

CONTROL DEL CUERPO LUTEO

AL INICIO DE LA GESTACION EN BOVINOS

C. H. Del Campo¹

M. R. Del Campo¹

RESUMEN

Se discute el mantenimiento luteal durante la preñez temprana. Durante la preñez el útero grávido o su contenido protege de alguna forma al cuerpo lúteo de la luteolisis.

Ciertas experiencias en animales preñados unilateralmente usando transferencia de embriones, tanto con el cuerno uterino intacto o seccionado, y la anastomosis quirúrgica de los vasos sanguíneos locales indican que el "factor" actúa localmente a través de los vasos.

INTRODUCCION

Como se discutió anteriormente en estas Jornadas, durante un ciclo estral no fértil, el útero produce una luteolisina que induce la regresión del CL. Existen amplias evidencias que la luteolisina es PGF₂ alfa y que es transportada localmente, a través de un vía veno-arterial, que opera entre el cuerpo uterino y el ovario adyacente.

En un ciclo en que sí hubo fecundación y el embrión fue transportado al útero para que la gestación pueda continuar, es condición obligada que el CL se percate que efectivamente hay un embrión presente en el útero y en vez de regresar se mantenga. Para que ello ocurra, el útero gestante y/o embrión tiene que dirigir, tempranamente en la gestación, algún tipo de mensaje al CL. De este "mensaje" dependerá la mantención del CL y consecuentemente la sobrevivencia del embrión por lo tanto creándose así un interdependencia estrecha entre ambos. De esto se deduce que las relaciones entre el útero y el ovario no solo son importantes en un animal no gestante, sino que también lo son en el animal gestante.

¹ Instituto de Reproducción Animal Universidad Austral de CHILE.

RELACIONES UTERO-OVARICAS AL COMIENZO DE LA GESTACION¹.

Como vimos, la presencia de un embrión, de algún modo, prolonga la fase luteal del ciclo, "transformando" así el "CL del ciclo", en un "CL de preñez". La progesterona producida por este CL es imprescindible para la gestación. Si bien es cierto existen evidencias que indican que del cuerpo gestante se origina el mensaje, no se sabe si este es primariamente formado por el embrión, o por el tejido uterino o por ambos.

En definitiva no se conoce con exactitud cómo el CL reconoce "la presencia" de un embrión en el útero (Lawson y Kindlay, 1977; Thatcher, et al, 1985).

Si durante el ciclo, la regresión del CL es inducida por la luteolisina (PGF₂-- alfa) producida por el útero vacío, el reconocimiento de la preñez por parte del CL, en un útero gestante, puede estar relacionada con la "prevención" de la actividad luteolítica del útero (efecto antiluteolítico) o puede estar relacionada con un efecto "estimulador" del CL (efecto luteotrófico). Es probable, incluso, que existan diferentes mecanismos a través de los cuales los mamíferos controlan la función luteal de la gestación, o tal vez los mecanismos básicamente son los mismos, pero las modalidades difieren entre las especies. Para objeto de esta revisión nos interesa específicamente la vaca, pero desgraciadamente la investigación que se ha hecho en esta especie es escasa y con propósito de la discusión tendremos que referirnos ocasionalmente a otras especies.

Se ha determinado, por transferencia de embriones, que en la vaca, el embrión debe estar en el útero a más tardar el día 16 del ciclo para que el CL alcance a recibir el mensaje luteotrófico (o antiluteolítico).

Si llega más tarde, los mecanismos que inducen la luteolisis ya están en avance y el CL regresa (Betteridge et al 1976; Northey and French, 1980).

Efecto Antiluteolítico.

Se ha sugerido, aunque no es aceptado unánime, que el efecto del embrión en la gestación inicial podría consistir en un efecto local en el endometrio en el sentido de prevenir la liberación de la luteolisina uterina. Apoya esto, el hecho que en la vaca (y otras especies) los altos niveles de PGF₂ alfa que aparecen en el momento de la luteolisis en el animal no gestante, se presentan reducidos cuando hay un embrión en el útero. Tal vez, entonces el embrión inhibe, al menos parcialmente, la liberación de PGF₂ alfa. Además se ha encontrado que en la vaca, el peak (alza) de un metabolito de PGF₂ alfa (15-keto-13,14 dihydro PGF₂ alfa, que se utiliza para estimar producción de PGF₂ alfa) y que se encuentra asociado con la regresión luteal en la hembra no preñada, está ausente (el peak) en la gestante (Kindaki et al 1976). Resumiendo puede señalarse que hasta ahora no es absolutamente claro ni obvio, que la prolongación de la vida del CL en el animal gestante se debe a la inhibición de secreción de PGF₂ alfa por el útero grávido, pero como se señaló, existe cierta evidencia que así podría ser.

Efecto Luteotrófico.

En relación a una acción luteotrófica del embrión, existe también cierta evidencia que en la vaca el embrión, produce o estimula la producción de alguna sustancia capaz de mantener el CL.

Evidencias encontradas en otras especies indican que esta sustancia puede ser un estrógeno, otra posibilidad es que la sustancia sea una prostaglandina, pero diferente a PGF₂ alfa. En este sentido puede indicarse que en el endometrio de la vaca hay una alta actividad de enzimas lisosomales en el inicio de la gestación y alta actividad de una fosfolipasa lisosomal (A₂); esta enzima parece regular la formación de prostaglandinas. Se ha teorizado entonces que esteroides embrionarios podrían estimular el endometrio a producir una PG diferente a PGF₂ alfa, la cual protegería al CL de la acción uterina luteolítica. Esta acción se ha atribuido a una prostaglandina tipo E. La idea que durante la gestación temprana

¹Mapletoft, 1977; Del Campo 1980; Del Campo 1984.

los esteroides embrionarios podrían aumentar la producción de PGE₂ por el útero grávido y que esto daría como resultado un cambio en la relación cGMP/CAMP dentro de las células luteales en favor del CAMP quien sería el elemento que superaría los efectos luteolíticos de PGE₂ alfa ha sido discutida recientemente por Mapletoft (1984). De hecho, experimentalmente se ha demostrado que PGE₂, es luteotrófica en vaquillas. En un experimento, la administración de PGE a vaquillas produjo un significativo aumento en los niveles de progesterona aunque no se alteró el largo del ciclo estral.

En resumen, hay evidencias que las prostaglandinas tipo E son luteotróficas en la vaca y otras especies y que el embrión podría usarla como el signo para prevenir la luteolisis.

A esta altura de la discusión parece conveniente señalar que en la vaca, las evidencias morfológicas indican que la implantación del embrión al endometrio no comienza hasta después del día 30 post ovulación.

Alrededor de esta fecha las vellosidades coriónicas (trofoblásticas) hacen contacto con los tejidos maternos en las criptas de las carúnculas y eventualmente forman la unidad funcional que es el placentoma.

Debido a que la implantación del conceptus es relativamente tardía en la vaca - (y otras especies domésticas) el signo que inicia la mantención del CL, cualquiera que sea, debe ser dado, obviamente, mientras el embrión es todavía libre en el útero. Independientemente de que el efecto del embrión sea antiluteolítico, luteotrófico o ambos, existe evidencia para pensar que en la vaca el cuerno uterino gestante ejerce su acción específicamente sobre el ovario adyacente y que el mensaje es local. Es decir, el sistema operaría de una manera similar a lo que ocurre con el efecto luteolítico del útero en el animal no gestante. En este sentido puede señalarse que en vaquillas en que se habían separado quirúrgicamente los cuernos uterinos y que recibieron embriones en uno de los cuernos el CL se mantuvo cuando los embriones eran transferidos al cuerno ipsilateral al CL y regresaban cuando eran transferidos al cuerno contralateral. Sin embargo, es conveniente dejar claro que en vaquillas con útero intacto que recibieron embriones al cuerno contralateral al CL mantuvieron el CL por lo menos hasta el día 24. Esto se ha interpretado como un traspaso del mensaje de la luteotrofina desde el cuerno grávido al no grávido a través del cuerpo del útero. Esto se debería posiblemente al paso de las membranas embrionarias al cuerno no grávido. Por último en relación con este aspecto debe mencionarse que después del día 30 la preñez es menor cuando los embriones se colocan en el lado contralateral que cuando son colocados en el ipsilateral. Esto sugiere que, a pesar de existir el mensaje luteotrófico temprano en gestaciones contralaterales, el mensaje sería insuficiente para mantener un CL capaz de sostener al embrión.

En conclusión, como se indicó respecto a la regresión del CL cíclico - se estima que los vasos sanguíneos locales útero-ováricos podrían proveer la ruta para el transporte de la "luteolisina" un mecanismo similar podría operar en la gestación temprana para transmitir, en este caso, el mensaje antiluteolítico o luteotrófico al CL en efecto, una ruta veno-arterial, en el reconocimiento materno de la gestación, ha sido propuesta para la transmisión del mensaje al ovario ipsilateral.

ANASTOMOSIS VENOSAS EN ANIMALES CON EMBRIONES Y CUERNO AISLADO QUIRURGICAMENTE.

En un experimento (fig. 7) en los cuales los cuernos uterinos habían sido separados quirúrgicamente con el objeto de producir preñez unilateral, se investigó el rol de la principal vena que drena el cuerno en las relaciones locales. La anastomosis quirúrgica de la vena que drena el cuerno grávido a la vena útero-ovárica del otro lado (de modo que se permitía una mezcla de sangre proveniente del cuerno no grávido y del grávido), dió como resultado una mantención del CL en el lado que recibía la sangre. Esto sugiere que la sangre venosa del cuerno grávido fue capaz de contrarrestar el efecto luteolítico del cuerno no grávido. Así se demostró que la vena que drena el cuerno estaba envuelta en las relaciones locales entre el cuerno grávido y el ovario adyacente.

En otro experimento (fig. 8) hecho en ovejas la anastomosis quirúrgica de la ar

teria del lado grávido al no grávido, (de modo de permitir la transferencia veno arterial de la luteolisina del cuerno no grávido), resultó en mantención del CL¹ Por otra parte cuando la anastomosis fue desde el lado no grávido al grávido(2) (de modo de permitir la transferencia veno-arterial de la luteotrofina sobre el lado grávido), también ocurrió la mantención del CL en el lado que recibía la sangre. Esto indica que sangre arterial del lado grávido es capaz de proteger el CL presente en el lado no grávido de la luteolisina de ese lado. Además, el experimento indica que la sangre arterial, con propiedades luteolíticas del lado no grávido fue transformada en "no luteolítica" después de pasar a través -- del pedículo vascular útero-ovárico en el lado grávido.

En resumen los experimentos hechos en vacas y ovejas que tienen una anatomía vascular útero-ovárica similar demuestran el compromiso de los vasos útero-ováricos en el efecto local luteotrófico del cuerno uterino. Tomados en conjunto, proveen una fuerte evidencia que ellos están envueltos en la vía veno-arterial para el reconocimiento temprano y local de la gestación.

Aspectos Prácticos

Un aspecto ampliamente discutido en transferencia de embriones es cuál sería mejor lugar de colocación del embrión al útero de la receptora. De acuerdo a lo discutido anteriormente y en base a los datos obtenidos en la práctica se obtiene mejores chances de producir gestación cuando el embrión es colocado en el cuerno adyacente al ovario que tiene el CL. Sin embargo, debe también considerarse que la transferencia al cuerno opuesto no necesariamente es incompatible con la gestación.

En la actualidad existe la posibilidad de producir mellizos a través de transferencia de embriones. La duda que se plantea es si ambos embriones deben transferirse al mismo cuerno o uno en cada cuerno. Aparentemente la mayoría de las personas acostumbra colocar un embrión en cada cuerno.

Basado en los antecedentes que acá se han dado pareciera ser que ambos embriones deberían colocarse en el cuerno ipsilateral al CL. Sin embargo, hay que tener en consideración que la mortalidad embrionaria es más alta que cuando son transferidos uno en cada cuerno. Por lo tanto, con fines prácticos, aparentemente es más recomendable colocar uno en cada cuerno. Para una respuesta más precisa se necesita más investigación básica al respecto.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Sra. María Angélica Otárola por transcribir a máquina manuscritos originales y a la Srta. Patricia Ibarrola por su colaboración en la adaptación de las figuras.

SUMMARY: CORPUS LUTEUM CONTROL DURING EARLY PREGNANCY IN CATTLE.

Luteal maintenance during early pregnancy is discussed. During pregnancy the gravid uterus or the conceptus in some way protects the corpus luteum from luteolysis.

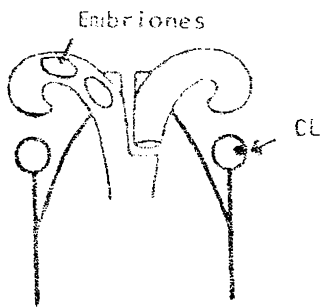
Experiments in unilaterally pregnant animals using embryo transfer, with either an intact or a transected non pregnant horn, and surgical anastomosis of the local blood vessels indicate that the "factor" acts locally via the vessels.

BIBLIOGRAFIA

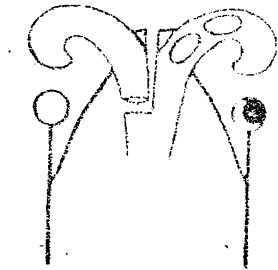
ABDEL RAHIM, S.E.A., Bland, K.P. and Pozser, N.L. (1984). Surgical separation of the uterines and ovaries with simultaneous cannulation of the uterine vein extends luteal function in sheep. *J.Reprod. Fert.* 72:231-235.

- ALILA, H.W. and Hansel, W. (1984). Origin of different cell types in the bovine corpus luteum as characterised by specific monoceonal antibodies. *Biol. Reprod.* 31:1015-1025
- ANDERSON, L.L. (1973). Effects of hysterectomy and other factors on luteal function. In: *Handbook of Physiology* (R.O. Greep, ed.) Vol. II, Part 2, pp69-86. American Physiol. Society, Washington, D.C.
- ANDERSON, L.L.; Bland, K.P. and Melampy, R.M. (1969). Comparative aspects of uterine luteal relationships. *Recent. Prog. Hormone Res.* 25:75-104
- BARRETT, S.; Blockeey, M.A., Brown, J.M, Cumming, I.A., Goding, J.R., Mole, B.J and Obst, J.M. (1971). Initiation of the oestrus cycle in the ewe by infusions of PGF₂ alfa to the autotransplanted ovary *J.Reprod.Fert.* 24:136-137.
- BETTERIDGE, K.J.; Mitchel, D., Eaglesone, M.D. and Randall, G.C.B. (1976). Embryo transfer in cattle 10-17 days after estrus. *Proc. 8th Int. Congr. Anim. Reprod. A.I. Krakow* 3:237-240.
- BLAND, K.P. and Donovan, B.T. (1969). Observations on the time of action and the pathway of the uterine luteolytic effect of the guineapig. *J.Reprod. Fert.* 43:259-264
- CATCHPOLE, H.R. (1977). Hormonal mechanisms in pregnancy and parturition. In: *Reproduction in Domestic Animals*. Ed. H.H. Cole & P.T. Cupps Academic Press New York pp. 341-368
- DEL CAMPO, M.R. (1980). Effects of unilateral and bilateral pregnancy on maintenance of the corpus luteum and development of the conceptus in cattle. PhD. Thesis. Univ. Of Wisconsin-Madison, Dep. Vet. Science. USA.
- DEL CAMPO, M.R., Mapletoft, R.J., Rowe, R.f., Critser, J.K. and Ginther, O.J. (1980). Unilateral uteroovarian relationship in pregnant cattle and role of uterine vein. *Theriogenology* 14:185-193
- DEL CAMPO, M.R., Rowe, R.E., French, L.R. and Ginther, O.J. (1977). Unilateral relationship of embryos and the corpus luteum in cattle. *Biol. Reprod.* 16: 580-585
- DEL CAMPO, M.R. (1984). Algunos aspectos fisiológicos sobre relaciones materno fetales. Inducción de mellizos y sobrevivencia embrionaria. Ed. por C.H. Del Campo. Valdivia. CHILE. pp. 333-359
- DEL CAMPO, C.H. and Ginther, O.J. (1974). Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus: histologic structure of utero-ovarian vein and ovarian artery in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 35: 397-399
- DEL CAMPO, C.H. and Ginther, O.J. (1973). Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus; Horses, shepp and swine. *Am. J. Vet. Res.* 34:305-316
- DEL CAMPO, C.H. and Ginther, O.J. (1972). Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral lutelytic effect of the uterus: Guinea pigs, rats, hamster and rabbits. *Am. J. Vet. Res.* 33:2561-2578
- DONALDSON, L.E. and Hansel, W. (1965). Histological study of bovine corpora lutea. *J.Dairy Sci.* 48:905-909
- GIER, H.T. and Marion, G.B. (1961). The formation of the bovine corpus luteum, *J. Dairy Sc.* 44:1187
- GINTHER, O.J. (1981). Local versus systemic utero-ovarian relationships in farm animals. *Acta vet. scand., suppl.* 77:103-115
- GINTHER, O.J. and Del Campo, C.H. (1974). Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effetc of the uterus: Cattle. *Am. J. Vet. Res.* 35: 193-203
- GINTHER, O.J. (1967). Local utero-ovarian relationships. *J.Anim. Sci.* 26:578-585.

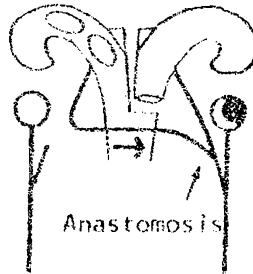
- HANSEL, W., Concannon, P.W. and Lukaszczka (1973). Corpora lutea of the large domestic animals. *Biol. Reprod.* 8:222-245
- HANSEL, W. and Echteknkamp, S.E. (1972). Control of ovarian function in domestic animals. *Am. Zoologist.* 12:225-243
- HIXON, J.E. and HANSEL, W (1974). Evidence for preferential transfer of prostaglandin F₂ alfa to the ovarian artery following intrauterine administration in cattle. *Biol. Reprod.* 11:543-552
- HORTON, E.W. and Pysler, N.L. (1976). Uterine luteolytic hormone; A physiological role for prostaglandin F₂ alfa. *Physiol. Rec.* 56:595-651
- KINDAHL, Edquist, L.E., Bane, A. and Granstrom, E. (1976). Blood levels of progesterone and 15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin F₂ alfa during the normal oestrus cycle and early pregnancy in heifers. *Acta Endocr.* 82: 134-149
- LAWSON, R.A.S. and Kindlay, J.K. (1977). Embryo maternal interactions concerned with recognition of pregnancy, In: *Reproduction and Evolution.* Ed. by Calaby J.H. and Tindale-Biscoe, C.H. Australian Acad. Sci.
- LEVASSEUR, MC. (1983) Utero-ovarian relationships in placental mammals; role of uterus and embryo in the regulation of progesterone secretion by the luteum. A review. *Reprod. Nutr. Dévelop.* 23:793-816
- LOEB, L. (1923) The effect of extirpation of the uterus on the life and function of the corpus luteum in the guinea pig. *Proc. Expl. Biol. Med.* 20:441-464
- MALVEN, P.V. and Hansel, W. (1964). The ovarian function in early heifers following hysterectomy. *J. Dairy Sci.* 47:1388-1393
- MAPLETOFT, R.J. (1977) The local uteroovarian venoarterial pathway in ewes and cows. Univ. of Wisconsin-Madison. Dept. Vet. Science. USA.
- MAPLETOFT, R.J. (1984) The control of luteal function. En: *Relaciones Materno Fetales y Nuevas Tecnologías en Transferencia de Embriones.* Ed. por C.H. Del Campo. Valdivia, Chile, pp 215-299
- MAPLETOFT, R.J. (1984) Maternal recognition of pregnancy. En: *Relaciones Materno Fetales y NUEvas Tecnologías en Transferencia de Embriones.* Ed. por C.H. Del Campo. Valdivia. CHILE pp 301-331
- MAPLETOFT, R.J., Del Campo, M.R. and Ginther (1976). Local venoarterial pathway for uterine-induced luteolysis in cow. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 153:289-294
- Mc CRACKEN, J.A, Schramm, W. Barcikowski, B. and Wilson, L. (1981). The identification of prostaglandin F₂ alfa as a uterine luteolytic hormone control of its syntheses. *Acta vet. scand. suppl* 77:71-88
- Mc CRACKEN, J. (1972). Prostaglandin and luteal regression. A review. *Research in Prostaglandin.* 1:1-4
- MCCRACKEN, J.A. (1971). Prostaglandin F₂ alfa and corpora lutea regression. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180:456-472
- MELAMPY, J.B. and Andersson, LL. (1968). Role of uterus in corpus luteum function. *J. Anim. Suppl.* 1;27-77
- NORTHEY, D.L. and French, L.R. (1980). Effect of embryo removal and intrauterine infusion of embryonic homogenates on the lifespan of the bovine corpus luteum. *J. Dairy Sci.* 50:298-302
- PINEDA, M.H. (1969). Participación uterina en la regulación de la funcionalidad del cuerpo lúteo. *Primeras Jornadas Médicos Veterinarios de Bahía Blanca.* Círculo Médico Veterinario del Sur. Argentina.
- ROBINSON, T.J. (1977). Reproduction in Cattle. In: *Reproduction in Domestic Animals.* Ed. by H.H. Cole & P.T. Cupps. Academic. Press, New York, pp:433-454
- SHORT, R.V. (1972). Role of hormones in sex cycles. In: *Reproduction in Mammals Book 3.* Ed. by C.R. Austin & R.V. Short. Cambridge Univ. Press pp. 42-72
- THATCHER, W.W., Kinickerbocker, J.J., Bartol, F.F., Bazer, F.W., Roberts, R.M. and Drost, M. (1985). Maternal recognition of pregnancy in relation to the survival of transferred embryos: Endocrine aspects. *Theriogenology* 23:129-143
- WILTSBANK, J.N. and Casida, L. (1956) Alteration of ovarian activity by hysterectomy. *J. Anim. Sci.* 15:134-140



Cuerpo lúteo no se mantiene en preñez contralateral

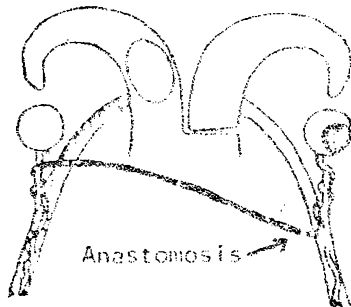


Cuerpo lúteo se mantiene en preñez ipsilateral

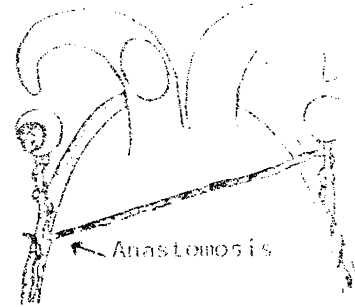


Cuerpo lúteo se mantiene en preñez contralateral con anastomosis venosa.

Fig.7 Diagrama que representa los experimentos hechos en vacas con embriones transferidos y anastomosis venosas (Adaptado de Del Campo, 1980).



Cuerpo lúteo se mantiene en preñez contralateral con anastomosis arterial desde el lado grávido al no grávido.



Cuerpo lúteo también mantiene en preñez ipsilateral con anastomosis arterial desde el lado no grávido al grávido.

Fig.8 Diagrama que representa los experimentos hechos en ovejas con embriones y anastomosis arteriales (adaptado de Ginther, 1981).