



Luteólise em bovinos: revisão

Luteolysis in cattle: review

E. Trevisol¹, J.C.P. Ferreira^{1,3}, C.L. Ackermann¹, F.C. Destro¹, J.B. Amaral²

¹Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ, UNESP Botucatu, SP, Brasil.

²Laboratório de Biotecnologia Aplicada à Produção Animal, Instituto de Zootecnia, Nova Odessa, SP, Brasil.

³jcferreira@fmvz.unesp.br

Resumo

O fenômeno da luteólise é conhecido como o processo em que o corpo lúteo (CL) sofre regressão, caracterizada inicialmente por uma diminuição na concentração plasmática de progesterona (P4). A luteólise é bastante complexa e envolve vários processos desencadeados a partir do não reconhecimento da gestação e do aumento na liberação pulsátil de prostaglandina F2 α (PGF2 α). O aumento na pulsatilidade está envolvido com o aumento de receptores endometriais para ocitocina e estrógeno. Quando altas concentrações de PGF2 α se ligam aos receptores no CL, desencadeiam uma série de alterações nas expressões gênicas dos fatores angiogênicos e vasoativos, que influenciam direta ou indiretamente no CL. As alterações nas expressões gênicas são necessárias para aumentar ainda mais as concentrações de PGF2 α intralútea, conseqüentemente diminuir as concentrações de P4 e regredir o tecido luteínico. Assim sendo, o objetivo deste trabalho é revisar o processo de luteólise em bovinos.

Palavras-chave: bovinos, fatores angiogênicos, luteólise, vasoativos.

Abstract

Luteolysis is known as a process where the corpus luteum (CL) regresses, initially characterized by a decrease in progesterone (P4) plasmatic concentration. Luteolysis is very complex and involves many processes triggered through the lack of maternal recognition and rise of prostaglandin F2 α (PGF2 α) pulsate release. Increase of pulsatility is involve with ocitocine and estrogen endometrial receptors increase. When PGF2 α high concentrations bind to CL receptor a series of changes in angiogenics and vasoactives factores gene expression are triggered influencing direct or indirectly in CL. Modifications in genetic expression are required for further increase intraluteal PGF2 α concentrations and consequently decrease P4 concentrations and regressing luteal tissue. This paper objective is to review bovine luteolysis.

Keywords: angiogenic factors, cattle, luteolysis, vasoactive.

Introdução

No bovino, o ciclo estral dura, em média, 21 dias, e esse ciclo é dividido em duas fases, uma marcada pela alta concentração de estrógeno (fase estrogênica) e outra pela progesterona (fase lútea). A fase lútea ocorre entre a ovulação e a luteólise, durando em média 17 dias. O corpo lúteo (CL) é uma glândula endócrina temporária que tem como principal função a secreção de progesterona, responsável pela preparação do útero para o início e a manutenção da gestação (Siqueira et al., 2009).

Vários fatores angiogênicos e vasoativos estão presentes no CL. Entre os fatores angiogênicos, pode-se citar: fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), angiopoetina (ANPT-1 e -2) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), responsáveis pela formação de novos vasos sanguíneos e dispersão de P4; e entre os fatores vasoativos: endotelina-1 (EDN1), angiotensina II (Ang II) e o óxido nítrico (NO), responsáveis pelo fluxo sanguíneo (Miyamoto et al., 2009).

Na ausência de um embrião viável, a PGF2 α naturalmente é secretada pelo endométrio e desencadeia uma série de alterações irreversíveis no CL, fazendo com que não tenha mais função.

Prostaglandina

As prostaglandinas (PGs) são importantes mediadores de várias funções reprodutivas na fêmea incluindo luteólise, ovulação e reconhecimento materno da gestação. O endométrio bovino secreta PGEs e PGF2 α durante todo o ciclo estral, mas o padrão de secreção modifica-se ao longo deste. A PGF2 α tem sido identificada como luteolítico natural em várias espécies de mamíferos (Waite et al., 2005). Produzida no endométrio, alcança a circulação venosa uterina e, por meio de mecanismo contracorrente (que envolve transporte ativo), passa ao sistema arterial ovariano, onde produz vasoconstrição e, conseqüentemente, luteólise

(Cunningham, 2004).

Nos bovinos, entre os dias 15 e 17 do ciclo, período crítico de iniciação da luteólise, ocorre importante aumento da secreção endometrial de $\text{PGF}_{2\alpha}$ na ausência de um embrião viável (Tanikawa et al., 2005). Contudo, quando estabelecida a prenhez, as prostaglandinas E1 e E2 desempenham importante função de manutenção do corpo lúteo, evitando a queda de P4. Em ovelhas, o PGE1 aumenta os receptores de LH nos tecidos caruncular e luteal, prevenindo a conversão de PGE2 em $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Weems et al., 2010).

A luteólise é desencadeada pelo aumento da amplitude dos pulsos de $\text{PGF}_{2\alpha}$. Inicialmente, observam-se picos (2-3) de secreção que elevam a concentração plasmática de PGFM a valores $>100-125$ pg/mL. Subsequentemente, observa-se grande aumento da magnitude do pulso, e a PGFM alcança valores em torno de 550 pg/mL. Nesse momento, o fluxo sanguíneo ovariano e a síntese de P4, que já se encontram em declínio, apresentam súbita elevação por duas horas e voltam a declinar progressivamente até a P4 alcançar valores menores que 1 ng/mL. Durante o período de declínio continuam acontecendo picos de secreção de $\text{PGF}_{2\alpha}$, contudo a amplitude deles diminui progressivamente. Os pulsos sequenciais acontecem a cada 9-12 horas, duram, em média, quatro horas, e o processo todo tem duração aproximada de 30 h (Miyamoto et al., 2005; Ginther et al., 2007, 2010a, b).

As rápidas alterações observadas no padrão de secreção de P4 durante a luteólise não são acompanhadas de modificações do CL, que tem seu volume reduzido pela metade somente após 12 horas (Acosta e Miyamoto, 2004).

O corpo lúteo dos bovinos possui receptores específicos para $\text{PGF}_{2\alpha}$, contudo a afinidade desses receptores é maior entre o 13° e o 20° . A administração de $\text{PGF}_{2\alpha}$ em ovelhas e novilhas na fase média do ciclo estral causa, de 4 a 12 horas após sua administração, diminuição significativa no mRNA luteínico da proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), responsável pelo transporte de colesterol citoplasmático para o interior da mitocôndria (Waite et al., 2005).

A ligação da $\text{PGF}_{2\alpha}$ a seus receptores na membrana das células luteais esteroidogênicas também estimula a atividade da proteína quinase C, que interrompe a produção de P4 de diversas maneiras: diminuindo a captação e o transporte de colesterol para o citoplasma e para a mitocôndria, promovendo retroalimentação negativa dos receptores de LH e, possivelmente, aumentando a expressão e a ativação das proteínas envolvidas nos processos de apoptose (revisado por Bertan et al., 2006).

O fator de necrose tumoral ($\text{TNF}\alpha$) tem efeitos estimulatórios na liberação de $\text{PGF}_{2\alpha}$ na fase lútea tardia do ciclo e interfere na produção *in vitro* de progesterona por células luteínicas bovinas. A exposição endometrial simultaneamente ao $\text{TNF}\alpha$ e OT apresenta efeito estimulatório sobre a liberação de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Miyamoto et al., 2000). Outra citocina a estimular a produção de $\text{PGF}\alpha$ é a interleucina- 1β (IL- 1β), porém a progesterona em alta concentração inibe esse efeito (Nothnick e Pate, 1990).

Outra substância que tem participação no processo de regressão do CL é a proteína quimiotática para monócito-1 (MCP-1); presente nas células endoteliais de corpo lúteo bovino, é responsável pela migração de células imune (monócitos, macrófagos e linfócitos T) do sangue. O aumento desta proteína ocorre no momento da luteólise, influenciado pelo $\text{TNF}\alpha$ e pelo Interferon gama (IFN- γ) e não pela $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Cavicchio et al., 2002).

Ocitocina

Em vacas, a aplicação de ocitocina (OT) exógena causa a liberação de $\text{PGF}_{2\alpha}$ e a regressão prematura do CL. Contudo, isso só ocorre a partir do dia 15 do ciclo estral, época esperada da luteólise, devido à expressão dos receptores endometriais de ocitocina (Robinson et al., 2001).

Há relatos de quantidades relativamente grandes de ocitocina no CL de vacas. A administração de diversos análogos de $\text{PGF}_{2\alpha}$ causa elevação de ocitocina plasmática que atinge pico em 15-20 min. A partir de estudos realizados em ovinos, foi levantada a hipótese de que a elevação de ocitocina tinha origem na secreção do CL. Estudos posteriores realizados em ovelhas e vacas mostraram que o gene para ocitocina era totalmente expresso no CL em desenvolvimento logo após a ovulação, confirmando, desse modo, que a síntese de ocitocina ocorria no CL de ruminantes (revisado por McCracken, 1999).

Assim, a $\text{PGF}_{2\alpha}$ estimula a secreção de ocitocina pelo CL e a ocitocina, por sua vez, estimula a secreção de $\text{PGF}_{2\alpha}$ no útero. Esses dois hormônios compreendem um mecanismo de retroalimentação positiva que atua entre o útero e o CL para reforçar a regressão luteal. Contudo, existem evidências de que, no início da fase lútea, a ocitocina pode ser um importante fator luteotrópico (Shirasuna et al., 2007).

O mecanismo responsável pela produção de $\text{PGF}_{2\alpha}$ é consequente à ligação da OT com seus receptores específicos no útero, que ativa a fosfolipase C e a liberação de inositol fosfatase (IP) e diacilglicerol (DAG), fazendo com que ocorra uma mobilização intracelular de Ca^{2+} , acompanhada pelo aumento da secreção de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Duras et al., 2005).

Entre os dias 17-20 do ciclo, encontra-se pequena quantidade de OT no CL em relação a outros dias do ciclo, porém, nesse mesmo período, há maior expressão de mRNA para receptor de OT (OTR; Rekawiecki et al., 2010). As concentrações de OT no CL têm a diminuição acentuada (cerca de 90%) em 30 a 120 minutos após a aplicação de $\text{PGF}_{2\alpha}$, enquanto a expressão mRNA para receptores OTR tem a diminuição duas horas após (Berisha et al., 2010).

Estradiol

A participação do estradiol na luteólise ocorre por duas maneiras: a primeira, por meio de estímulo hipotalâmico, que irá aumentar a frequência de pulsos de OT; a segunda, por estímulos endometriais, que irão aumentar a expressão de receptores para OT no estradiol (McCracken et al., 1999). Um estudo demonstrou que baixas concentrações de estradiol estimulam o desenvolvimento de receptores para OT, já altas concentrações não apresentam o mesmo efeito (Lamming e Mann, 1995).

Os dois tipos de receptores de estrógenos, ER α e ER β , são expressos no CL. Os ER α estão presentes em elevadas concentrações durante toda a fase lútea, exceto no momento da luteólise, quando seus níveis apresentam-se reduzidos. Os ER β apresentam comportamento semelhante, contudo seus níveis de expressão continuam elevados no momento da luteólise. Essa queda na expressão de ER α no momento da regressão pode estar envolvida na progressão da luteólise estrutural (Shibaya et al., 2007; Martin et al., 2010).

Fatores angiogênicos

O CL é um órgão altamente vascularizado, o qual produz vários fatores angiogênicos. A angiogênese é definida como a formação de novos vasos sanguíneos por meio da migração e proliferação de células endoteliais oriundas de vasos preexistentes, e também está relacionada com o fluxo sanguíneo e a produção hormonal (Robinson et al., 2009; revisado por Martin & Ferreira, 2009).

O VEGF é um importante fator de regulação da angiogênese, sendo um potente mitogênico para as células endoteliais, induzindo à migração, diferenciação e proliferação destas. Além disso, participa também na maturação, estabilização e permeabilidade dos vasos sanguíneos (Ferrara e Davis-Smyth, 1997; Neufeld et al., 1999).

No CL bovino, são encontrados todos os componentes do sistema VEGF, tanto durante o ciclo estral quanto na prenhez. A concentração desse fator de crescimento é significativamente mais alta na fase lútea inicial, decrescendo na fase final, com diminuição acentuada na fase de luteólise. A proteína VEGF é predominantemente encontrada nas células luteínicas, e seus receptores (VEGF-1 e VEGF-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; Yamashita et al., 2008).

Quando a expressão de VEGF, VEGF-R1 e VEGF-R2 foi analisada durante a luteólise induzida na fase luteal média (dias 8-10), notou-se declínio progressivo 12 h após a aplicação de PGF $_{2\alpha}$ (Fig. 1), resultado que demonstrou que o sistema VEGF tem participação na regressão estrutural do CL (Neuvians, et al., 2004).

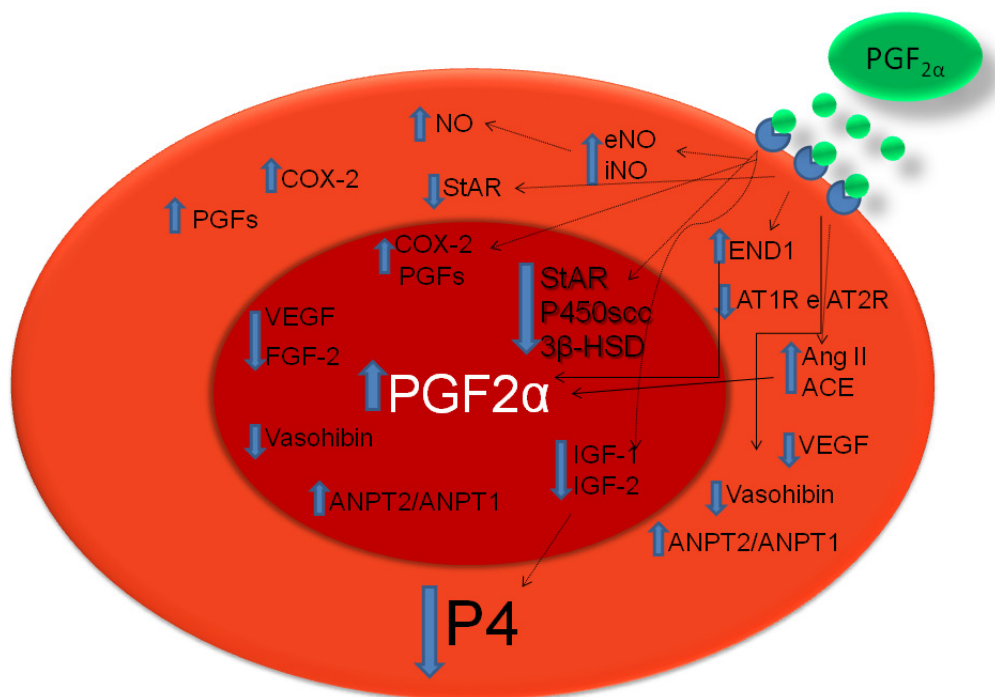


Figura 1: Esquema representativo da ligação da prostaglandina F $_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) nos receptores do corpo lúteo (CL) e a série de alterações provocadas nos fatores angiogênicos e vasoativos no momento da luteólise. Fatores angiogênicos: fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), angiopoetinas 1 e 2 (ANPT1 e 2), fator de crescimento semelhante à insulina (IGFs) e proteínas ligantes do IGF (IGFBP). Fatores vasoativos: endotelina-1 (EDN1), angiotensina II (Ang II), óxido nítrico (NO), óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e induzível (iNOS).

O FGF também é um importante fator angiogênico e atua na transformação, diferenciação e proliferação celular, mediadas pela sua alta afinidade com receptores tirosina quinase codificados por cinco genes distintos (FGFR-1 a FGFR-5; Sleeman et al., 2001; Miyamoto et al., 2009).

Vários FGF estão presentes no CL bovino. Com base nos padrões de expressão de seus receptores (FGFR), concluiu-se que estes provavelmente não estão envolvidos somente na angiogênese luteal, que ocorre principalmente no início do ciclo estral, mas também afetam a produção de progesterona e inibem a morte de vários tipos de células (Reynolds et al., 2000).

O FGF-2, que se apresenta em maior quantidade nas células endoteliais na fase inicial do desenvolvimento luteínico e exclusivamente nas células luteais na fase intermediária (Reynolds e Redmer, 1998), parece ser um importante regulador parácrino/autócrino, pois, quando infundido no CL bovino, influencia a secreção de progesterona e OT (Miyamoto et al., 1992).

Neuvians et al. (2004), ao estudarem a expressão de FGF no momento da luteólise induzida em bovino na fase luteal média (dias 8-10), verificaram que, após a aplicação de PGF2 α , ocorreu um aumento progressivo de FGF-1 e -2 até 12 h (Fig. 1); a partir desse momento, houve diminuição das concentrações que retornaram aos valores iniciais. Contudo, nos microvasos luteais de maiores diâmetros, os FGFRs são mantidos durante a regressão lútea (Reynolds et al., 2000).

A expressão para FGF-2 pode ser estimulada pela angiotensina II *in vitro* (Stirling et al., 1991), que, por sua vez, regula positivamente a produção de angiotensina II e estimula a secreção de PGF2 α nas células luteais bovinas na fase inicial *in vitro* (Kobayashi et al., 2001).

As angiopoetinas (ANPT-1 e ANPT-2) e seus respectivos receptores tirosina quinase (Tie1 e Tie2) também apresentam funções importantes na angiogênese, modulando e estabilizando os vasos sanguíneos. A expressão para ANPT-1 é baixa no começo da fase luteal, aumenta nas fases média e final, voltando a diminuir na luteólise. Ao contrário, a ANPT-2 mantém-se constante ao longo de toda fase luteínica, elevando a relação ANPT-2/ANPT-1 no momento da regressão do CL. A expressão de Tie2 decresce significativamente durante a luteólise e a Tie1 se mantém alta. Esses resultados sugerem que o sistema ANPT-Tie é um importante regulador dos mecanismos de regulação da angiogênese e regressão do CL bovino (Tanaka et al., 2004).

A ANPT-1 é necessária para manter e estabilizar os vasos sanguíneos, enquanto a ANPT-2 age como um antagonista para ANPT-1. A baixa relação ANPT-1/ANPT-2 induz a desestabilização de vasos sanguíneos, sendo esta um pré-requisito para a angiogênese, no início da fase luteal, e a regressão do CL (Schams e Berisha, 2004).

A administração de PGF2 α estimula a expressão mRNA de ANPT-2 e diminui de mRNA de ANPT-1. A consequente elevação da ANPT-2 inibe a secreção luteínica de P4 e desestabiliza os vasos sanguíneos. O ambiente de baixa relação ANPT-1/ ANPT-2 promove a instabilidade dos microvasos e favorece a regressão do CL (Tanaka et al., 2004).

Os componentes do sistema IGF têm participação importante no desenvolvimento folicular e luteínico. Esse sistema é composto por dois tipos de peptídeos (IGF-1 e IGF-2), um receptor (IGFR-1), seis proteínas de ligação (IGFBP-1 a 6) e uma enzima de degradação (Spincer e Echterkamp, 1995; Neuvians et al., 2003).

O IGF-1 é encontrado em células luteais grandes e pequenas e em quantidade limitada nas células endoteliais; o IGF-2 não é observado nas células luteais, mas é encontrado em periócitos de capilares e em fibroblastos perivasculares de grandes vasos sanguíneos (Amselgruber et al., 1994). No tecido luteal, as IGF-1 e -2 têm efeitos estimulatórios sobre a secreção de progesterona e ocitocina em vacas (Sauerwein et al., 1992).

As proteínas IGFBP regulam a concentração livre de IGF, influenciam a interação entre IGF e seus receptores e, conseqüentemente, podem estimular ou inibir a ação do IGF, assim como o seu armazenamento. Todos os tipos de IGFBP (1-6) foram encontrados no CL de bovinos. As IGFBP-3,-4 e -5 têm suas expressões aumentadas durante a fase lútea inicial, com tendência a diminuir em seguida (Schams et al., 1999). As IGFBP-1,-2 e -3 inibem o efeito estimulatório do IGF-1 sobre a produção de progesterona *in vitro*, provavelmente por inibirem a interação deste com o IGFR-1 (Sayre et al., 2000; Brown e Braden, 2001).

Este parece ser um importante mecanismo regulador da luteólise, pois o IGF-1 luteínico diminui meia hora após a administração intrauterina de PGF2 α , mantendo-se em baixas concentrações até 64 h. Ao mesmo tempo, a expressão mRNA para IGFBP-1 aumenta após duas horas e se mantém alta até 24 h após a PGF2 α (Berisha et al., 2010).

Fatores vasoativos

Os fatores vasoativos apresentam funções no CL bovino, tanto na sua formação quanto na regressão. A endotelina-1 (EDN1) é um potente vasoconstritor produzido pelas células endoteliais. Esse peptídeo se liga a dois subtipos distintos de receptores acoplados à proteína G: receptor de endotelina tipo A (ETR-A) e receptor de endotelina tipo B (ETR-B; Miyamoto et al., 2009).

Durante o ciclo estral, a expressão da EDN1 é alta após a ovulação, decresce durante as fases luteais média e final e aumenta novamente após a regressão do CL. A expressão para ETR-B aumenta durante a fase luteal final e após a regressão. Em contraste, a ETR-A mantém-se constante em todas as fases do ciclo (Berisha et al., 2010).

et al., 2002). A luteólise pode ser mediada pela ação dos receptores tipo B, por promoverem apoptose; já receptores tipo A têm função antiapoptótica (Filippatos et al., 2001).

A EDN1 pode inibir a secreção de P4 em bovinos e ovinos, e essa inibição pode ser bloqueada por um antagonista de ETR-A (ATR-A). A administração intraluteal desse antagonista durante a fase luteal média interrompe o efeito luteolítico da PGF2 α (Hinckley e Milvae, 2001). Isto sugere que a PGF2 α estimula a biossíntese de EDN1 em células endoteliais luteais, assim como em sistema de microdiálise em CL *in vitro* e *in vivo*. Por sua vez, a EDN1 aumenta a secreção de PGF2 α em células luteais (Shirasuna et al., 2004).

Assim como a EDN1, a angiotensina II (Ang II) também é um potente vasoconstritor, sendo convertida para angiotensina I pela enzima conversora de angiotensina (ACE) nas células endoteliais de CL bovino (Miyamoto et al., 2005). Dois tipos de receptores para angiotensina têm sido designados como receptores para angiotensina tipo 1 e 2 (AT1R e AT2R; Miyamoto et al., 2009).

Receptores de Ang II foram localizados nas células endoteliais aórticas de bovinos, indicando que as células endoteliais são o principal local de produção e ação da Ang II. Contudo, tem sido demonstrado que a Ang II atua como estimulante para a expressão de mRNA de fatores angiogênicos, como bFGF, o que sugere que esta pode também regular a angiogênese no CL bovino (Hayashi et al., 2000).

As concentrações intraluteais de Ang II são mais elevadas durante a fase luteínica inicial, coincidindo com o momento de alta atividade angiogênica do CL. Além da angiogênese, a Ang II também participa da esteroidogênese no CL (Hayashi et al., 2000).

Na fase luteal inicial, a Ang II atua de forma positiva quando interage com os fatores angiogênicos P4 e PGF2 α . Foi o que Kobayashi et al. (2001) constataram *in vitro*, ao verificarem que a infusão de bFGF e VEGF estimulou a secreção de P4, PGF2 α e Ang II, e a infusão de Ang II, após a de PGF2 α , também apresentou efeito estimulatório sobre a P4.

Entretanto, Hayashi e Miyamoto (1999) constataram *in vitro* que, na fase luteal média, a Ang II diminui a secreção luteínica de P4, principalmente se associada à infusão prévia ou concomitante de PGF2 α (Fig. 1). O efeito inibitório da Ang II sobre a P4, combinado ou não com a PGF2 α , foi bloqueado pela infusão de receptores antagonistas de Ang II.

Existe também uma relação entre a liberação de PGF2 α , Ang II e EDN1 durante a luteólise em bovinos. Essas substâncias vasoativas parecem interagir umas com as outras em retroalimentação positiva local, para gerar mais secreções de si mesmas e agir na regressão do CL, acelerando a luteólise (Shirasuna et al., 2004).

Ao contrário de alguns fatores vasoativos, o óxido nítrico (NO) é um potente vasodilatador, tendo origem da L-arginina pela ação do óxido nítrico sintetase (NOS). No CL bovino, existem dois tipos de NOS: endotelial NO (eNO) e induzível NO (iNO; Moncada et al., 1991).

No CL bovino, o NOS é expresso em maior quantidade durante a fase luteal final, o que está relacionado com o aumento do fluxo sanguíneo. O NO pode ser um importante mediador da luteólise em vaca, por inibir diretamente a secreção de P4 e induzir a apoptose em células luteais bovinas (Skarzynshi et al., 2003). O CL nas fases média, final e de regressão também apresenta várias áreas positivas para eNOS (Shirasuna et al., 2010b).

Durante a fase luteal média, a PGF2 α estimula a expressão mRNA para eNOS e iNOS na área periférica do CL, enquanto na área central esse efeito não é observado; tal fenômeno indica que as diferentes ações agudas da PGF2 α não dependem somente da fase luteal, mas também da região do CL (Shirasuna et al., 2008, 2010a).

O aumento do fluxo sanguíneo periférico é um dos primeiros indicadores fisiológicos da ação do NO em resposta à PGF2 α . Contudo, o NO não atua somente na luteólise funcional, mas também participa da regressão estrutural do CL, modificando a expressão de proteínas envolvidas com a apoptose (Shirasuna et al., 2010a, b).

O NO regula ainda as concentração da enzima antioxidante superóxido desmutase (SOD) nas células endoteliais luteais, dependendo do tempo de exposição. Inicialmente, observa-se a elevação da SOD; este aumento provavelmente representa uma resposta celular de proteção do CL contra o estresse oxidativo induzido pela PGF2 α durante a luteólise funcional. Contudo, mais tarde, o NO induz a redução de SOD, que, por sua vez, resulta no aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS), fenômeno este importante para a luteólise estrutural (Lee et al., 2010).

A administração de um inibidor de NOS (L-NAME) nos dias 11 ou 12 do ciclo estral resulta no aumento da produção de P4. Quando a administração acontece nos dias 18-19, além da elevação da P4, observa-se também, em alguns animais, o aumento do tempo de vida do CL (Jaroszewshi e Hansel, 2000).

Na prática as modificações no CL causadas pelos fatores angiogênicos e vasoativos são observados através da ultrassonografia Doppler. A dinâmica da vascularização ao longo do ciclo estral e após liberação de PGF2 α (natural ou induzida) é representada por pontos coloridos no CL e essa dinâmica é acompanhada da P4. Com aplicação de doses luteolíticas de cloprosternol sódico (análogo de PGF2 α) a vascularização diminui após 24h e praticamente desaparece após 48h. Quando aplicado sub-dose de PGF2 α observa-se diminuição inicial na vascularização, porém, assim como a P4, nos momentos seguintes a vascularização volta a aumentar (Trevisol et al., 2012).

Conclusão

A luteólise é complexa e envolve vários processos desencadeados a partir do não reconhecimento da gestação e da liberação de PGF2 α . Os principais agentes responsáveis por esses fenômenos são os fatores angiogênicos e vasoativos, que direta ou indiretamente influenciam a função luteínica e a secreção de PGF2 α e P4.

Nas primeiras 12 horas após a ligação da PGF2 α aos receptores luteais, ocorre a luteólise funcional, caracterizada pela diminuição na expressão de StAR e consequente queda da P4. Concomitantemente, ocorre aumento do NO, TNF α , IL-1 e INF γ , os quais influenciam o aumento de Ang II, EDN-1, ETRA e ETRB, fatores angiogênicos como FGF-1e 2, FGFR. O resultado final dessa cascata é o maior aumento da expressão de NO e PGF2 α intraluteal. No final dessa etapa, ocorre a desestabilização dos vasos sanguíneos pela alta relação entre ANPT-2/ANPT-1 e a diminuição local de VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, FGF-1,-2. Essas modificações, que acontecem por volta de 12 horas após o pico de PGF2 α , caracterizam o início da luteólise estrutural, resultante da intensa desorganização da estrutura vascular do CL, e a profunda inibição da expressão de StAR, do IGF-2, IGF-R1, IGFBP-3,-4, a qual resulta no desencadeamento da apoptose e na inibição final secreção da progesterona.

Referências

- Acosta TJ, Miyamoto A.** Vascular control of ovarian function: ovulation, corpus luteum, formation and regression. *Anim Reprod Sci*, v.82, p.127-140, 2004.
- Amselgruber W, Siowatz 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.
- Berisha B, Meyer HHD, Schams D.** Effect of Prostaglandin F2 Alpha on Local Luteotropic and Angiogenic Factors During Induced Functional Luteolysis in the Bovine Corpus Luteum. *Biol Reprod*, v.82, p.940-947, 2010.
- Berisha B, Schams D, Miyamoto A.** The expression of angiotensin and endothelin system members in bovine corpus luteum during estrus cycle and pregnancy. *Endocrine*, v.19, p.305-312, 2002.
- Bertan CM, Binelli M, Madureira EH, Traldi AS.** Mecanismos endócrinos e moleculares envolvidos na formação de corpo lúteo e na luteólise – revisão de literatura. *Braz J Vet Res Anim Sci*, v.43, p.824-840, 2006.
- Brown TA, Braden TD.** Expression of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 and the effects of IGFBP-2 and -3 in bovine corpus luteum. *Domest Anim Endocrinol*, v.20, p.203-216, 2001.
- Cavicchio VA, Pru JK, Davis JC, Rueda BR, Townson DH.** Secretion of monocyte chemoattractant protein-1 by endothelial cells of the bovine corpus luteum: regulation by cytokines but not prostaglandin F2 α . *Endocrinology*, v.143, p.3582-3589, 2002.
- Cunningham JG.** Tratado de fisiologia veterinária. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- Duras M, Mlynarczuk J, Kotwica J.** Non-genomic effect of steroids on ocitocin-stimulated intracellular mobilization of calcium and on prostaglandin F2 α and E2 secretion from bovine endometrium cells. *Prostaglandins & other Lipid Mediat*, v.76, p.105-116, 2005.
- Ferrara N, Davis-Smyth T.** The biology of vascular endothelial grow factor. *Endocr Rev*, 18:4-25, 1997.
- 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.
- Ginther OJ, Shreatha HK, Beg MA.** Circulating hormone concentration within a pulse of a metabolite of prostaglandin F2 α during preluteolysis and early luteolysis in heifers. *Anim Reprod Sci*, v.122, p.253-258, 2010a.
- Ginther OJ, Shrestha HK, Fuenzalida MJ, Shahiduzzaman AKM, Beg MA.** Characteristics of Pulses of 13,14-Dihydro-15-Keto-Prostaglandin F2alpha Before, During, and after Spontaneous Luteolysis and Temporal Intrapulse Relationships with Progesterone Concentrations in Cattle. *Biol Reprod*, v.82, p.1049-1056, 2010b.
- Ginther OJ, Silva LA, Araujo RR, Beg MA.** Temporal associations among pulses fo 13, 14-Dihydro-15-keto-PGF2alpha, luteal blood flow, and luteolysis in cattle. *Biol Reprod*, v.76, p.506-513, 2007.
- Hayashi K, Miyamoto A.** Angiotensin II interacts prostaglandins F2 α 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 proction and angiotensin receptor in microvascular endothelial cells from bovine corpus luteum. *Biol Reprod*, v.62, p.162-167, 2000.
- Hinckley ST, Milvae RA.** Endothelin-1 mediates prostaglandin F2 α -induced luteal regression in the ewe. *Biol Reprod*, v.64, p.1619-1623, 2001.
- Jaroszewski JJ, Hansel W.** Intraluteal administration of a nitric oxide synthase blocker stimulate 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.
- Kobayashi S, Berisha B, Amselgruber WM, Schams D.** Production and vascularization of angitensin II in the



- bovine early corpus luteum: a possible interaction with a luteal angiogenic factors and prostaglandins F2 α . *J Endocrinol*, v.170, p.369-380, 2001.
- Lamming GE, Mann GE.** Control of endometrial oxytocin receptors and prostaglandin F2 α production in cow by progesterone and oestradiol. *J Reprod Fertil*, v.103, p.69-73, 1995.
- Lee S, Acosta TJ, Nakagawa Y, Okuda K.** Role of nitric oxide in the regulation of superoxide dismutase and prostaglandin F2 α production in bovine luteal endothelial cells. *J Reprod Dev*, v.56, p.454-459, 2010.
- Martin I, Rodrigues MMP, Fujihara CJ, Marques Filho WC, OBA E, Laufer-Amorim R, Ferreira JCP.** Steroids and LH receptors and aromatase cytochrome P450 immunolocalization in Nelore (*Bos taurus indicus*) cows corpus luteum throughout the estrous cycle. In: XXVI World Buiatrics Congress, 2010, Santiago. Proceedings of the XXVI World Buiatrics Congress, 2010.
- Martin I, Ferreira JCP.** Fisiologia da Ovulação e da Formação do Corpo Lúteo. *Vet. Zoo.*, v.16, n.2, p.270-279, 2009b.
- McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC.** Luteolysis: A neuroendocrine-mediated event. *Physiol Rev*, v.79, n.2, p.264-323, 1999.
- Miyamoto A, Okuda K, Schweigert FJ, Schams D.** Effects of basic fibroblast growth factor, transforming growth factor- β and nerve growth factor on the secretory function of the bovine corpus luteum *in vitro*. *J Endocrinol*, v.135, p.103-114, 1992.
- Miyamoto A, Sharzynshi DJ, Okuda K.** Is tumor necrosis factor α a trigger for the initiation of endometrial prostaglandin F2 α release at luteolysis in cattle. *Biol Reprod*, v.62, p.1109-1115, 2000.
- Miyamoto A, Shirasuna K, Sasahara K.** Local regulation of corpus luteum development and regression in the cow: impact of angiogenic and vasoactive factor. *Domest Anim Endocrinol*, v.37, p.159-169, 2009.
- 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 cow. *Domest Anim Endocrinol*, v.29, p.329-339, 2005.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA.** Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*, v.43, p.109-142, 1991.
- Neufeld G, Cohent T, Gengrinovitch S, Poltorak Z.** Vascular endothelial growth factor and its receptor. *FASEB J*, 13:9-22, 1999.
- Neuvians TP, Pfaffl MW, Berisha B, Schams D.** The mRNA expression of the members of the IGF-system in bovine corpus luteum during induced luteolysis. *Domest Anim Endocrinol*, v.25, p.359-372, 2003.
- Neuvians TP, Schams D, Berisha B, Pfaffl MW.** Involvement of pro-inflammatory cytokines, mediators of inflammation, and basic fibroblast growth factor in prostaglandin F2 α -induced luteolysis in bovine corpus luteum. *Biol Reprod*, v.70, p.473-480, 2004.
- Nothnack WB, Pate JL.** Interleukin-1 β is a potent stimulator of Prostaglandin synthesis in bovine luteal cells. *Biol Reprod*, v.43, p.898-903, 1990.
- Rekawiecki R, Nowik M, Kotwica J.** Relationship between concentrations of progesterone, oxytocin, noradrenaline, gene expression and protein level for their receptors in corpus luteum during estrous cycle in the cow. *Prostaglandins and Other Lipids Mediat*, v.92, p.13-18, 2010.
- Reynolds LP, Grazul-Bilska AT, Redmer DA.** Angiogenesis in the corpus luteum. *Endocrine*, v.12, p.1-9, 2000.
- Reynolds LP, Redmer DA.** Expression of angiogenic factors, basic fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factor in the ovary. *J Anim Sci*, v.76, p.1671-1681, 1998.
- Robinson RS, Mann GE, Lamming GE, Wather DC.** Expression of oxytocin, oestrogen and progesterone receptor in uterine biopsy samples throughout the oestrus cycle and early pregnancy in cow. *Reproduction*, v.122, p.965-979, 2001.
- Robinson RS, Woad KJ, Hammond AJ, Laird M, Hunter MG, Mann GE.** Angiogenesis and vascular function in the ovary. *Reproduction*, v.138, p.869-881, 2009.
- Sauerwein H, Miyamoto A, Gunther J, Meyer HH, Schams D.** Binding and action of insulin-like growth factor and insulin in bovine luteal tissue during oestrus cycle. *J Reprod Fertil*, v.96, p.103-115, 1992.
- Sayre BL, Taft R, Inskeep EK, Killefer J.** Increased expression of insulin-like growth factors binding protein-1 during induced regression of bovine corpus lutea. *Biol Reprod*, v.63, p.21-29, 2000.
- 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, 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.
- Shibaya M, Matsuda A, Hojo T, Acosta TJ, Okuda K.** Expression of estrogen receptor in the bovine corpus luteum: Cyclic changes and effects of prostaglandins F2 α and Cytokines. *J Reprod Dev*, v.53, p.1059-1068, 2007.
- Shirasuna K, Asahi T, Sasaki M, Shimizu T, Miyamoto A.** Distribution of arteriovenous vessels, capillaries and eNOS expression in the bovine corpus luteum during the estrous cycles: a possible implication of different



- sensitivity by luteal phase to PGF 2α in the increase of luteal blood flow. *J Reprod Dev*, v.56, p.124-130, 2010a.
- Shirasuna K, Asaoka H, Acosta TJ, Wijayagunawardane MPB, Ohtani M, Hayashi M, Matsui M, Miyamoto A.** Real-time relationship in intraluteal release among prostaglandin F 2α , endothelin-1, and angiotensin II during spontaneous luteolysis in the cow. *Biol Reprod*, v.71, p.1706-1711, 2004.
- Shirasuna K, Sasahara K, Matsui M, Shimizu T, Miyamoto A.** Prostaglandin F 2α differentially affects mRNA expression relating to angiogenesis, vasoactivation and prostaglandins in the early and mid corpus luteum in the cow. *J Reprod Dev*, v.56, p.428-436, 2010b
- Shirasuna K, Shimizu T, Hayashi K, Nagai K, Matsui M, Miyamoto A.** Positive association, in local release, of luteal oxytocin with endothelin 1 and prostaglandin F 2α during spontaneous luteolysis in the cow: A possible intermediary role for luteolytic cascade within the corpus luteum. *Biol Reprod*, v. 76, p. 965-970, 2007.
- Shirasuna K, Watanabe S, Asaki T, Wijayagunawardane MPB, Sasahara K, Jiang C, Matsui M, Sasaki M, Shimizu T, Davis JS, Miyamoto A.** Prostaglandin F 2α increase endothelial nitric oxide synthase in the periphery of the bovine corpus luteum: the possible regulation of blood flow at an early stage of luteolysis. *Reproduction*, v.135, p.527-539, 2008.
- Siqueira LGB, Torres CAA, Amorim LS, Souza ED, Camargo LCA, Fernandes CAC, Viana JHM.** Interrelationships among morphology, echotexture, and function of the bovine corpus luteum during the estrus cycle. *Anim Reprod Sci*, 115:18-28, 2009
- Skarzynshi DJ, Jaroszewshi JJ, Bah MM, Deptula KM, Barszczewska B, Gawronska B, Hansel W.** Administration of a nitric oxide synthase inhibitor counteracts prostaglandin F 2 -induced luteolysis in cattle. *Biol Reprod*, v.68, p.1674-1681, 2003.
- 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.
- Spincer LJ, Echternkamp 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.
- Stirling D, Magness RR, Stone R, 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.
- Tanaka J, Acosta TJ, Berisha B, Tetsuka M, Matsui M, Kobayashi S, Schams D, Miyamoto A.** Relative change in mRNA expression of angiopoietins and receptors Tie in bovine corpus luteum during estrus cycle and prostaglandin F 2α -induced luteolysis: A possible mechanism for the initiation of the luteal regression. *J Reprod Dev*, v.50, p.619-626, 2004.
- Tanikawa M, Acosta TJ, Fukui T, Murakami S, Korzekwa A, Sharzynshi DJ, Piotrowska KK, Parck CK, Okuda K.** Regulation of prostaglandin synthesis by interleukin - 1 α in bovine endometrium during estrous cycle. *Prostaglandins & Other Lipid Mediat*, v.78, p.279-290, 2005.
- Trevisol E, Destro FC, Ferreira JC, Ackermann CL, Amaral JB, Biehl MV, Sartori R, Ferreira JCP.** Functional and structural changes in bovine corpus luteum during partial luteolysis. *Reprod Dom Anim* 47 (Suppl. 4), 416-613, 2012.
- Waite AL, Holtan DW, Stormshak F.** Changes in bovine luteal progesterone metabolism in response to exogenous prostaglandin F 2α . *Domest Anim Endocrinol*, v.28, p.162-171, 2005.
- Weems YS, Nett TM, Rispoli LA, Davis TL, Johnson DL, Uchima T, Raney A, Lennon E, Pang J, Harbert T, Bowers G, Goto K, Ong A, Tsutahara N, Ransel RD, Weems CW.** Prostaglandin E1 (PGE1), but not prostaglandin E2 (PGE2), alters luteal and endometrial luteinizing hormone (LH) occupied and unoccupied LH receptors and mRNA for LH receptors in ovine luteal tissue to prevent luteolysis. *Prostaglandins and Other Lipid Mediat*, v.91, p.42-50, 2010.
- Yamashita H, Kamada D, Shirasuna K, Matsui M, Shimizu T, Kida K, Berisha B, Schams D, Miyamoto A.** Effect of local neutralization of basic fibroblast growth factor or vascular endothelial growth factor by a specific antibody on the development of the corpus luteum in the cow. *Mol Reprod Dev*, v.75, p.1449-1459, 2008.
-