
EL CUERPO LÚTEO: UNA VISIÓN INMUNOLÓGICA

Luis Fernando Uribe-Velásquez¹

José Henry Osorio²

Adriana Correa-Orozco³

RESUMEN

El objetivo de la presente revisión es describir los conceptos actuales sobre el mecanismo local de la cascada de desarrollo y regresión del cuerpo lúteo (CL) regulado por macrófagos, células inmunológicas y citoquinas. El CL de la vaca es un órgano dinámico, el cual tiene una vida media de aproximadamente 17 a 18 días. La principal función del CL es secretar grandes cantidades de progesterona (P_4). Cuando el CL madura, las células esteroidogénicas establecen contacto con muchos capilares. Además, el CL maduro está compuesto de muchas células endoteliales vasculares, las cuales pueden alcanzar hasta el 50 % de todas las células del CL. En el ganado bovino y otras especies, el CL juega un papel central en la regulación de la ciclicidad y en el mantenimiento de la preñez. En muchas especies, la regresión luteal es iniciada por la liberación uterina de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), la cual inhibe la esteroidogénesis, desencadenando una cascada de eventos que llevan a la desaparición final del tejido. Las células inmunes, principalmente los macrófagos y los linfocitos T, son importantes para la ingestión de los restos celulares que resultan de la muerte de las células luteales. Los macrófagos son células multifuncionales que juegan un papel clave en la respuesta inmune y son abundantes en todo el tejido reproductivo de la hembra. Su localización específica y las variaciones de la distribución en el ovario durante los diferentes estados del ciclo, sugieren

que los macrófagos juegan diversas funciones en los eventos intraováricos, lo que incluye: la foliculogénesis, la reestructuración del tejido en la ovulación y la formación y regresión del CL.

Palabras clave: ciclo estral, endotelinas, factor de necrosis tumoral- α , macrófagos, ovario, progesterona.

CORPUS LUTEUM: AN IMMUNOLOGICAL VIEW

ABSTRACT

The aim of the present review is to describe the current concepts of the local mechanism for the cascade of development and regression of the corpus luteum (CL) as regulated by macrophages, immunological cells and cytokines. The cow CL is a dynamic organ which has a life time of approximately 17-18 days. The main function of the CL is to secrete a large amount of progesterone (P_4). As the CL matures, the steroidogenic cells establish contact with many capillaries and the matured CL is composed of many vascular endothelial cells that account for up to 50 % of all CL cells. In cattle and other species, the CL plays a central role in the regulation of cyclicity and maintenance of pregnancy. In many species, luteal regression is initiated by uterine release of $PGF_{2\alpha}$, which inhibits steroidogenesis and may launch a cascade of events leading to the tissue

¹ Ph.D., Profesor Asociado, Departamento de Salud Animal, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Caldas. E-mail: lfuribe@ucaldas.edu.co.

² Ph.D., Profesor Titular, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas.

³ MVZ, M.Sc., Joven Investigador COLCIENCIAS, Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias: CIENVET, Universidad de Caldas.

final disappearance. Immune cells, primarily macrophages and T lymphocytes are important for ingestion of cellular remnants that result from the death of luteal cells. Macrophages are multifunctional cells that play key roles in the immune response and are abundant throughout female reproductive tissues. Their specific localization and variations in distribution in the ovary during different stages of the cycle,

suggest that macrophages play diverse roles in intra-ovarian events including folliculogenesis, tissue restructuring at ovulation and CL formation and regression.

Key words: estrous cycle, endothelin, tumor necrosis factor- α , macrophages, ovary, progesterone.

INTRODUCCIÓN

Los nuevos avances relacionados con la comprensión de la inmunología de la reproducción animal extienden las fronteras de la Medicina Veterinaria y abren las puertas hacia nuevas estrategias terapéuticas, de diagnóstico y de monitoreo de los problemas reproductivos de origen inmunológico en los animales domésticos. El sistema inmune tiene un importante papel en la regulación de los ejes endocrinos, participando activamente en diferentes niveles y localmente en el ovario.

El ciclo ovárico está caracterizado por patrones repetidos de proliferación celular, diferenciación y transformación que acompañan el desarrollo folicular, la formación y regresión del cuerpo lúteo (CL). El CL es una glándula endocrina transitoria, secretora de progesterona (P_4), la cual juega un papel importante en el mantenimiento de la preñez en los mamíferos domésticos (1). Además, el CL también secreta en cantidades menores: estrógenos, relaxina, oxitocina, neurofisiina I, inhibina y vasopresina. Las gonadotropinas derivadas de la hipófisis y la hormona del crecimiento (GH), son las principales reguladoras de la maduración folicular final y de la función del CL. Existen también, otros factores de origen extra e intraováricos que modulan la respuesta local de estas hormonas o poseen funciones directas específicas. La formación del CL, es iniciada por una serie de cambios morfológicos y bioquímicos

en las células de la teca interna y de la granulosa del folículo preovulatorio. Durante el desarrollo inicial hasta la mitad de la fase luteal, la oxitocina, las prostaglandinas y la P_4 estimulan la proliferación de las células luteales, cuya función es soportada por la acción luteotrófica de un gran número de factores de crecimiento. La expresión de RNAm, la concentración de proteínas y los diferentes factores de crecimiento, de los cuales se puede citar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); los factores de crecimiento de fibroblastos 1 y 2 (FGF-1 y el FGF-2) y los factores de crecimiento tipo insulina (IGFs) presentes en el citoplasma de las células luteales, sugieren un papel importante en el control luteal. Además de ello, los IGFs están involucrados en la foliculogénesis, la esteroidogénesis ovárica y en la función luteal (2). En la ausencia de preñez, se presenta la luteólisis del CL. En bovinos y otros animales domésticos, la vida media del CL es controlada principalmente por las hormonas luteolíticas uterinas, como: la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), la oxitocina y la GH (Hormona del crecimiento), afectando la duración del ciclo estral (3). La misma P_4 regula el intervalo interovulatorio, por su influencia al momento de la señalización luteolítica de la $PGF_{2\alpha}$ desde el endometrio (1). La presente revisión pretende explorar, a través de los diferentes trabajos experimentales, los avances más relevantes relacionados con las células inmunológicas involucradas en el proceso de formación, regulación y mantenimiento del CL.

FORMACIÓN DEL CUERPO LÚTEO

La ecografía transrectal permite la observación y la evaluación del CL ovino y bovino durante el ciclo estral. Las imágenes ecográficas y el tamaño del CL varían desde la ovulación hasta la luteólisis, siendo el tamaño correlacionado con el día del ciclo estral y los niveles plasmáticos de P_4 . La presencia de una cavidad central dentro del CL no muestra efectos sobre la duración del ciclo estral o en las concentraciones plasmáticas de P_4 (4). A través de la técnica ecográfica, ha sido observado por lo menos un CL en la mitad de la fase luteal en ovejas. El CL, ha sido observado desde el tercer día después de la ovulación en hembras ovinas (5) y también durante todo el ciclo estral en ovejas sincronizadas con prostaglandinas (6). Se ha evidenciado

en bovinos (7) que CL cavitarios (son los que presentan una cavidad central llena de líquido), están acompañados de mayores folículos preovulatorios, sin afectar la fertilidad (8), los cuales tienen una importante participación en la secreción de P_4 .

El CL es un tejido heterogéneo, conformado por células endoteliales, miocitos (musculatura lisa), por células inmunes, por fibroblastos y por células luteales grandes, que ocupan el $40.2 \pm 7\%$ del tejido luteal y por las células luteales pequeñas esteroideogénicas, en un porcentaje del $27.7 \pm 6.3\%$ (9). Las características morfológicas de las células luteales en la mitad del ciclo del CL en varias especies domésticas, son mostradas en la tabla 1 (10, 11).

Tabla 1. Características morfológicas de las células luteales en la mitad del ciclo del cuerpo lúteo en varias especies domésticas.

Tipo celular	Especie	Tamaño (μm)	% Volumen Luteal	% de Células luteales
Grandes	Vaca	38	40	3.5
	Oveja	26-31	33-38	8-14
	Cabra	22-50	~ 40	~ 10
	Búfala	20-50	38.7 ± 0.7	36.3 ± 1.6
Pequeñas	Vaca	< 23	~ 28	26
	Oveja	10-11	9-10	46-48
	Cabra	12-20	~ 20	~ 25
	Búfala	10-20	61.3 ± 0.7	36.3 ± 1.6
Endoteliales	Vaca	~11	~ 14	~ 53
	Oveja	10-11	9-10	46-48
	Cabra	~ 10	~ 10	~ 50
Fibroblastos	Vaca	~ 15	~ 6	10
	Oveja	12-15	9	14-22
	Cabra	~ 10	~ 10	~ 10

Las células luteales son derivadas de las células de la teca y de la granulosa del folículo ovárico, las cuales se diferencian en células luteales pequeñas y grandes, respectivamente. Las células luteales pequeñas, son estructuralmente más condicionadas para las funciones esteroideogénicas, mientras que las células

luteales grandes secretan además de esteroides, péptidos reguladores (11).

El CL en los animales domésticos es un órgano dinámico que depende del crecimiento cíclico y de la regresión. Con la maduración del CL, la angiogénesis, o sea la formación de nuevos

vasos sanguíneos, es intensa e indispensable para el rápido crecimiento luteal (12). En la mitad de la fase luteal, la mayoría de las células esteroidogénicas están adyacentes a uno o más capilares, permitiendo el aumento del flujo sanguíneo (13). Aunque las principales hormonas luteotrópicas y luteolíticas en hembras bovinas, son la hormona luteinizante (LH) (14) y la $\text{PGF}_{2\alpha}$ (15); respectivamente, algunos péptidos ováricos también son importantes reguladores paracrinos del desarrollo y regresión del CL. Por ejemplo, con respecto a la regulación de la perfusión luteal y secreción de P_4 , los factores angiogénicos y vasoactivos juegan un papel importante (12). Los principales factores de crecimiento angiogénicos a ser considerados son el VEGF y el FGF2 (factor de crecimiento de fibroblastos), los cuales son potentes estimulantes de la proliferación de las células endoteliales y de la migración (16, 17). Sus actividades biológicas están mediadas por los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y por los receptores del FGFR, respectivamente (18). Una sustancia vasoactiva ejemplar con gran relevancia para la angiogénesis luteal es el factor vasodilatador óxido nítrico (NO), el cual es liberado desde el lugar de la inflamación aguda (19, 20). Cabe anotar que, las concentraciones en el fluido folicular del NO, varían también de acuerdo al tamaño folicular, estado funcional y fase del ciclo estral, sugiriendo su importancia fisiológica durante el ciclo estral en rumiantes (21).

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL CUERPO LÚTEO

La función luteal intrínseca es controlada por la interacción de varios factores luteotróficos que incluyen gonadotropinas (LH y la gonadotropina coriónica equina -eCG-), prolactina, $\text{PGF}_{2\alpha}$ y estrógeno. La hormona luteotrófica primaria en la mayoría de las especies es la LH. Dicha gonadotropina, es esencial para la inducción de la ovulación y el inicio del proceso de luteinización. En los rumiantes domésticos, las principales hormonas luteotróficas que soportan el desarrollo y función del CL son la LH y la

GH (Hormona del crecimiento) (1). La síntesis de P_4 , está dada por las hormonas luteotróficas, principalmente, la LH, además de la hormona foliculo estimulante (FSH) y el estradiol, aunque en algunas especies como los roedores, la prolactina ha desempeñado este papel.

El CL bovino se desarrolla rápidamente dos ó tres días después de la ovulación, fenómeno que es acompañado por la angiogénesis y la vascularización desde el folículo preovulatorio (18). Además, el CL bovino posee un gran potencial para producir un número importante de factores angiogénicos. El VEGF, el principal factor regulador de la angiogénesis, es un potente mitógeno para las células endoteliales (22) y un estimulante de la permeabilidad capilar (23).

La producción de P_4 por el CL bovino, es regulada por la actividad de diferentes enzimas esteroidogénicas, incluyendo la citocromo P450 que rompe la cadena lateral del colesterol (P450_{sc}) (24). Para el control de la síntesis de P_4 en el CL, existen, por lo menos, dos tipos de células esteroidogénicas, las cuales son diferentes morfológica y bioquímicamente en el CL de hembras bovinas y ovejas, y en la mayoría de las especies mamíferas (25). En ovejas, las células luteales pequeñas poseen 12-20 μm de diámetro, originarias de las células de la teca folicular con receptores para la LH, responden a LH o al AMP cíclico (AMPc) incrementando la producción de P_4 . Las células luteales grandes (> 20 μm), son originadas de las células de la granulosa, las cuales secretan altas concentraciones basales de P_4 y aunque tienen receptores para LH, dichas células no responden a LH o al AMPc para aumentar las concentraciones de P_4 , dependiendo entonces de una gran cantidad de receptores para GH, los cuales son responsables por el 80 % de la producción total de P_4 (1). En la figura 1, se puede observar el modelo de regulación de las células luteales grandes y pequeñas (26).

El CL es una glándula transitoria que, en

ausencia de apropiadas señales embrionarias, sufre luteólisis. En la mayoría de las especies, la regresión luteal es iniciada por la liberación de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ desde el útero, lo que provoca una cascada de eventos dentro del CL (figura 2). La luteólisis en mamíferos se compone de una fase de regresión funcional y otra estructural. Así, una disminución en la secreción de P_4 se presenta

antes de las señales bioquímicas de la luteólisis estructural, provocando una disminución en la morfología del CL (27). Los cambios funcionales y estructurales observados durante la luteólisis inducida por la $\text{PGF}_{2\alpha}$ dependen de los factores paracrinos y endocrinos producidos por el CL (28).

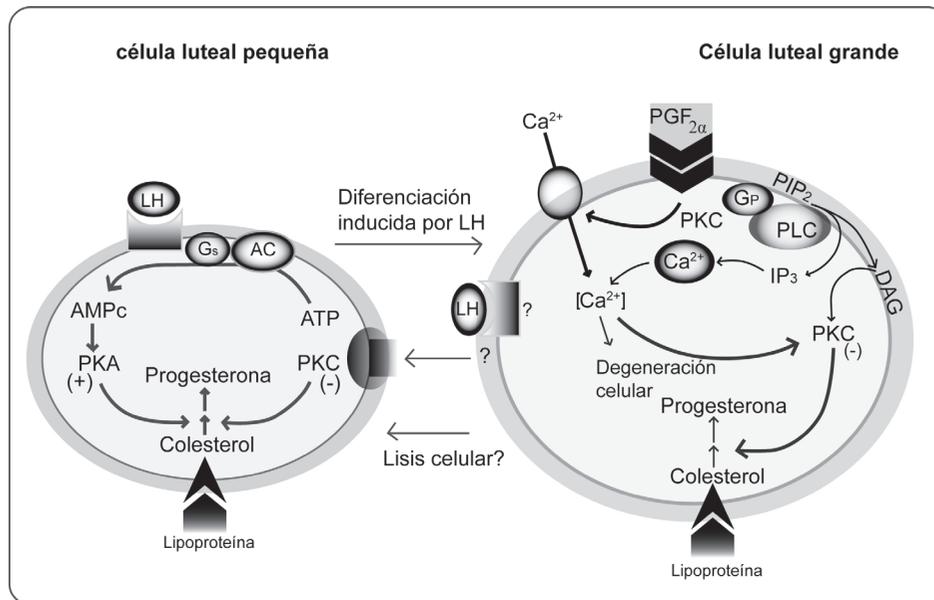


Figura 1. Regulación de las células luteales pequeñas (izquierda) y grandes (derecha). En las células luteales pequeñas, la unión de LH a su receptor, activa la vía del segundo mensajero proteína quinasa A (PKA), la cual estimula la síntesis de P_4 . La activación farmacológica de la proteína quinasa C (PKC) inhibe la síntesis de P_4 en las células luteales pequeñas, aunque los factores que activan PKC no han sido elucidados. En las células grandes, la unión de LH a su receptor no aumenta las concentraciones intracelulares de AMP cíclico (AMPc) ni incrementa la síntesis de P_4 . La unión de $\text{PGF}_{2\alpha}$ a su receptor activa PKC, la cual es un inhibidor de la síntesis de P_4 y causa una entrada de calcio que conduce a la degeneración celular. AC: adenilato ciclasa; DAG: diacilglicerol; Gp: proteína G causando estimulación de fosfolipasa C; Gs: proteína G causando estimulación de adenilato ciclasa; IP_3 : inositol 1, 4, 5-trisfosfato; PIP_2 : fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PLC: fosfolipasa C. Adaptado de (26).

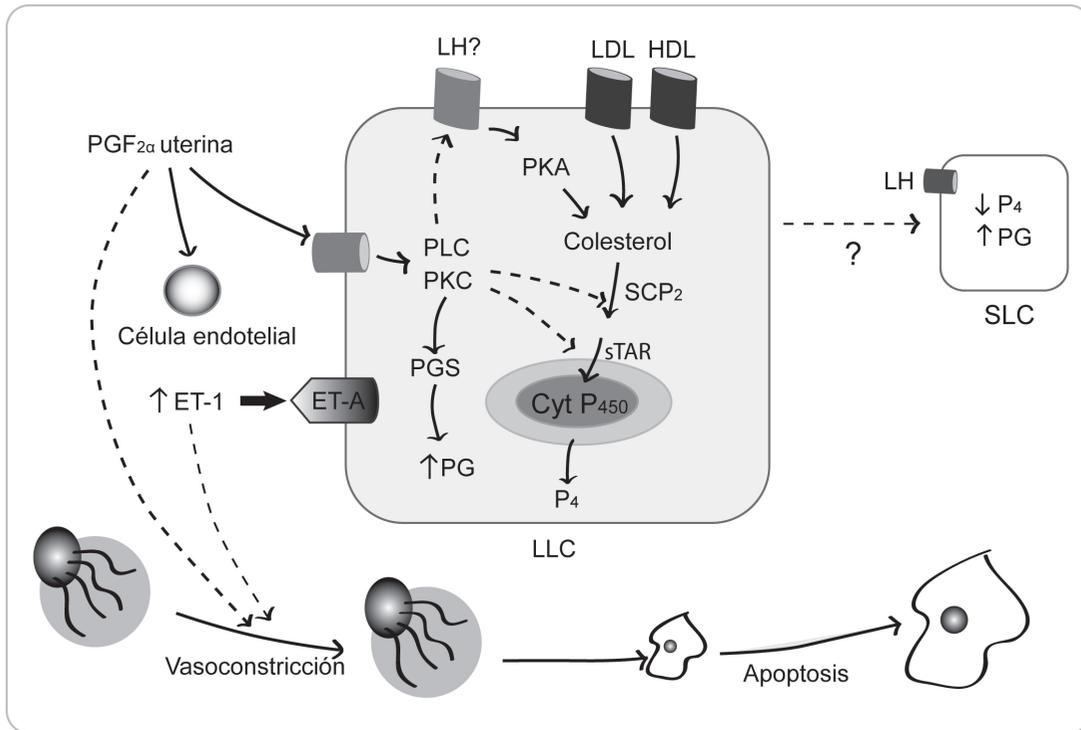


Figura 2. Efectos intracelulares de la prostaglandina sobre la regresión luteal. La prostaglandina (PG) activa la fosfolipasa C (PLC), el sistema proteína quinasa C (PKC) y la síntesis de prostaglandina vía prostaglandina endoperóxido sintasa (PGS). La translocación del colesterol a la membrana mitocondrial interna por la proteína reguladora esteroideogénica aguda (StAR) es inhibida, resultando en una reducción aguda de la síntesis de P_4 . Además, las células endoteliales en el CL son objetivo de la $PGF_{2\alpha}$, liberando endotelina 1 (ET-1), la cual actúa sobre las células luteales vía el receptor ET-A, inhibiendo la síntesis de P_4 . La endotelina 1 y la $PGF_{2\alpha}$ son también potentes agentes vasoconstrictores, acción que causa una reducción en el suministro de sangre luteal, iniciando mecanismos apoptóticos que facilitan más la regresión luteal. Aunque hay evidencia substancial demostrando comunicación entre las células luteales pequeñas (SLC) y las células luteales grandes (LLC), los mecanismos por los cuales las señales luteolíticas puedan ser transmitidas desde las células luteales grandes a las pequeñas, permanecen desconocidos. Cyt P450: enzima citocromo P450 que rompe la cadena lateral del colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; SCP_2 : proteína transportadora de esteroides 2. Líneas constantes (acciones principales) y las líneas punteadas (otras acciones). Adaptado de (29).

CÉLULAS INMUNES DEL CUERPO LÚTEO

En ausencia de preñez, las células inmunes han sido implicadas en el proceso de la regresión luteal. Los neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, predominan en el CL alrededor del momento de

la luteólisis y están directamente involucrados en la destrucción de las células luteales, con la subsecuente disminución en la secreción de P_4 (29, 30). Después de la inflamación, los mecanismos antiinflamatorios interactúan con los procesos inflamatorios propios de la ovulación. Este proceso es mediado en parte por

los glucocorticoides originados desde la adrenal, actuando a través del receptor NR3C1 (Receptor nuclear subfamilia 3, grupo C, miembro 1), expresado en las células epiteliales de la superficie ovárica. Las citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina-1 (IL-1), pueden producir durante la ovulación incrementos de la expresión de la enzima hidroxisteroide deshidrogenasa (11- β) en el epitelio ovárico, la cual convierte la cortisona a cortisol antiinflamatorio (31, 32). Consecuentemente, el cortisol se une al NR3C1 e inactiva la señal antiinflamatoria (33). Los niveles circulantes de cortisol son relativamente constantes durante el ciclo estral bovino, hormona que es sintetizada desde la glándula adrenal. Estudios han reportado que el cortisol inhibe la apoptosis inducida por TNF-IFNG (Factor de necrosis tumoral-Interferón gama) *in vitro*, reduciendo las señales de apoptosis vía CASP8 (Caspasa 8) y CASP3 (Caspasa 3) en el CL bovino. De modo que, el incremento en la secreción del cortisol es resultante del aumento de la HSD11B1 (11beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1) en las fases iniciales y media del CL, facilitando la función luteal y suprimiendo la apoptosis de las células luteales (34).

En un gran número de especies, la población de las células inmunes dentro del CL fluctúa a través del ciclo estral o menstrual, siendo involucradas en el mantenimiento y la regresión del CL (35). La quimioquina MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos), es una de las moléculas más potentes que provoca reclutamiento de monocitos y macrófagos. La síntesis y secreción de la MCP-1 en el CL puede ser estimulada por la administración exógena de hormonas luteolíticas (36, 37), como la PGF_{2 α} . El reclutamiento de macrófagos hacia el CL de ratas, conejos y hembras bovinas es regulado probablemente, por la expresión de la MCP-1 (38). La expresión de esta proteína y la relativa distribución de las células inmunes en el CL bovino, han sido estudiados durante el ciclo estral. La expresión MCP-1 fue evidente en los días 6, 12 y 18 después de la ovulación durante

el ciclo estral bovino (día cero = ovulación). El incremento en la expresión de la MCP-1 fue acompañada por el acúmulo de células inmunes en el CL bovino, resultados que soportan la hipótesis que, la MCP-1 promueve el reclutamiento de las células inmunes hacia el CL facilitando la regresión (35).

Las primeras descripciones de la presencia de las células blancas en el CL bovino fueron en 1968 (39). Estos autores observaron que los linfocitos están presentes en el tejido conectivo rodeando el área vascular luteal en el día 14 del ciclo estral. Durante los días 15 a 17, los linfocitos están infiltrados entre las células luteales grandes y pequeñas, pudiéndose visualizar los macrófagos en el día 19. Las células inmunes más abundantes en el CL bovino, son la línea monocito/macrófago, seguidos por los linfocitos T CD8⁺ y CD4⁺. Éstos últimos han sido detectados en el CL en todas las fases del ciclo estral (35). Se ha observado un incremento en la cantidad de linfocitos y macrófagos en el CL al momento de la luteólisis. La mayoría de los linfocitos T en el CL migran hacia el tejido, pero en algunos casos la proliferación de los linfocitos se presenta dentro del tejido. La presencia e incremento de los linfocitos al momento de la luteólisis implica que estas células pueden estar involucradas en el proceso que facilita la regresión (40). Parte de la adquisición de la capacidad luteolítica, se debe al incremento en la MCP-1, incluyendo además, el marcado acumulo de células inmunes en el CL en este periodo. Este concepto se extiende también al periodo de reconocimiento materno de la preñez. La preñez suprime los mecanismos de la respuesta inmune, evitando la regresión del CL (35). Otros autores (41) sugieren que, las células inmunes dentro del CL, contribuyen con alguna toxicidad provocando pérdida embrionaria temprana en bovinos. Las citoquinas, las PGF_{2 α} y otros productos originados desde las células inmunes podrían ser responsables de tales efectos tóxicos.

Los macrófagos son importantes para la ingestión de residuos celulares resultantes

de la muerte de células luteales. Las células inmunes están involucradas directamente en la destrucción de las células luteales, además de la pérdida de la esteroidogénesis (29).

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FUNCIONES DE LOS MACRÓFAGOS EN EL TEJIDO OVÁRICO

Los macrófagos son células multifuncionales que juegan un rol importante en la respuesta inmune, siendo muy abundantes en el tejido reproductivo de la hembra. Los macrófagos se identifican en los tejidos ejecutando diversas funciones, incluyendo fagocitosis y degradación de antígenos extraños; disolución y remodelación de la matriz; y producción y secreción de citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento. La presencia de los macrófagos

en el ovario, ha sido establecida hace varios años. Su identificación fue el resultado de estudios realizados en 1964, examinando la distribución de los macrófagos en el ovario de la rata (42). Su localización específica y distribución en el ovario durante las fases del ciclo estral, sugieren que los macrófagos juegan diversos papeles en los eventos intraováricos, incluyendo la foliculogénesis y la reestructuración de los tejidos, así como en la formación y regresión del CL. De la misma forma, los macrófagos participan en la regulación del eje hipófisis-gónadas encontrándose en diversos órganos como son: el ovario, útero y glándula mamaria. Cada una de las principales funciones de los macrófagos en las diferentes fases del ciclo ovárico y su impacto son mostradas en la figura 3 (43).

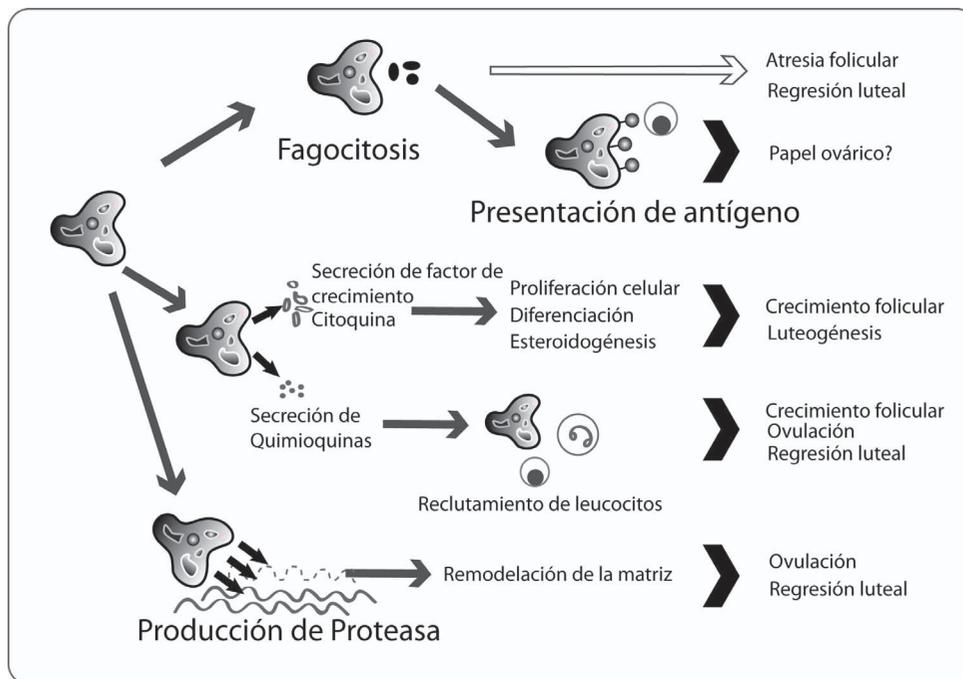


Figura 3. Participación del macrófago en la función ovárica. Los macrófagos: (1) son fagocitos y están implicados en la remoción de detritos celulares y cuerpos apoptóticos; (2) presentan antígenos a las células T; (3) liberan citoquinas y factores de crecimiento que son conocidos por regular muchos aspectos funcionales de las células de la granulosa y de la teca; (4) liberan quimioquinas que atraen y activan monocitos, neutrófilos y células T adicionales desde la circulación al ovario; (5) secretan varias proteasas que degradan la matriz. La localización y las diversas funciones de los macrófagos les permiten, potencialmente, impactar aspectos múltiples de la función ovárica. Adaptado de (43).

Una selección de los productos de los macrófagos y sus funciones se ilustran en la figura 4. En general, la producción y liberación de estas proteínas secretoras, está regulada temporalmente y de una manera tejido-específica, por mecanismos paracrinos y autocrinos.

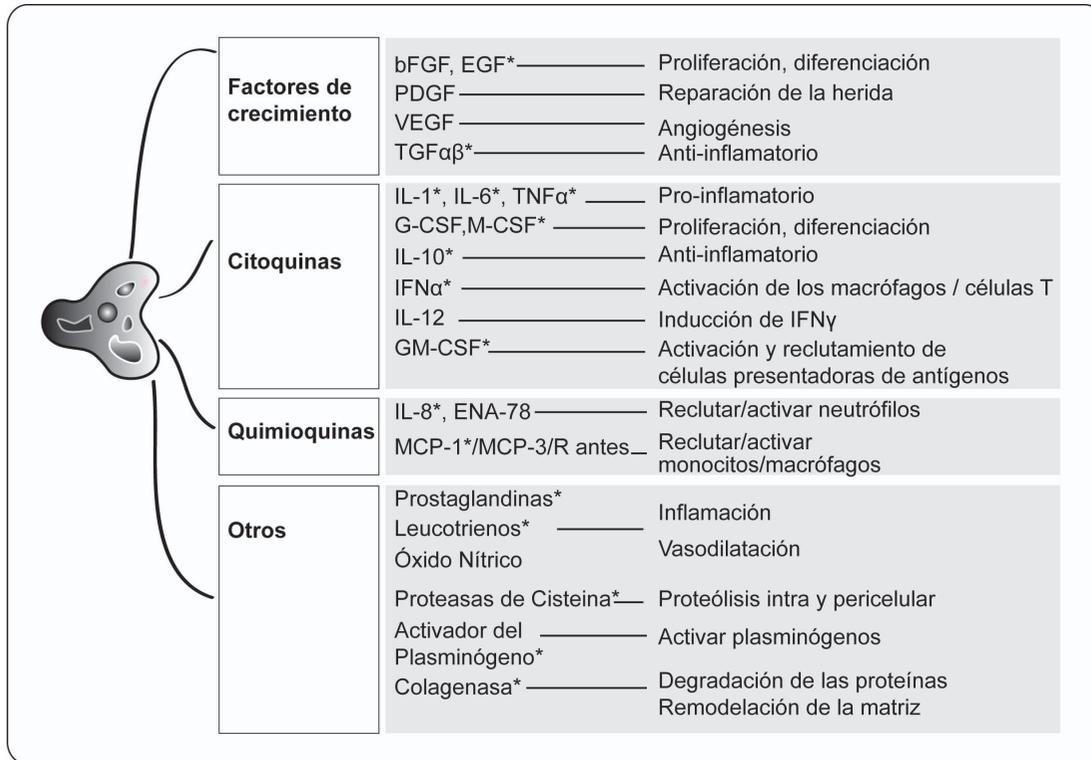


Figura 4. Productos de los macrófagos, sus funciones y su implicación en el ovario. *Productos de los macrófagos que han sido detectados en el ovario. bFGF: factor de crecimiento básico fibroblástico; EGF: factor de crecimiento epidermal; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; TGF α/β : factor de crecimiento de transformación α y β ; IL: interleuquinas; TNF α : factor de necrosis tumoral; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; M-CSF: factor estimulante de colonias de monocitos; IFN α : interferón α ; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; ENA-78: neutrófilos adherentes-78 derivados del epitelio; MCP: proteína quimioatrayente de monocitos. Adaptado de (43).

Los macrófagos secretan una gran cantidad de citoquinas que incluyen: interleuquinas (IL)-1-6-10 y 12 e interferón α (IFN α), además de una variedad de factores de crecimiento, que contienen el factor de crecimiento epidermal (EGF); el IGF; el VEGF; el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); y el factor de crecimiento de transformación (TGF) α y β ; también el factor de necrosis tumoral (TNF α), cada uno de ellos con un papel

importante dentro de la función ovárica (44). El TNF α se origina desde las células endoteliales, el oocito, la teca y la granulosa de los folículos preovulatorios, con un papel relevante en el desarrollo y diferenciación celular, así como en los mecanismos de debilidad y ruptura ovárica. De igual forma, es una citoquina implicada en la regulación reproductiva, mediada por sus efectos sobre las células esteroideogénicas (45). El TNF α es un importante factor local en la atresia o en el

proceso inflamatorio que resulta de la ovulación. En la fase luteal, reduce la secreción de estradiol. No obstante, es de fundamental importancia en la luteogénesis y en la luteólisis, debido al control sobre la secreción de las prostaglandinas E y F y, consecuentemente, interviniendo en los niveles de la P_4 . Las diferencias en las respuestas celulares pueden depender de las interrelaciones entre los mecanismos de la cascada, que pueden coexistir dentro de un tipo particular de células (46). Recientemente (47), se ha encontrado que el TNF_α está presente, tanto en las células luteales grandes, como en las pequeñas y en las células inmunes en el CL bovino, a lo largo del ciclo estral y que su concentración es mayor en el estado de regresión luteal (19 a 21 días después de la ovulación) que en los estados inicial (2 a 4 días), medio (8 a 11 días) y final (14 a 16 días).

El TNF_α es liberado localmente en el CL durante la luteólisis inducida por prostaglandinas $F_{2\alpha}$ o de forma espontánea y su fisiología depende de la interacción con los diferentes tipos celulares dentro del CL (48, 49). Se ha sugerido que el TNF_α secretado por las células luteales e inmunes, juegan un papel autocrino o paracrino en la regulación de la función luteal a lo largo del ciclo estral en el ganado bovino, vía sus receptores específicos tipo I (TNF-RI) y tipo II (TNFRII) (47). La mayoría de los estudios *in vitro*, han indicado que el TNF_α induce la luteólisis solamente en combinación con el interferón o con otros factores intraluteales como el NO (50). Las acciones de la dosis luteolítica del TNF_α en la vida media del CL bovino, son completamente bloqueadas por la administración del N (G)-nitro-L-arginina metil éster (un inhibidor no selectivo en la actividad de la síntesis del NO) en la aorta abdominal. Lo que indica que el NO puede jugar un importante rol como mediador de la acción del TNF_α a través de la fase luteal del ciclo estral (51).

Los macrófagos también tienen la capacidad de producir y liberar significativamente un número elevado de enzimas proteolíticas (52), las cuales son capaces de degradar la matriz extracelular, además de activar o inhibir cascadas de

proteasas, alterando proteínas bioactivas, como las moléculas adherentes de leucocitos (53).

REGULACIÓN DE LA FORMACIÓN Y REGRESIÓN DEL CUERPO LÚTEO POR LOS MACRÓFAGOS

El ovario está compuesto por folículos atrésicos y en crecimiento, por el CL en desarrollo y en regresión, además de tejido intersticial y estroma. Todos los componentes están presentes en el ovario adulto, lo cual puede variar en sus proporciones dependiendo de la fase del ciclo estral (43).

La habilidad de los macrófagos para regular la proliferación celular ovárica, inflamación y esteroidogénesis, implica que estas células son importantes reguladores de la función ovárica. Después de la ovulación, es requerida una completa reorganización de la ruptura del folículo para la formación del CL. Este proceso es caracterizado por la diferenciación terminal (luteinización) de las células de la granulosa, migración de leucocitos incluyendo macrófagos hacia el folículo luteinizado y la nueva vascularización del CL en desarrollo. La activación de los macrófagos parece ser importante para ejercer sus funciones efectoras dentro del CL. Así, los macrófagos podrían facilitar el establecimiento vascular del CL vía secreción de VEGF, EGF y del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), estando implicados en la angiogénesis (44).

De la misma forma, la activación de los macrófagos por las células T puede ser un evento adicional, un mediador indirecto involucrado en la regresión luteal, fenómeno que merece ser estudiado en trabajos posteriores. Los procesos de luteólisis y de regresión son conocidos; involucrando éstos el aumento en la síntesis de la $PGF_{2\alpha}$, disminuyendo la producción de la P_4 , produciendo la apoptosis de las células luteales, eventos donde los macrófagos pueden estar interviniendo.

Se ha encontrado también, que los macrófagos incrementan la producción de P_4 por parte del CL formado. Contradictoriamente, hay reportes que muestran que, la secreción de P_4 es inhibida marcadamente en co-cultivos de células de la granulosa con macrófagos peritoneales (43).

Los diferentes estudios experimentales demuestran como los macrófagos, citoquinas y factores de crecimiento son importantes en la formación, regulación y mantenimiento del CL. Por tanto, el sistema inmune tiene un rol autocrino, paracrino y endocrino en la regulación de la reproducción animal en los diferentes eventos relacionados con la actividad luteal.

CONCLUSIÓN

La presente revisión refleja la importante intervención de una gran cantidad de elementos

en la fisiología inmune del CL, lo cual requiere de la cooperación de muchos factores y sistemas regulatorios. Un incremento en la expresión de la MCP-1 se observa en el CL bovino en los últimos días de la fase luteal (días 12-18 posovulación), proceso que está asociado con el acúmulo de monocitos luteales, macrófagos y linfocitos T. Los macrófagos ovarianos, son importantes reguladores de la compleja comunicación entre el sistema inmune y el sistema reproductivo. Estas células presentan cambios en su cantidad y morfología dependiendo de la fase del ciclo estral, además de secretar una gran cantidad de moléculas bioactivas que impactan la reproducción. Los macrófagos son capaces de regular la proliferación, la diferenciación y la apoptosis, participando activamente en la producción esteroidea, vascularización y remodelación del tejido durante el crecimiento folicular, ovulación y luteinización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schams D, Berisha, B. Regulation of corpus luteum function in cattle - an overview. *Reprod Dom Anim* 2004; 39:241-251.
2. Souza MIL, Ramírez GFB, Uribe-Velásquez LF. Papel del factor de crecimiento semejante a insulina-1 (IGF-1) en la regulación de la función ovárica. *Biosalud* 2007; 6:149-59.
3. Milvae RA. Inter-relationships between endothelin and prostaglandin F_{2α} in corpus luteum function. *Rev Reprod* 2000; 5:1-5.
4. Gonzalez de Bulnes A, Moreno JS, Gomez A, Lopez Sebastian A. Relationship between ultrasonographic assesment of the corpus luteum and plasma progesterone concentration during the oestrous cycle in monovular ewes. *Reprod Dom Anim* 2000; 35:65-68.
5. Uribe-Velásquez LF, Oba E, Souza MIL. Población folicular y concentraciones plasmáticas de progesterona (P₄) en ovejas sometidas a diferentes protocolos de sincronización. *Arch Med Vet* 2008; 40:83-88.
6. Fierro S, Olivera-Muzante J, Gil J, Viñoles C. Effects of prostaglandin administration on ovarian follicular dynamics, conception, prolificacy, and fecundity in sheep. *Theriogenology* 2011; 76:630-639.
7. Peter AT, Levine H, Drost M, Bergfelt DR. Compilation of classical and contemporary terminology used to describe morphological aspects of ovarian dynamics in cattle. *Theriogenology* 2009; 71:1343-1357.
8. Perez-Marín C. Formation of corpora lutea and central luteal cavities and their relationship with plasma progesterone levels and other metabolic parameters in dairy cattle. *Reprod Dom Anim* 2009; 44:384-389.
9. O'Shea JD, Rodgers RJ, D'Occhio MJ. Celular composition of the cyclic corpus luteum of the cow. *J Reprod Fert* 1989; 85:483-487.
10. Selvaraju S, Raghavendra BS, Siva Subramani T, Priyadharsini R, Reddy IJ, Ravindra JP. Changes in luteal cells distribution, apoptotic rate, lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in buffalo (*Bubalus bubalis*) corpus luteum. *Anim Reprod Sci* 2010; 120:39-46.
11. Sangha GK, Sharma RK, Guraya SS. Biology of corpus luteum in small ruminants. *Small Rumin Res* 2002; 43:53-64.
12. Lüttgenau J, Ulbrich SE, Beindorff N, Honnens A, Herzog K, Bollwein H. Plasma progesterone concentrations in the mid-luteal phase are dependen on luteal size, but independent of luteal blood flow and gene expression in lactating dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2011; 125:20-29.
13. Reynolds LP, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. Angiogenesis in the corpus luteum. *Endocrine* 2000; 12:1-9.
14. Rekawiecki R, Kowalik MK, Slonina D, Kotwica J. Regulation of progesterone synthesis and action in bovine corpus luteum. *J Physiol Pharmacol Suppl* 2008; 59:75-89.
15. Ginther OJ, Araujo RR, Palhao MO, Rodrigues BL, Beg MA. Necessity of sequential pulses of prostaglandin F₂-alpha for complete physiologic luteolysis in cattle. *Biol Reprod* 2009; 80:641-648.
16. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-676.
17. Wiedlocha A, Sorensen V. Signaling, internalization and intracellular activity of fibroblast growth factor. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 286:45-79.
18. Miyamoto A, Shirasuna K, Sasahara K. Local regulation of corpus luteum development and regression in the cow: impact of angiogenic and vasoactive factors. *Domest Anim Endocrinol* 2009; 37:159-169.

19. Rosiansky-Sultan M, Klipper E, Spanel-Borowski K, Meidan R. Inverse relationship between nitric oxide synthases and endothelin-1 synthesis in bovine corpus luteum: interactions at the level of luteal endothelial cell. *Endocrinology* 2006; 147:5228-5235.
20. Ialenti A, Ianaro A, Moncada S, Di Rosa M. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1992; 211:177-182.
21. Khan FA & Dan GK. Follicular fluid nitric oxide and ascorbic acid concentrations in relation to follicle size, functional status and stage of estrous cycle in buffalo. *Anim Reprod Sci* 2011; 125:62-68.
22. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18:4-25.
23. Connolly DT. Vascular permeability factor: a unique regulator of blood vessel function. *J Cell Biochem* 1991; 47:219-223.
24. Neuvians TP, Schams D, Berisha B, Pfaffl MW. Involvement of pro-inflammatory cytokines, mediators of inflammation, and basic fibroblast growth factor in prostaglandin F_{2α} - Induced luteolysis in bovine corpus luteum. *Biol Reprod* 2004; 70:473-480.
25. Niswender GD & Nett TM. Corpus luteum and its control in infraprimates species. In: *The Physiology of Reproduction*. Vol. 1. New York: E Knobil & JD Neill Raven Press Eds.; 1994. p. 781-816.
26. Niswender GD. Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction* 2002; 123:333-339.
27. McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiol Rev* 1999; 79:263-323.
28. Jaroszewski JJ, Hansel W. Intraluteal administration of a nitric oxid synthase blocker stimulates progesterone and oxytocin secretion and prolongs the lifespan in the bovine corpus luteum. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224:50-55.
29. Pate JL, Keyes PL. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? *Reproduction* 2001; 122:665-676.
30. Lea RG, Sandra O. Immunoendocrine aspects of endometrial function and implantation. *Reproduction* 2007; 134:389-404.
31. Rae MT, Niven D, Critchley HO, Harlow CR, Hillier SG. Antiinflammatory steroid action in human ovarian surface epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:389-404.
32. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome. *Nutr Metab* 2005; 2:3.
33. Rae MT, Hillier SG. Steroid signaling in the ovarian surface epithelium. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:327-333.
34. Komiyama J, Nishimura R, Lee HY, Sakumoto R, Tetsuka M, Acosta TJ, Skarzynski DJ, Okuda K. Cortisol is a suppressor of apoptosis in bovine corpus luteum? *Biol Reprod* 2008; 78: 888-95.
35. Townson DH, O'Connor CL, Pru JK. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and distribution of immune cell population in the bovine corpus luteum throughout the estrous cycle. *Biol Reprod* 2002; 66:361-366.
36. Penny LA, Armstrong DG, Baxter G, Hogg C, Kindahl H. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the bovine corpus luteum around the time of natural luteolysis. *Biol Reprod* 1998; 59:1464-1469.

37. Bowen JM, Towns R, Warren JS, Keyes PL. Luteal regression in the normally cycling rat: apoptosis, monocyte chemoattractant protein-1 and inflammatory cell involvement. *Biol Reprod* 1999; 60:740-746.
38. Penny LA. Monocyte chemoattractant protein-1 in luteolysis. *Rev Reprod* 2000; 5:63-66.
39. Lobel BL, Levy E. Enzymatic correlates of development, secretory function and regression of follicles and corpora lutea in the bovine ovary. II Formation, development and involution of corpora lutea. *Acta Endoc* 1968; 132:35-63.
40. Bauer M, Reibiger I, Spanel-Borowski K. Leukocyte proliferation in the bovine corpus luteum. *Reproduction* 2001; 121:297-305.
41. Buford WI, Ahmad N, Schrick FN, Butcher RL, Lewis PE. Embryotoxicity of a regressing corpus luteum in beef cows supplemented with progesterone. *Biol Reprod* 1996; 54:531-537.
42. Bulmer D. The histochemistry of ovarian macrophages in the rat. *J Anat* 1964; 98:313-319.
43. Wu R, Van der Hoek KH, Ryan NK, Norman RJ, Robker RL. Macrophage contributions to ovarian function. *Hum Reprod Update* 2004; 2:119-133.
44. Katabuchi H, Fukumatsu Y, Araki M, Suenaga, Y, Ohtake H, Okamura H. Role of macrophages in ovarian follicular development. *Horm Res* 1996; 46:45-51.
45. Szóstek AZ, Lukasik K, Majewska M, Bah MM, Znaniński R, Okuda K, Skarzynski DJ. Tumor necrosis factor- α inhibits the stimulatory effect of luteinizing hormone and prostaglandin E₂ on progesterone secretion by the bovine corpus luteum. *Dom Anim Endoc* 2011; 40:183-191.
46. Souza MIL, Uribe-Velásquez LF. O fator de necrose tumoral-A (TNF-A) na reprodução de fêmeas - Revisão de literatura. *Arq Cien Vet Zool Unipar* 2008; 1:47-53.
47. Sakumoto R, Vermehren M, Kenngott RA, Okuda K, Sinowatz F. Localization of gene and protein expressions of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor types I and II in the bovine corpus luteum during the estrous cycle. *J Anim Sci* 2011; 89:3040-3047.
48. Benyo DF, Pate JL. Tumor necrosis factor- α alters bovine luteal cell synthetic capacity and viability. *Endocrinology* 1992; 130:751-756.
49. Petroff MG, Petroff BK, Pate JL. Mechanism of cytokine-induced death of cultured bovine luteal cells. *Reproduction* 2001; 121:753-760.
50. Meidan R, Milvae RA, Weiss S, Levy S, Friedman A. Intraovarian regulation of luteolysis. *J Reprod Fert Suppl* 1999; 54:217-228.
51. Skarzynski DJ, Woclawek-Potocka I, Korzekwa AJ. Infusion of exogenous tumor necrosis factor- α dose dependently alters the length of the luteal phase in cattle: differential responses to treatment with indomethacin and L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor. *Biol Reprod* 2007; 76:619-627.
52. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol* 1999; 65:137-150.
53. Bauvois B. Transmembrane proteases in focus: diversity and redundancy? *J Leukoc Biol* 2001; 70:11-17.