pela ocitocina se dá pela indução da expressão da cicloxigenase-2, levando ao aumento na amplitude do pulso da produção de PGF $_{2\alpha}$  pelo endométrio (Asselin *et al.*, 1997).

A união da progesterona aos seus receptores inibe a expressão de receptores para a ocitocina no endométrio durante 10 a 12 dias do ciclo, sendo denominado período de bloqueio da progesterona (Meyer *et al.*, 1988). Após este período de bloqueio, há um incremento na expressão dos receptores de ocitocina, estimulado pelo estradiol (Beard e Lamming, 1994). A ocitocina proveniente da neuro-hipófise estimula a secreção de PGF $_{2\alpha}$  do endométrio. A PGF $_{2\alpha}$  estimula a secreção de ocitocina do corpo lúteo, e a ocitocina luteínica estimula ainda mais a produção de PGF $_{2\alpha}$  do útero, levando a um mecanismo de retroalimentação positiva (McCracken *et al.*, 1984).

#### Prostaglandina F $_{2\alpha}$

A PGF $_{2\alpha}$  é o fator que inicia a luteólise em bovinos (McCracken *et al.*, 1970; Hansel *et al.*, 1973) e isto ocorre entre o dia 15 e 17 do ciclo estral, em vacas cíclicas (Thatcher *et al.*, 1986). A remoção cirúrgica do útero prolonga o tempo de vida do corpo lúteo em vacas (Anderson *et al.*, 1962; Malven e Hansel, 1964), indicando que a PGF $_{2\alpha}$  luteolítica tem origem uterina (endometrial). A PGF $_{2\alpha}$  endometrial chega ao corpo lúteo por meio de um mecanismo de contracorrente entre a veia uterina e a artéria ovariana (Hixon e Hansel, 1974). Isso permite que a PGF $_{2\alpha}$  entre na artéria ovariana sem passar pela circulação pulmonar, onde seria enzimaticamente inativada nos pulmões (Piper *et al.*, 1970).

Trinta minutos após a injeção de um análogo da PGF $_{2\alpha}$ , houve diminuição da concentração plasmática de progesterona, antes da detecção de diminuição do volume do corpo lúteo e do fluxo sanguíneo (Acosta e Miyamoto, 2004). Portanto, a diminuição na concentração sistêmica de progesterona não é decorrente da redução no número de células esteroidogênicas, pois a queda da produção de progesterona precede a diminuição destas células. O que leva à diminuição da concentração de progesterona é a diminuição da capacidade esteroidogênica destas células provocada pela PGF $_{2\alpha}$ .

O tratamento com PGF $_{2\alpha}$  causou uma rápida diminuição na expressão do RNAm do receptor de hormônio LH. Entretanto, esta diminuição só ocorre depois da diminuição na concentração de progesterona no plasma de bovinos (Spicer *et al.*, 1981). Além disso, a PGF $_{2\alpha}$  não afeta a expressão dos receptores de GH antes da diminuição de progesterona no plasma (Juengel *et al.*, 1997). Isto indica que o mecanismo pelo qual a PGF $_{2\alpha}$  reduz a produção de progesterona não envolve redução dos receptores luteotróficos. Por outro lado, há evidências de que a PGF $_{2\alpha}$  diminui a produção de progesterona via regulação de enzimas esteroidogênicas. O tratamento com PGF $_{2\alpha}$  reduz drasticamente a expressão e a produção das enzimas StAR e  $\beta$ HSD em vacas (Hawkins *et al.*, 1993; Pescador *et al.*, 1996).

A ativação do receptor de PGF $_{2\alpha}$  pelo seu ligante aumenta a proteína quinase C e o Ca $^{2+}$  intracelular necessários para a regressão luteínica (McCracken *et al.*, 1999; Niswender *et al.*, 2000; Diaz *et al.*, 2002). O aumento da proteína quinase C resulta na diminuição da secreção de progesterona (luteólise funcional), e o Ca $^{2+}$  está envolvido no desencadeamento da apoptose e na morte celular (luteólise estrutural; Tsai *et al.*, 1998; Anderson *et al.*, 2001; Diaz *et al.*, 2002).

Hayashi *et al.* (2001), utilizando um análogo da PGF $_{2\alpha}$  por meio de um sistema de microdialise, induziram liberação aguda de PGE e de PGF $_{2\alpha}$  no corpo lúteo de bovinos. Além disso, a PGF $_{2\alpha}$  estimula a expressão da cicloxigenase-2 no corpo lúteo maduro (Tsai e Wiltbank, 1998; Hayashi *et al.*, 2001), contribuindo para aumentar sua própria produção. Alguns autores têm proposto que a PGF $_{2\alpha}$  endometrial inicia a luteólise funcional, enquanto a PGF $_{2\alpha}$  luteínica deve contribuir para luteólise estrutural (Diaz *et al.*, 2002).

A injeção de um análogo da PGF $_{2\alpha}$  não desencadeia nenhuma alteração no corpo lúteo inicial (4 dias), embora ele já expresse os receptores de PGF $_{2\alpha}$  (Tsai e Wiltbank, 1998) apenas no corpo lúteo do meio do ciclo estral (11 dias), onde dá início à luteólise. Após a injeção de PGF $_{2\alpha}$ , é observado um aumento no fluxo sanguíneo (Acosta *et al.*, 2002). Esta alteração vascular só ocorre no corpo lúteo maduro e deve ser crucial para estimular as células endoteliais a produzirem e liberarem substâncias vasoativas, necessárias para iniciar a cascata de



alterações que levam à luteólise (Acosta e Miyamoto, 2004). Vale destacar que, na fase intermediária do ciclo estral, mais de 50% do corpo lúteo bovino é composto por células endoteliais vasculares (O'Shea *et al.*, 1989; Lei *et al.*, 1991) e que ocorre drástica regressão dos vasos sanguíneos durante a luteólise (Augustin *et al.*, 1995).

### Progesterona

A progesterona regula a luteólise de diferentes formas. A exposição à progesterona promove o acúmulo nas células endometriais de ácido aracdônico e cicloxigenase, elementos essenciais à síntese de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (Silvia *et al.*, 1991; Goff, 2004). Santos (2005) observou que vacas recebendo dieta de alta densidade energética apresentaram redução nas concentrações plasmáticas de progesterona e na secreção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  em resposta ao estímulo com ocitocina. A suplementação com progesterona no início do ciclo estral promoveu redução na duração do ciclo estral, provavelmente devido a um acúmulo precoce de ácido aracdônico e cicloxigenase no endométrio, causando secreção prematura de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (Woody *et al.*, 1967; Garret *et al.*, 1988). Este resultado de maior produção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  em vacas com maior concentração plasmática de progesterona, pode ser uma possível explicação para a menor taxa de concepção em receptoras de embrião com altas concentrações de progesterona relatada por Nogueira *et al.* (2004) e para a correlação negativa entre alta concentração de progesterona e sobrevivência embrionária encontrada por Stronge *et al.* (2005).

Por outro lado, até a segunda metade do ciclo estral, a progesterona exerce efeito supressivo à secreção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (Silvia *et al.*, 1991). Esse efeito supressivo é devido à ação inibitória da progesterona na expressão do gene dos receptores de ocitocina (Fuchs *et al.*, 1990a; Jenner *et al.*, 1991; Mann e Lamming, 1994). Após aproximadamente 12 dias de exposição contínua, o bloqueio da progesterona nos receptores de ocitocina se reduz (Lafrance e Goff, 1988), possivelmente devido a uma redução nas concentrações dos receptores de progesterona causada pela própria progesterona endógena. Dessa forma, o endométrio passa a ter capacidade de secretar  $\text{PGF}_{2\alpha}$  em resposta ao estímulo da ocitocina.

Quando fêmeas bovinas são induzidas a ovular sem exposição prévia à progesterona, como quando se induz ciclicidade em vacas em anestro ou novilhas pré-púberes, ocorre secreção antecipada de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pelo endométrio e conseqüente luteólise prematura, aproximadamente no 7º dia pós-ovulação (Sá Filho, 2007). Nesse caso, o pré-tratamento com progesterona por apenas três dias já é suficiente para evitar a antecipação do desencadeamento dos eventos luteolíticos (Sá Filho, 2007). Além disso, baixas concentrações de progesterona em um ciclo estral resultam em alta produção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  no ciclo estral subsequente (Shaham-Albalancy *et al.*, 2001). Essas informações sugerem que a progesterona exerce influência sobre o momento e a intensidade da luteólise de um determinado ciclo estral desde antes da ovulação que marcou o início desse ciclo.

### Reguladores autócrinos e parácrinos da luteólise

Alterações vasculares induzidas e moduladas em grande medida por peptídeos intraovarianos parecem ser fundamentais para o desencadeamento e a progressão da luteólise. Inicialmente, há aumento agudo do fluxo sanguíneo, necessário para a liberação local de peptídeos vasoativos, que, em seguida, determinam diminuição drástica do suporte sanguíneo por meio de vasoconstrição (Acosta e Miyamoto, 2004).

### Óxido nítrico

O óxido nítrico é um vasodilatador local que pode ter uma função luteolítica direta na regressão do corpo lúteo (Jaroszewski e Hansel, 2000). Foi demonstrado que as PGs modulam a atividade da óxido nítrico sintetase e a produção de progesterona no corpo lúteo (Boiti *et al.*, 2000). A  $\text{PGF}_{2\alpha}$  causa aumento na atividade da óxido nítrico sintetase e marcada diminuição na produção de progesterona do corpo lúteo (Boiti *et al.*, 2000).

O óxido nítrico inibiu a produção de progesterona em células luteínicas bovinas em cultivo, porém estimulou a produção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nestas células (Skarzynski e Okuda, 2000). Além de ter uma importante função na luteólise funcional em bovinos, o óxido nítrico pode também estar envolvido na luteólise estrutural, já que parece favorecer a apoptose via diminuição da razão de expressão BCL-2/BAX e estímulo à expressão e atividade da caspase-3 (Skarzynski *et al.*, 2005). A caspase-3 é necessária para que ocorra a apoptose durante a involução espontânea do corpo lúteo (Carambula *et al.*, 2002).

O período de maior produção de óxido nítrico coincide com o aumento do fluxo sanguíneo do corpo lúteo (Acosta *et al.*, 2002). Então o óxido nítrico deve diretamente induzir à dilatação das arteríolas no corpo lúteo, anteriormente à redução da progesterona e à vasoconstrição (Miyamoto *et al.*, 2005).

### Endotelina-1

A endotelina-1 tem sido considerada como um possível mediador dos efeitos da  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sobre o fluxo sanguíneo luteínico (Girsh *et al.*, 1996a, b). A  $\text{PGF}_{2\alpha}$  estimula as células endoteliais do corpo lúteo a produzirem endotelina-1 (Ohtani *et al.*, 1998), que reduz o fluxo sanguíneo durante a luteólise inicial por vasoconstrição

(Ohtani *et al.*, 1998).

Adicionalmente, Milvae *et al.* (1996) observaram que a endotelina-1 inibiu a produção de progesterona estimulada por LH e estimulou a síntese de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  em células luteínicas bovinas em cultura. Esses achados levaram à hipótese de que o aumento de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  endógena induz à vasoconstrição no corpo lúteo e, conseqüentemente, à hipóxia, que, por sua vez, induziria à liberação de endotelina-1 nas células endoteliais, potencializando a vasoconstrição e a produção de endotelina-1. Sendo assim, a endotelina-1 poderia afetar diretamente a função luteínica e a produção de progesterona, e ser, portanto, um importante componente no processo luteolítico (Milvae *et al.*, 1996).

A expressão do receptor de endotelina do tipo B aumenta concomitantemente com o aumento de endotelina-1 (Schams *et al.*, 2003), enquanto o receptor do tipo A permanece inalterado ou sofre um pequeno aumento (Schams *et al.*, 2003), indicando que a ação da endotelina-1 na luteólise deve ser mediada pelo receptor do tipo B. O receptor do tipo A, quando ativado pela endotelina-1, tem função antiapoptótica, enquanto o do tipo B parece promover apoptose (Filippatos, *et al.*, 2001).

### Angiotensina II

Outro fator envolvido nas alterações vasculares sofridas pelo corpo lúteo durante a luteólise é a angiotensina II, que, assim como a endotelina-1, diminui o fluxo sanguíneo como resultado da vasoconstrição (Ohtani *et al.*, 2001). A liberação local de angiotensina II aumenta após a injeção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  in vivo, logo depois do aumento do fluxo sanguíneo intraluteínica (Hayashi *et al.*, 2001). A angiotensina II também inibe a secreção local de progesterona no corpo lúteo do meio do ciclo estral (Hayashi e Miyamoto, 1999).

Os receptores de angiotensina II, tanto o tipo 1 (AT1) quanto o tipo 2 (AT2), são expressos em células luteínicas e em células endoteliais. Embora não tenham sido verificados sinais de regulação da expressão gênica do AT1 durante o desenvolvimento do corpo lúteo, a expressão do AT2 aumentou durante a regressão luteínica (Hayashi *et al.*, 2000).

### Angiopoietinas

A proporção da expressão gênica de ANPT-2/ANPT-1 é elevada durante a luteólise, quando há regressão dos vasos sanguíneos (Goede *et al.*, 1998). Como a ANPT-1 é necessária para manter e estabilizar os vasos sanguíneos e ela compete pelo mesmo receptor com a ANPT-2, a elevação da ANPT-2 favorece a regressão do corpo lúteo, por meio da desestabilização dos vasos sanguíneos (Maisonpierre *et al.*, 1997).

A alta proporção de ANPT-2/ANPT-1 no microambiente induz à desestabilização dos vasos sanguíneos, que é um pré-requisito para a formação e a regressão luteínica. A presença de um fator angiogênico, como o VEGF, pode determinar o destino da desestabilização dos vasos sanguíneos (Hanahan, 1997). Quando o VEGF está presente em grande quantidade, isso resulta na formação de nova rede vascular e na ausência de VEGF, o que consitiu regressão dos vasos sanguíneos.

A expressão da ANPT-1 é menor no corpo lúteo em regressão, já a expressão da ANPT-2 não altera durante o ciclo estral. Porém, foi demonstrado que uma injeção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , após a redução de progesterona no plasma, aumentou a expressão de ANPT-2 (Tanaka, 2004). Além disso, a ANPT-2 inibiu a secreção de progesterona no corpo lúteo bovino in vitro, atuando como uma antagonista da ANPT-1, que estimula a secreção de progesterona, provavelmente por competirem pelo mesmo receptor (Tanaka *et al.*, 2004). Juntos estes dados fornecem fortes evidências da atuação das angiopoietinas na luteólise bovina.

### Citocinas e sistema imune

É evidente que o sistema imune participa no processo da luteólise. No ovário bovino, leucócitos como linfócitos T e macrófagos aumentam significativamente durante a regressão do corpo lúteo (Penny *et al.*, 1999). Na regressão luteínica, os macrófagos têm a importante função de fagocitar as células luteínicas (Adams e Hertig, 1969) e degradar a matriz extracelular (Parker, 1991).

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina derivada de macrófagos (Zolti *et al.*, 1990) e encontrada nas células luteínicas (Roby *et al.*, 1990). O  $\text{TNF}_\alpha$  inibe a produção de progesterona em células luteínicas bovinas cultivadas e aumenta a produção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , sugerindo um papel na luteólise (Benyo e Pate, 1992). Em concordância com esta hipótese, a expressão do receptor do  $\text{TNF}_\alpha$  é elevada no corpo lúteo em regressão (Friedman *et al.*, 2000). Além disso, o  $\text{TNF}_\alpha$ , quando se liga a seus receptores nas células endoteliais, aumenta a produção de endotelina-1 (Okuda *et al.*, 1999a).

Durante a luteólise, os linfócitos T infiltram-se no corpo lúteo e secretam interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), que estimula a apresentação dos antígenos do complexo de histocompatibilidade maior da superfície das células luteínicas (Fairchild e Pate, 1989). O IFN- $\gamma$  atua sinergicamente com o  $\text{TNF}_\alpha$ , aumentando a síntese e a secreção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  em células luteínicas cultivadas de bovinos (Fairchild e Pate, 1989). Outra citocina a estimular a

produção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  em células luteínicas é a interleucina-1, produzida por macrófagos, fibroblastos, e células endoteliais (Nothnick e Pate, 1990).

A proteína quimiotática para monócitos-1 é produzida no corpo lúteo bovino em regressão. Esta proteína causa a migração de células imunes, especialmente monócitos, macrófagos e linfócitos T do sangue. As células endoteliais do corpo lúteo de bovino são a origem da proteína quimiotática para monócitos-1, e sua expressão é aumentada pelo  $\text{TNF}_\alpha$  e  $\text{IFN-}\gamma$  (Cavicchio *et al.*, 2002).

#### *Fatores de crescimento fibroblásticos*

Fortes evidências indicam a participação do FGF-1 (Zheng *et al.*, 1993; Neuvians *et al.* 2004a), FGF-2 (Stirling *et al.*, 1991; Zheng *et al.*, 1993; Neuvians *et al.*, 2004b), FGF-7 (Salli *et al.* 1998) e FGF-10 na regressão luteínica (Castilho *et al.*, 2008). O FGF-1 parece ser de 50 a 100 vezes mais ativo que o FGF-2 (Gospodarowicz *et al.*, 1987). No corpo lúteo bovino, anticorpos contra o FGF-2 inibem em 82% a atividade angiogênica, enquanto os anticorpos contra o FGF-1 inibem somente 16% (Neuvians *et al.*, 2004a).

O FGF-1 e o FGF-2 foram localizados no citoplasma de células luteínicas grandes e pequenas; o FGF-2 foi também detectado no tecido conjuntivo e nas células vasculares (Zheng *et al.*, 1993). Os níveis de RNAm do FGF-1 e do FGF-2 aumentaram durante a luteólise funcional, mas diminuíram na luteólise estrutural (Neuvians *et al.*, 2004a). A produção local de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  deve ser responsável pela diminuição na expressão do FGF-2 durante a luteólise estrutural, pois, em cultivo de células luteínicas, a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  inibiu a produção de FGF-2 (Stirling *et al.*, 1991). Além disso, o FGF-2 pode ser estimulado pela angiotensina II (Stirling *et al.*, 1990), que é um importante peptídeo na fase inicial da luteólise (Hayashi e Miyamoto, 1999; Schams *et al.*, 2003). Por sua vez, o FGF-2 regula positivamente a produção de angiotensina II e estimula a secreção de PGs nas células luteínicas bovinas (Kobayashi *et al.*, 2001a).

Já o FGF-7 (Salli *et al.*, 1998) e o FGF-10 (Castilho *et al.*, 2008) mostraram-se expressos em todas as fases de desenvolvimento do corpo lúteo bovino sem sinais de mudanças. Por outro lado, a expressão do principal receptor para estes dois FGFs, o FGFR-2b, diminuiu com o início da luteólise funcional induzida pela aplicação de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , mas mostrou-se aumentada durante a luteólise estrutural em bovinos (Castilho *et al.*, 2008). Distintamente, Neuvians *et al.* (2004a) relataram aumento na expressão de receptores para FGFs (sem especificação das isoformas) durante a luteólise funcional de bovinos. Em conjunto, esses resultados sugerem ações distintas para diferentes FGFs durante a regressão luteínica. Enquanto o FGF-1 e o FGF-2 parecem participar principalmente na luteólise funcional, as ações mediadas pelo FGFR-2b parecem ser mais importantes durante a luteólise estrutural, possivelmente auxiliando na modulação da apoptose e na remodelagem tecidual.

#### **Considerações finais**

A formação completa do corpo lúteo bovino e a luteólise são controladas por mecanismos complexos que integram fatores autócrinos, parácrinos e endócrinos. Sendo a atividade secretória do corpo lúteo fundamental para a manutenção da prenhez e o controle da ciclicidade ovariana, e como a regressão prematura do corpo lúteo tem sido associada com infertilidade, aborto e desordens no ciclo ovariano, o conhecimento aprofundado deste mecanismo complexo de desenvolvimento do corpo lúteo e luteólise é importante para o desenvolvimento de estratégias que visam aumentar as taxas de concepção e controle hormonal da atividade ovariana. A relevância deste tema para a reprodução animal em seu aspecto prático bem como o progresso das abordagens moleculares investigativas deverão impulsionar o aprofundamento da compreensão dos mecanismos reguladores do corpo lúteo.

#### **Referências**

- Acosta TJ, Miyamoto A.** Vascular control of ovarian function: ovulation, corpus luteum formation and regression. *Anim Reprod Sci*, v.82/83, p.127-140, 2004.
- Acosta TJ, Yoshizawa N, Ohtani M, Miyamoto A.** Local changes in blood flow within the early and midcycle corpus luteum after prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  injection in the cow. *Biol Reprod*, v.66, p.651-658, 2002.
- Adams EC, Hertig AT.** Studies on the corpus luteum. I. Observation on the ultrastructure of development and regression of the luteal cells during the menstrual cycle. *J Cell Biol*, v.41, p.696-715, 1969.
- Alila HW, Corradino RA, Hansel W.** A comparison of the effects of cyclooxygenase prostanoids on progesterone production by small and large bovine luteal cells. *Prostaglandins*, v.36, p.259-270, 1988.
- Amselgruber W, Sinowatz F, Schams D, Skottner A.** Immunohistochemical aspects of insulin-like growth factors I and II in the bovine corpus luteum. *J Reprod Fertil*, v.101, p.445-451, 1994.
- Anderson LE, Wu Y-L, Tsai S-J, Wiltbank MC.** Prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  receptor in the corpus luteum: recent information on the gene, messenger ribonucleic acid, and protein. *Biol Reprod*, v.64, p.1041-1047, 2001.
- Anderson LL, Neal FC, Melampy RM.** Hysterectomy and ovarian function in beef heifers. *Am J Vet Res*, v.23, p.794-802, 1962.

- Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, Carter-Su C.** Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell*, v.74, p.237-244, 1993.
- Arnold DR, Binelli M, Vonk J, Alexenko AP, Drost M, Wilcox CJ, Thatcher WW.** Intracellular regulation of endometrial PGF<sub>2</sub> $\alpha$  and PGE<sub>2</sub> production in dairy cows during early pregnancy and following treatment with recombinant interferon- $\tau$ . *Domest Anim Endocrinol*, v.18, p.199-216, 2000.
- Arosh JA, Banu SK, Chapdelaine P, Madore E, Sirois J, Fortier MA.** Prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling in corpus luteum: a basis for autoregulation of luteal function. *Endocrinology*, v.145, p.2551-2560, 2004.
- Asselin E, Drolet P, Fortier MA.** Cellular mechanisms involved during oxytocin-induced prostaglandin F<sub>2</sub> alfa production in endometrial epithelial cells in vitro: role of cyclooxygenase 2. *Endocrinology*, v.138, p.4798-4805, 1997.
- Augustin HG, Braun K, Telemenakis I, Modlich U, Kuhn W.** Ovarian angiogenesis. Phenotypic characterization of endothelial cells in a physiological model of blood vessel growth and regression. *Am J Pathol*, v.147, p.339-351, 1995.
- Bazer FW, Spencer TE, Ott TL.** Interferon tau: a novel pregnancy recognition signal. *Am J Reprod Immunol*, v.37, p.412-420, 1997.
- Bazer FW, Vallet JL, Roberts RM, Sharp DC, Thatcher WW.** Role of conceptus secretory products in establishment of pregnancy. *J Reprod Fertil*, v.76, p.841-850, 1986.
- Beard AP, Lamming GE.** O estradiol concentration and the development of the uterine oxytocin receptor and oxytocin-induced PGF release in ewes. *J Reprod Fertil*, v.100, p.469-475, 1994.
- Benyo DF, Pate JL.** Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Alters Bovine Luteal Cell Synthetic Capacity and Viability. *Endocrinology*, v.130, p.854-860, 1992.
- Berisha B, Schams D.** Ovarian function in ruminants. *Domest Anim Endocrinol*, v.29, p.305-317, 2005.
- Berisha B, Schams D, Kosmann M, Amselgruber W, Einspanier R.** Expression and tissue concentration of vascular endothelial growth factor, its receptors, and localization in the bovine corpus luteum during estrous cycle and pregnancy. *Biol Reprod*, v.63, p.1106-1114, 2000.
- Berisha B, Steffl M, Amselgruber W, Schams D.** Changes in fibroblast growth factor 2 and its receptors in bovine follicles before and after GnRH application and after ovulation. *Reproduction*, v.131, p.319-329, 2006.
- Binelli M, Guzeloglu A, Badinga L, Arnold DR, Sirois J, Hansen TR, Thatcher WW.** Interferon- $\tau$  modulates phorbol ester-induced production of prostaglandin and expression of cyclooxygenase-2 and phospholipase A2 from bovine endometrial cells. *Biol Reprod*, v.63, p.417-424, 2000.
- Bogacki M, Kotwica J.** Influence of noradrenaline on progesterone synthesis and post-translational processing of oxytocin synthesis in bovine corpus luteum. *Theriogenology*, v.52, p.91-102, 1999.
- Boiti C, Zerani M, Zampini D, Gobetti A.** Nitric oxide synthase activity and progesterone release by isolated corpora lutea of rabbits in the early and mid-luteal phases of pseudopregnancy are modulated differently by prostaglandin E-2 and prostaglandin F-2<sub>is</sub> via adenylate cyclase and phospholipase C. *J Endocrinology*, v.164, p.179-186, 2000.
- Buratini Jr J, Glapinski VF, Giometti IC, Teixeira AB, Costa IB, Avellar MC, Barros CM, Price CA.** Expression of fibroblastic growth factor-8 and its cognate receptors, fibroblastic growth factor receptor (FGFR)-3c and -4, in fetal bovine preantral follicles. *Mol Reprod Dev*, v.70, p.255-261, 2005a.
- Buratini Jr J, Pinto MG, Castilho AC, Amorim RL, Giometti IC, Portela VM, Nicola ES, Price CA.** Expression and function of fibroblast growth factor 10 and its receptor, fibroblast growth factor receptor 2B, in bovine follicles. *Biol Reprod*, v.77, p.743-50, 2007.
- Buratini Jr J, Teixeira AB, Costa IB, Glapinski VF, Pinto MG, Giometti IC, Barros CM, Cao M, Nicola ES, Price CA.** Expression of fibroblast growth factor-8 and regulation of cognate receptors, fibroblast growth factor receptor-3c and -4, in bovine antral follicles. *Reproduction*, v.130, p.343-350, 2005b.
- Carambula SF, Matikainen T, Lynch MP, Flavell RA, Gonçalves PBD, Tilly JL, Rueda BR.** Caspase-3 is a pivotal mediator of apoptosis during regression of the ovarian corpus luteum. *Endocrinology*, v.143, p.1495-1501, 2002.
- Castilho AC, Giometti IC, Berisha B, Schams D, Price CA, Amorim RL, Papa PC, Buratini Jr J.** Expression of fibroblast growth factor 10 and its receptor, fibroblast growth factor receptor 2B, in the bovine corpus luteum. *Mol Reprod Dev*, v.75, p.940-945, 2008.
- Castilho ACS, Giometti IC, Costa IB, Machado MF, Teixeira AB, Papa PC, Price CA, Buratini Jr J.** Regulação da expressão gênica do receptor de fator de crescimento fibroblástico 2b (FGFR-2b) durante o desenvolvimento luteal em bovinos. *Acta Sci Vet*, v.34, s363-s363, 2006. (Resumo; Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Tecnologia de Embriões, 20, 2006, Araxá, MG).
- Cavicchio VA, Pru JK, Davis JS, Rueda BR, Townson DH.** Secretion of monocyte chemoattractant protein-1 by endothelial cells of the bovine corpus luteum: regulation by cytokines but not prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ . *Endocrinology*, v.143, p.3582-3589, 2002.
- Chegini N, Lei ZM, Rao CV.** Cellular distribution of prostacyclin synthase and specific prostacyclin binding

- sites in bovine corpora lutea of pregnancy. *Mol Cell Endocrinol*, v.71, p.133-140, 1990.
- Chegini N, Lei ZM, Rao CV, Hansel W.** Cellular distribution and cycle phase dependence of gonadotropin and eicosanoid binding sites in bovine corpora lutea. *Biol Reprod*, v.45, p.506-513, 1991.
- Damber J-E, Cajander S, Gafvels M, Selstam G.** Blood flow changes and vascular appearance in preovulatory follicles and corpora lutea in immature pregnant mare's serum gonadotropin-treated rats. *Biol Reprod*, v.37, p.651-658, 1987.
- Danet-Desnoyers G, Wetzels C, Thatcher WW.** Natural and recombinant bovine interferon  $\tau$  regulate basal and oxytocin-induced secretion of prostaglandin F $2\alpha$  and E $2$  by epithelial cells and stromal cells in the endometrium. *Reprod Fertil Dev*, v.6, p.193-202, 1994.
- Diaz FJ, Anderson LE, Wu YL, Rabot A, Tsai SJ, Wiltbank MC.** Regulation of progesterone and prostaglandin F $2\alpha$  production in the CL. *Mol Cell Endocrinol*, v.191, p.65-80, 2002.
- Doraiswamy V, Grazul-Bilska AT, Ricke WA, Redmer DA, Reynolds LP.** Immunoneutralization of angiogenic activity from ovine corpora lutea (CL) with antibodies against fibroblast growth factor (FGF) -2 and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Biol Reprod*, v.52, suppl.1, p.112, 1995.
- Fairchild DL, Pate JL.** Interferon-gamma induction of major histocompatibility complex antigens on cultured bovine luteal cells. *Biol Reprod*, v.40, p.453-457, 1989.
- Ferreira R, Gonçalves PBD, Escobar FR, Bohrer RC, Sandri LR, Oliveira JFC.** The role of angiotensin II on early mechanism of bovine ovulation via AT $2$  receptor subtype. In: Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, 39, 2006, Omaha, NB. Madison, WI: SSR, 2006. p.176. (resumo).
- Filippatos GS, Gangopadhyay N, Lalude O, Parameswaran N, Said SI, Spielman W, Uhal BD.** Regulation of apoptosis by vasoactive peptides. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, v.281, p.L749-L761, 2001.
- Friedman A, Weiss S, Levy N, Meidan R.** Role of tumor necrosis factor alpha and its type I receptor in luteal regression: induction of programmed cell death in bovine corpus luteum-derived endothelial cells. *Biol Reprod*, v.63, p.1905-1912, 2000.
- Fuchs A, Behrens O, Helmer H, Vangsted A, Ivanisevic M, Grifo J, Barros C, Fields M.** Oxytocin and vasopressin binding sites in human and bovine ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, v.163, p.1961-1967, 1990a.
- Fuchs AR, Behrens O, Helmer H, Liu CH, Barros CM, Fields MJ.** Oxytocin and vasopressin receptors in bovine endometrium and myometrium during the estrous cycle and early pregnancy. *Endocrinology*, v.127, p.629-636, 1990b.
- Garret JE, Geisert RD, Zavy MT, Gries LK, Wettemann RP, Buchanan DS.** Effect of exogenous progesterone on prostaglandin F $2\alpha$  release and the interestrus interval in the bovine. *Prostaglandins*, v.36, p.95-96, 1988.
- Garrido C, Saule S, Gospodarowicz D.** Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor gene expression in ovarian bovine granulosa cells. *Growth Factors*, v.8, p.109-117, 1993.
- Garverick HA, Smith MF, Elmore RG, Morehouse GL, Agudo LS, Zahler WL.** Changes and interrelationships among luteal LH receptors, adenylate cyclase activity and phosphodiesterase activity during the bovine estrous cycle. *J Anim Sci*, v.61, p.216-223, 1985.
- Geisert RD, Zavy MT, Biggers BG, Garrett JE, Wettemann RP.** Characterization of the uterine environment during early conceptus expansion in the bovine. *Anim Reprod Sci*, v.16, p.11-25, 1988.
- Gimpl G, Fahrenholz F.** The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, v.81, p.629-683, 2001.
- Giometti IC, Bertagnoli AC, Ornes RC, da Costa LF, Carambula SF, Reis AM, de Oliveira JF, Emanuelli IP, Gonçalves PB.** Angiotensin II reverses the inhibitory action produced by theca cells on bovine oocyte nuclear maturation. *Theriogenology*, v.63, p.1014-1025, 2005a.
- Giometti IC, Castilho ACS, Andrade PB, Costa IB, Machado MF, Price CA, Papa PC, Buratini Jr, J.** Expressão gênica do fator de crescimento fibroblástico 10 (FGF-10) durante o desenvolvimento luteal em bovinos. *Acta Sci Vet*, v.33, p.334, 2005b. (Resumo; Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Tecnologia de Embriões, 33, 2005b, Angra dos Reis, RJ).
- Girsh E, Milvae RA, Wang W, Meidan R.** Effect of endothelin-1 on bovine luteal cell function: role of PGF $2\alpha$ -induced antisteroidogenic action. *Endocrinology*, v.137, p.1306-1312, 1996a.
- Girsh E, Wang W, Mamluk R, Arditi F, Friedman A, Milvae RA, Meidan R.** Regulation of endothelin-1 in the bovine corpus luteum: elevation by prostaglandin F $2\alpha$ . *Endocrinology*, v.137, p.5191-5196, 1996b.
- Goede V, Schmidt T, Kimmina S, Kozian D, Augustin HG.** Analysis of blood vessel maturation processes during cyclic ovarian angiogenesis. *Lab Invest*, v.78, p.1385-1394, 1998.
- Goff AK.** Steroid hormone modulation of prostaglandin secretion in the ruminant endometrium during the estrous cycle. *Biol Reprod*, v.71, p.11-16, 2004.
- Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G.** Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev*, v.8, p.95-114, 1987.
- Grazul-Bilska AT, Redmer DA, Zheng J, Killilea SD, Reynolds LP.** Initial characterization of mitogenic factors produced by ovine corpora lutea of early pregnancy. *Growth Factors*, v.12, p.131-144, 1995.
- Gross TS, Thatcher WW, Hansen PJ, Lacroix MC.** Prostaglandin secretion by perfused bovine endometrium:

- secretion towards the myometrial and luminal sides at day 17 post-estrus as altered by pregnancy. *Prostaglandins*, v.35, p.342-357, 1988.
- Hanahan D.** Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science*, v.277, p.48-50, 1997.
- Hansel W, Alila HW, Dowd JP, Milvae RA.** Differential origin and control mechanisms in small and large bovine luteal cells. *J Reprod Fertil Suppl*, n.43, p.77-89, 1991
- Hansel W, Blair RM.** Bovine corpus luteum: A historic overview and implications for future research. *Theriogenology*, v.45, p.1267-1294, 1996.
- Hansel W, Concannon PW, Lukaszewska JH.** Corpora lutea of the large domestic ruminants. *Biol Reprod*, v.8, p.222-245, 1973.
- Hansel W, Dowd JP.** Hammond Memorial Lecture. New concepts in the control of corpus luteum function. *J Reprod Fertil*, v.78, p.755-768, 1986.
- Harrison LM, Kenny N, Niswender GD.** Progesterone production, LH receptors, and oxytocin secretion by ovine luteal cell types on days 6, 10 and 15 of the oestrous cycle and day 25 of pregnancy. *J Reprod Fertil*, v.79, p.539-548, 1987.
- Hawkins DE, Belfiore CJ, Kile JP, Niswender GD.** Regulation of messenger ribonucleic acid encoding 3 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase/D5-D4-isomerase in the ovine corpus luteum. *Biol Reprod*, v.48, p.1185-1190, 1993.
- Hayashi K, Acosta TJ, Berisha B, Kobayashi S, Ozawa T, Fukuda R, Kojima A, Othani M, Schams D, Miyamoto A.** Real-time changes in the local angiotensin system and prostaglandin production in the regressing corpus luteum in the cow. *Biol Reprod*, v.64, suppl. 1, p.132, 2001.
- Hayashi K, Miyamoto A.** Angiotensin II interacts with prostaglandin F2 $\alpha$  and endothelin-1 as a local luteolytic factor in the bovine corpus luteum in vitro. *Biol Reprod*, v.60, p.1104-1109, 1999.
- 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. *Biol Reprod*, v.62, p.162-167, 2000.
- Hixon JE, Hansel W.** Evidence for preferential transfer of prostaglandin F2 $\alpha$  to the ovarian artery following intrauterine administration in cattle. *Biol Reprod*, v.11, p.543-552, 1974.
- Hossner KL, McCusker RH, Dodson MV.** Insulin-like growth factors and their binding proteins in domestic animals. *Anim Sci*, v.64, p.1-15, 1997.
- Igarashi M, Finch PW, Aaronson SA.** Characterization of recombinant human fibroblast growth factor-10 (FGF-10) reveals functional similarities with keratinocyte growth factor (FGF-7). *J Biol Chem*, v.273, p.13230-13235, 1998.
- Ivell R, Rust W, Einspanier A, Hartung S, Fields M, Fuchs AR.** Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the reproductive tract of the pregnant cow: rescue of luteal oxytocin production at term. *Biol Reprod*, v.53, p.553-560, 1995.
- Jaroszewski 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. *Proc Soc Exp Biol Med*, v.224, p.50-55, 2000.
- Jaroszewski J, Kotwica J.** Reduction of ovarian oxytocin content from early luteal phase does not affect the corpus luteum secretory function in cattle. *Reprod Nutr Dev*, v.34, p.175-182, 1994.
- Jenner LJ, Parkinson TJ, Lamming GE.** Uterine oxytocin receptors in cyclic and pregnant cows. *J Reprod Fertil*, v.91, p.49-58, 1991.
- Jones LS, Ottobre JS, Pate JL.** Progesterone regulation of luteinizing hormone receptors on cultured bovine luteal cells. *Mol Cell Endocrinol*, v.85, p.33-39, 1992.
- Juengel JL, Meberg BM, Turzillo AM, Nett TM, Niswender GD.** Hormonal regulation of mRNA encoding steroidogenic acute regulatory protein in ovine corpora lutea. *Endocrinology*, v.136, p.5423-5429, 1995a.
- Juengel JL, Nett TM, Anrthony RV, Niswender GD.** Effects of luteotropic and luteolytic hormones on expression of mRNA encoding insulin-like growth factor I and growth hormone receptor in the ovine corpus luteum. *J Reprod Fertil*, v.110, p. 291-298, 1997.
- Juengel JL, Nett TM, Tandeski TM, Eckery DC, Sawyer HR, Niswender GD.** Effect of luteinizing hormone and growth hormone on luteal development in hypophysectomized ewes. *Endocrine*, v.3, p.323-326, 1995b.
- Kaluz S, Fisher PA, Kaluzova M, Sheldrick EL, Flint APF.** Structure of an ovine interferon receptor and its expression in endometrium. *J Mol Endocrinol*, v.17, p.207-215, 1996.
- Kamada D, Matsui M, Shibamura T, Yamamoto D, Schams D, Miyamoto A.** Suppression of corpus luteum development at early stage of formation by antibody against vascular endothelial growth factor in the cow. *Biol Reprod*, v.71, suppl., p.451, 2004.
- Karsch FJ, Foster DL, Legan SJ, Ryan KD, Peter GK.** Control of preovulatory endocrine events in the ewe interrelationship of estradiol, progesterone and luteinizing hormone. *Endocrinology*, v.105, p.421-426, 1979.
- Katoh Y, Katoh M.** Comparative genomics on FGF7, FGF10, FGF22 orthologs, and identification of fgf25. *Int J Mol Med*, v.16, p.767-770, 2005.
- Kirby CJ, Thatcher WW, Collier RJ, Simmen FA, Lucy MC.** Effects of growth hormone and pregnancy on

- expression of growth hormone receptor, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein 2 and 3 genes in bovine uterus, ovary and oviduct. *Biol Reprod*, v.55, p.996-1002, 1996.
- Knickerbocker JJ, Wiltbank MC, Niswender GP.** Mechanisms of luteolysis in domestic livestock. *Domest Anim Endocrinol*, v.5, p.91-107, 1988.
- Kobayashi S, Berisha B, Amselgruber WM, Schams D, Miyamoto A.** Production and localization of angiotensin II in the bovine early corpus luteum: a possible interaction with luteal angiogenic factors and prostaglandin F<sub>2</sub> alfa. *J Endocrinol*, v.170, p.369-380, 2001a.
- Kobayashi S, Miyamoto A, Berisha B, Schams D.** Growth hormone, but not luteinizing hormone, acts with luteal peptides on prostaglandin F<sub>2</sub> and progesterone secretion by bovine corpora lutea in vitro. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, v.63, n.3, p.79-92, 2001b.
- Kölle S, Sinowatz F, Boie G, Lincoln D.** Development changes in the expression of the growth hormone receptor messenger ribonucleic acid and protein in the bovine ovary. *Biol Reprod*, v.59, p.836-842, 1998.
- Kotwica J, Bogacki M.** Physiological importance of dopamine as a noradrenaline precursor in the corpus luteum. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, v.26, p.S29-S35, 1999.
- Kotwica J, Miszkiel G, Skarzynski D, Bogacki M.** Effect of progesterone on its own synthesis in bovine corpus luteum. *Biol. Reprod.*, v.58, Suppl. 1, p.338, 1998.
- Kotwica J, Skarzynski D, Jaroszewski J, Kotwica G.** The effect of noradrenaline on the release of progesterone and ovarian oxytocin in cattle: mechanism of action. *Anim Reprod Sci*, v.26, p.179-191, 1991.
- Kotwica J, Skarzynski D, Mlynarczyk J, Rekawiecki R.** Role of prostaglandin E<sub>2</sub> in basal and noradrenaline-induced progesterone secretion by the bovine corpus luteum. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, v.70, p.351-359, 2003.
- Kruip TA, Vullings HG, Schams D, Jonis J, Klarenbeek A.** Immunocytochemical demonstration of oxytocin in bovine ovarian tissues. *Acta Endocrinol (Copenh)*, v.109, p.537-542, 1985.
- Kuehl FA, Cirillo VJ Jr, Zanetti ME, Beveridge GC, Ham EA.** The effect of estrogen upon cyclic nucleotide and prostaglandin levels in the rat uterus. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, v.1, p.313-323, 1976.
- Lafrance M, Goff AK.** Effects of progesterone and oestradiol-17 $\beta$  on oxytocin-induced release of prostaglandin F<sub>2a</sub>. *J Reprod Fertil*, v.82, p.429-436, 1988.
- Lei ZM, Chegini N, Rao CV.** Quantitative cell composition of human and bovine corpora lutea from various reproductive states. *Biol Reprod*, v.44, p.1148-1156, 1991.
- Liebermann J, Schams D.** Actions of somatotrophin on oxytocin and progesterone release from the microdialysed bovine corpus luteum in vitro. *J Endocrinol*, v.143, p.243-250, 1994.
- Liebermann J, Schams D, Miyamoto A.** Effects of local growth factors on the secretory function of bovine corpus luteum during the oestrous cycle and pregnancy in vitro. *Reprod Fertil Dev*, v.8, p.1003-1011, 1996.
- Lucy MC, Byatt, RJC, Curran TL, Curran DF, Collier RJ.** Placental lactogen and somatotropin: hormone binding to the corpus luteum and effects on the growth and functions of the ovary in heifers. *Biol Reprod*, v.50, p.1136-1144, 1994.
- Lucy MC, Collier, RJ, Kitchell ML, Dibner JJ, Hauser SD, Krivi GG.** Immunohistochemical and nucleic acid analysis of somatotropin receptor populations in the bovine ovary. *Biol Reprod*, v.48, p.1219-1227, 1993.
- Magness RR, Huie JM, Hoyer GL, Huecksteadt TP, Reynolds LP, Seperich GJ, Whysong G, Weems CW.** Effect of chronic ipsilateral or contralateral intrauterine infusion of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) on luteal function of unilaterally ovariectomized ewes. *Prostaglandins Med*, v.6, p.389-401, 1981.
- Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD.** Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*, v.277, p.55-60, 1997.
- Malven PV, Hansel W.** Ovarian function in dairy heifers following hysterectomy. *Dairy Sc.*, v.47, p.1388-1393, 1964.
- Mann GE, Lamming GE.** Use of repeated biopsies to monitor endometrial oxytocin receptors in the cow. *Vet Rec*, v.135, p.403-405, 1994.
- Marques VB, Bertan CM, Almeida, AB, Papa PC, Binelli, M.** Interferon-tau e o reconhecimento da gestação em bovinos. *Rev Bras Reprod Anim*, v.31, p.479-488, 2007.
- Mazerbourg S, Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Conover CA, Laurendeau I, Vidaud M, Tossier-Klopp G, Zapf J, Monget P.** Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in ovine, bovine, porcine, and equine ovarian follicles: involvement in IGF binding protein-4 proteolytic degradation and mRNA expression during follicular development. *Endocrinology*, v.142, p.5243-5253, 2001.
- McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC.** Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiol Rev*, v.79, p.263-323, 1999.
- McCracken JA, Glew ME, Scaramuzzi RJ.** Corpus luteum regression induced by prostaglandin F<sub>2a</sub>. *J Clin Endocrinol Metab*, v.30, p.544-547, 1970.
- McCracken JA, Schramm W, Okulicz WC.** Hormone receptor control of pulsatile secretion of PGF<sub>2a</sub> from ovine uterus during luteolysis and its abrogation in early pregnancy. *Anim Reprod Sci*, v.7, p.31-55, 1984.
- McGuire WJ, Juengel JT, Niswender GD.** Protein kinase C second messenger system mediates the

- antistereoidogenic effects of PGF2 alfa in the ovine corpus luteum in vivo. *Biol Reprod*, v.51, p.800-806, 1994.
- Meyer HH, Mittermeier T, Schams D.** Dynamics of oxytocin, estrogen and progesterin receptors in the bovine endometrium during the estrous cycle. *Acta Endocrinol*, (Copenh), v.118, p.96-104, 1988.
- Milvae RA, Hansel W.** The effects of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) and 6-keto-PGF<sub>1a</sub> on bovine plasma progesterone and LH concentrations. *Prostaglandins*, v.20, p.641-647, 1980.
- Milvae RA, Hansel W.** Prostacyclin, prostaglandin F<sub>2</sub> alpha and progesterone production by bovine luteal cells during the estrous cycle. *Biol Reprod*, v.29, p.1063-1068, 1983.
- Milvae RA, Hinckley ST, Carlson JC.** Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bovine corpus luteum. *Theriogenology*, v.45, p.1327-1349, 1996
- Miszkiel G, Kotwica J.** Mechanism of action of noradrenaline on secretion of progesterone and oxytocin by the bovine corpus luteum in vitro. *Acta Vet Hung*, v.49, p.39-51, 2001.
- Miwa M, Tokuda H, Tsushita K, Kotoyori J, Takahashi Y, Ozaki N, Kozawa O, Oiso Y.** Involvement of pertussis toxin-sensitive GTP-binding protein in prostaglandin F<sub>2a</sub> induced phosphoinositide hydrolysis in osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun*, v.171, p.1229-1235, 1990.
- Miyamoto A, Shirasuna K, Wijayagunawardane MPB, Watanabe S, Hayashi M, Yamamoto D, Matsui M, Acosta TJ.** Blood flow: A key regulatory component of corpus luteum function in the cow. *Domest Anim Endocrinol*, v.29, p.329-339, 2005.
- Neuvians TP, Berisha B, Schams D.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF) expression during induced luteolysis in the bovine corpus luteum. *Mol Reprod Dev*, v.67, p.389-395, 2004a.
- Neuvians TP, Schams D, Berisha B, Pfaffl MW.** Involvement of pro-inflammatory cytokines, mediators of inflammation, and basic fibroblast growth factor in prostaglandin F<sub>2alpha</sub>-induced luteolysis in bovine corpus luteum. *Biol Reprod*, v.70, p.473-480, 2004b.
- Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, Mcintosh EW.** Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev*, v.80, p.1-29, 2000.
- Niswender GD, Schwall RH, Fitz TA, Farin CE, Sawyer HR.** Regulation of luteal function in domestic ruminants: new concepts. *Recent Prog Horm Res*, v.41, p.101-151, 1985.
- Nogueira MFG, Melo DS, Carvalho LM, Fuck EJ, Trinca LA, Barros CM.** Do high progesterone concentrations decrease pregnancy rates in embryo recipients synchronized with PGF<sub>2a</sub> and eCG? *Theriogenology*, v.61, p.1283-1290, 2004.
- Nothnick WB, Pate JL.** Interleukin-1 is a potent stimulator of prostaglandin synthesis in bovine luteal cells. *Biol Reprod*, v.43, p.169-173, 1990.
- 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<sub>2a</sub>-induced luteolysis in the cow. *Biol Reprod*, v.58, p.103-108, 1998.
- Ohtani M, Oki N, Tanimura M, Kobayashi S, Acosta TJ, Hayashi K, Miyamoto A.** Changes of progesterone and endothelin concentrations in the peripheral plasma of female calves and cycling cows: effects of PGF<sub>2a</sub>. *J Reprod Dev*, v.47, p.37-43, 2001.
- Okuda K, Miyamoto A, Sauerwein H, Schweigert FJ, Schams D.** Evidence for oxytocin receptors in cultured bovine luteal cells. *Biol Reprod*, v.46, p.1001-1006, 1992.
- Okuda K, Miyamoto Y, Sharzynski DJ.** Regulation of endometrial PGF<sub>2I</sub> synthesis during luteolysis and early pregnancy in cattle. *Domest Anim Endocrinol*, v.23, p.255-264, 2002.
- Okuda K, Sakumoto R, Uenoyama Y, Berisha B, Miyamoto A, Schams D.** Tumor necrosis factor alpha receptors in microvascular endothelial cells from bovine corpus luteum. *Biol Reprod*, v.61, p.1017-1022, 1999a.
- Okuda K, Uenoyama Y, Naito C, Sakabe Y, Kawate N.** Luteinizing hormone receptor in the bovine corpus luteum during the oestrous cycle and pregnancy. *Reprod Fertil Dev*, v.11, p.147-151, 1999b.
- Orlidge A, D'Amore PA.** Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol*, v.105, p.1455-1462, 1987.
- O'Shea JD, Rodgers RJ, D'Occhio MJ.** Cellular composition of the cyclic corpus luteum of the cow. *J Reprod Fertil*, v.85, p.483-487, 1989.
- Parker CW.** Neutrophil mechanisms. *Am Rev Respir Dis*, v.143, p.S59-S60, 1991.
- Parmer TG, Roberts Jr CT, Leroith D, Adashi EY, Khan I, Solan N, Nelson S, Zelberstein M, Gibori G.** Expression, action, and steroidal regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptor in the rat corpus luteum: their differential role in the two cell populations forming the corpus luteum. *Endocrinology*, v.129, p.2924-2932, 1991.
- Penny LA, Armstrong D, Bramley TA, Webb R, Collins RA, Watson ED.** Immune cells and cytokine production in the bovine corpus luteum throughout the oestrous cycle and after induced luteolysis. *J Reprod Fertil*, v.115, p.87-96, 1999.
- Pescador N, Soumano K, Stocco DM, Price CA, Murphy BD.** Steroidogenic acute regulatory protein in bovine corpora lutea. *Biol Reprod*, v.55, p.485-491, 1996.
- Pesta M, Muszynska A, Kucharski J, Superata J, Kotwica J.** Beta-adrenergic receptors in corpora lutea from



- different stages of the estrus cycle in conscious and slaughtered cattle. *Biol Reprod*, v.50, p.215-221, 1994.
- Piper PJ, Vane JR, Wyllie JH.** Inactivation of prostaglandins by the lungs. *Nature*, v.225, p.600-604, 1970.
- Powell WS, Hammerstrom S, Samuelsson B.** Localization of a prostaglandin F<sub>2α</sub> receptor in bovine corpus luteum plasma membranes. *Eur J Biochem*, v.61, p.605-611, 1976.
- Putney DJ, Torres CAA, Gross TS, Thatcher WW, Plant C, Drost M.** Modulation of uterine prostaglandin biosynthesis by pregnant and nonpregnant cows at day 17 post-estrus in response to in vivo and in vitro heat stress. *Anim Reprod Sci*, v.20, p.31-47, 1989.
- Reynolds LP, Redmer DA.** Expression of the angiogenic factors, basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in the ovary. *J Anim Sci*, v.76, p.1671-1681, 1998.
- Reynolds LP, Stigler J, Hoyer GL, Magness RR, Huie JM, Huecksteadt TP, Whysong GL, Behrman HR, Weems CW.** Effect of PGE1 on PGF2 alpha-induced luteolysis in nonbred ewes. *Prostaglandins*, v.21, p.957-972, 1981.
- Ricke WA, Redmer DA, Reynolds LP.** Initial characterization of mitogenic factors produced by porcine corpora lutea throughout the estrous cycle. *Biol Reprod*, v.52, suppl.1, p.112, 1995.
- Rivera GM, Chandrasekher YA, Evans AC, Giudice LC, Fortune JE.** A potential role for insulin-like growth factor binding protein-4 proteolysis in the establishment of ovarian follicular dominance in cattle. *Biol Reprod*, v.65, p.102-111, 2001.
- Robinson R, Hammond A, Nicklin L, Mann G, Hunter M.** Angiogenesis and its physiological control in the ovary. *Biol Reprod*, v.77, 62-b-62, abstr.EX3, 2007a. (Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, 40, 2007, San Antonio, TX).
- Robinson RS, Nicklin LT, Hammond AJ, Schams D, Hunter MG, Mann GE.** Fibroblast growth factor 2 Is more dynamic than vascular endothelial growth factor a during the follicle-luteal transition in the cow. *Biol Reprod*, v.77, p.28-36, 2007b.
- Roby KF, Weed J, Lyles R, Terranova PF.** Immunological evidence for a human ovarian tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Endocrinol Metab*, v.71, p.1096-1102, 1990.
- Rueda BR, Hendry IR, Hendry WJ Jr, Stormshak F, Slayden OD, Davis JS.** Decreased progesterone levels and progesterone receptor antagonists promote apoptotic cell death in bovine luteal cells. *Biol Reprod*, v.62, p.269-276, 2000.
- Sá Filho OG.** *Efeito de tratamentos com progesterona e/ou estradiol na incidência de regressão prematura do corpo lúteo após a primeira ovulação em vacas Nelore pós-parto.* 2007. 135f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2007.
- Sakamoto K, Miwa K, Ezashi T, Okuda-Ashitaka E, Okuda K, Houtani T, Sugimoto T, Ito S, Hayaishi O.** Expression of mRNA encoding the prostaglandin F<sub>2α</sub> receptor in bovine corpora lutea throughout the oestrous cycle and pregnancy. *J Reprod Fertil*, v.103, p.99-105, 1995.
- Sakamoto R, Ando Y, Okuda K.** Progesterone release of bovine corpus luteum in response to oxytocin in different culture systems. *J Reprod Dev*, v.42, p.199-204, 1996.
- Salli U, Bartol FF, Wiley AA, Tarleton BJ, Braden TD.** Keratinocyte growth factor expression by the bovine corpus luteum. *Biol Reprod*, v.59, p.77-83, 1998.
- Sánchez-Criado JE, Martín de las Mulas J, Bellido C, Aguilar R, Garrido-Gracia JC.** Gonadotrope oestrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$  and progesterone receptor immunoreactivity after ovariectomy and exposure to oestradiol benzoate, tamoxifen or raloxifene in the rat: correlation with LH secretion. *J Endocrinol*, v.184, p.59-68, 2005.
- Santos RM.** *Efeito da quantidade de concentrado da dieta de vacas Holandesas não-lactantes na progesterona plasmática e na produção de prostaglandina pelo endométrio.* 2005. 87f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP, 2005.
- Sauerwein H, Miyamoto A, Gunther J, Meyer HHD, Schams D.** Binding and action of insulin-like growth factors and insulin in bovine luteal tissue during the oestrous cycle. *J Reprod Fertil*, v.96, p.103-115, 1992.
- Schams D.** Regulation of bovine intra-luteal function by peptide hormones. *J Physiol Pharmacol*, v.43, suppl.1, p.117-129, 1992.
- Schams D, Amselgruber W, Einspanier R, Sinowatz F, Gospodarowicz D.** Localization and tissue concentration of basic fibroblast growth factor in the bovine corpus luteum. *Endocrine*, v.2, p.907-912, 1994.
- Schams D, Berisha B.** Regulation of corpus luteum function in cattle – an overview. *Reprod Domest Anim*, v.39, p.241-251, 2004.
- Schams D, Berisha B.** Steroids as local regulators of ovarian activity in domestic animals. *Domest Anim Endocrinol*, v.23, p.53-65, 2002.
- Schams D, Berisha B, Kosmanna M, Amselgruber WM.** Expression and localization of IGF family members in bovine antral follicles during final growth and in luteal tissue during different stages of estrous cycle and pregnancy. *Domest Anim Endocrinol*, v.22, p.51-72, 2002.
- Schams D, Berisha B, Kosmann M, Einspanier R, Amselgruber WM.** Possible role of growth hormone, IGFs

- and IGF-binding proteins in the regulation of ovarian function in large farm animals. *Domest Anim Endocrinol*, v.17, p.279-285, 1999.
- Schams D, Berisha B, Neuvians T, Amselgruber W, Kraetzl WD.** Real-time changes of the local vasoactive peptide systems (angiotensin, endothelin) in the bovine corpus luteum after induced luteal regression. *Mol Reprod Dev*, v.65, p.57-66, 2003.
- Schams D, Kosmann M, Berisha B, Amselgruber WM, Miyamoto A.** Stimulatory and synergistic effects of luteinizing hormone and insulin like growth factor 1 on the secretion of vascular endothelial growth factor and progesterone of cultured bovine granulosa cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, v.109, p.155-162, 2001.
- Shaham-Albalancy A, Folman Y, Kaim M, Rosenberg M, Wolfenson D.** Delayed effect of progesterone concentration on bovine uterine PGF $2\alpha$  secretion in the subsequent oestrous cycle. *Reproduction*, v.122, p.643-648, 2001.
- Shibaya M, Matsuda A, Hojo T, Acosta TJ, Okuda K.** Expressions of estrogen receptors in the bovine corpus luteum: cyclic changes and effects of prostaglandin F $2\alpha$  and cytokines. *J Reprod Dev*, v.53, p.1059-68., 2007.
- Silvia WJ, Lewis GS, McCracken JA, Thatcher WW, Wilson Jr. L.** Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin F $2\alpha$  during luteolysis in ruminants. *Biol Reprod*, v.45, p.655-663, 1991.
- Skarzynski D, Kotwica J.** Mechanism of noradrenaline influence on the secretion of ovarian oxytocin and progesterone in conscious cattle. *J Reprod Fertil*, v.97, p.419-424, 1993.
- Skarzynski DJ, Jaroszewski JJ, Okuda K.** Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and nitric oxide in luteolysis in cattle. *Domest Anim Endocrinol*, v.29, p.340-346, 2005.
- Skarzynski DJ, Kobayashi S, Okuda K.** Influence of nitric oxide and noradrenaline on prostaglandin F(2)( $\alpha$ )-induced oxytocin secretion and intracellular calcium mobilization in cultured bovine luteal cells. *Biol Reprod*, v.63, p.1000-1005, 2000.
- Skarzynski DJ, Okuda K.** Different actions of noradrenaline and nitric oxide on the output of prostaglandins and progesterone in cultured bovine luteal cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, v.60, p.35-47, 2000.
- Skarzynski DJ, Okuda K.** Sensitivity of bovine corpora lutea to prostaglandin F $2\alpha$  is dependent on progesterone, oxytocin, and prostaglandins. *Biol Reprod*, v.60, p.1292-1298, 1999.
- Sleeman M, Fraser J, McDonald M, Yuan S, White D, Grandison P, Kumble K, Watson JD, Murison JG.** Identification of a new fibroblast growth factor receptor, FGFR-5. *Gene*, v.271, p.171-182, 2001.
- Spencer TE, Johnson, GA, Burghardt, RC, Bazer FW.** Progesterone and placental hormone actions on the uterus: insights from domestic animals. *Biol Reprod*, v.71, p.2-10, 2004.
- Spencer TE, Ott TL, Bazer FW.** Tau interferon: pregnancy recognition signal in ruminants. *Proc Soc Exp Biol Med*, v.213, p.215-229, 1996.
- Spicer LJ, Echterkamp SE.** The ovarian insulin and insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animals. *Domest Anim Endocrinol*, v.12, p.223-245, 1995.
- Spicer LJ, Ireland JJ, Roche JF.** Changes in serum LH progesterone and specific binding of 251I-hCG to luteal cells during regression and development of bovine corpora lutea. *Biol Reprod*, v.25, p.832-841, 1981.
- Stirling D, Magness RR, Stone R, Waterman MR, Simpson ER.** Angiotensin II inhibits luteinizing hormone-stimulated cholesterol side chain cleavage expression and stimulates basic fibroblast growth factor expression in bovine luteal cells in primary culture. *J Biol Chem*, v.265, p.5-6, 1990.
- Stirling D, Waterman MR, Simpson ER.** Expression of mRNA encoding basic fibroblast growth factor (bFGF) in bovine corpora lutea and cultured luteal cells. *J Reprod Fertil*, v.91, p.1-8, 1991.
- Stronge AJH, Screenan JM, Diskin MG, Mee JF, Kenny DA, Morris DG.** Post-insemination milk progesterone concentration and embryo survival in dairy cows. *Theriogenology*, v.64, p.1212-1224, 2005.
- Tanaka J, Acosta TJ, Berisha B, Tetsuka M, Matsui M, Kobayashi S, Schams D, Miyamoto A.** Relative changes in mRNA expression of angiopoietins and receptors tie in bovine corpus luteum during estrous cycle and prostaglandin F $2\alpha$ -induced luteolysis: a possible mechanism for the initiation of luteal regression. *J Reprod Dev*, v.50, p.619-26, 2004.
- Thatcher WW, Bazer FW, Sharp DC, Roberts RM.** Interrelationships between uterus and conceptus to maintain corpus luteum function in early pregnancy: sheep, cattle, pigs and horses. *J Anim Sci*, v.62, p.25-46, 1986.
- Thatcher WW, Guzeloglu A, Mattos R, Binelli M, Hansen TR, Pru JK.** Uterine-conceptus interactions in reproductive failure in cattle. *Theriogenology*, v.56, p.1435-1450, 2001.
- Tsai S, Wiltbank M.** Prostaglandin F $2\alpha$  regulates distinct physiological changes in early and mid-cycle bovine corpora lutea. *Biol Reprod*, v.58, p.346-352, 1998.
- Tsai SJ, Anderson LE, Juengel J, Niswender GD, Wiltbank MC.** Regulation of prostaglandin F $2\alpha$  and E receptor mRNA by prostaglandin F $2\alpha$  in ovine corpora lutea. *J Reprod Fertil*, v.114, p.69-75, 1998.
- Vane JR, Botting R.** Mediators from endothelial cells. In: Samuelsson B (Ed). *Advances in prostaglandin, thromboxane and leukotriene research*. New York: Raven Press, 1990. p.230.
- Wathes DC.** Possible actions of gonadal oxytocin and vasopressin: A review. *J Reprod Fertil*, v.71, p.315-345, 1984.
- Wathes DC, Swann RW, Birkett SD, Porter DG, Pickering BT.** Characterization of oxytocin, vasopressin,

and neurophysin from the bovine corpus luteum. *Endocrinology*, v.113, p.693-698, 1983.

**Weber DM, Fields PA, Romrell LJ, Tumwasorn S, Ball BA, Drost M, Fields MJ.** Functional differences between small and large luteal cells of the late-pregnant vs. nonpregnant cow. *Biol Reprod*, v.37, p.685-697, 1987.

**Wezel IL, Umapathysivam K, Tilleyb WD, Rodgers RJ.** Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor in bovine ovarian follicles. *Mol Cell Endocrinol*, v.115, p.133-140, 1995.

**Wiltbank MC, Belfiore CJ, Niswender GD.** Steroidogenic enzyme activity after acute activation of protein kinase (PK) A and PKC in ovine small and large luteal cells. *Mol Cell Endocrinol*, v.97, p.1-7, 1993.

**Wiltbank MC, Gallagher KP, Christensen AK, Brabec RK, Keyes PL.** Physiological and immunological evidence for a new concept of blood flow regulation in the corpus luteum. *Biol Reprod*, v.42, p.139-149, 1990.

**Woody CO, First NL, Pope AL.** Effect of exogenous progesterone on estrous cycle length. *J Anim Sci*, v.26, p.139-141, 1967.

**Xiao C, Liu WJ, Sirois J, Goff AK.** Regulation of cyclooxygenase-2 and prostaglandin F synthase gene expression by steroid hormones and interferon- $\tau$  in bovine epithelial cells. *Endocrinology*, v.139, p.2293-2299, 1998.

**Zheng J, Redmer DA, Reynolds LP.** Vascular development and heparin-binding growth factors in the bovine corpus luteum at several stages of the estrous cycle. *Biol Reprod*, v.49, p.1177-1189, 1993.

**Zolti M, Meirrom R, Shemesh M, Wollach D, Mashiach S, Shore L, Rafael ZB.** Granulosa cells as a source and target organ for tumor necrosis factor-alpha. *FEBS Lett*, v.261, p.253-255, 1990.

---