

MECANISMOS ENDÓCRINOS ENVOLVIDOS NO RECONHECIMENTO MATERNO DO EMBRIÃO EM BOVINOS.

Roberto Aparecido ALVAREZ JUNIOR¹; Adriana Maria Favaro TUNIN¹;
Milton MATURANA FILHO¹, Elias Tünõn VILLARRETA²

¹ Aluno do Curso de Medicina Veterinária da UNIFEOB, São João Da Boa Vista/SP.

² Professor do Curso de Medicina Veterinária da UNIFEOB, São João da Boa Vista/SP.

RESUMO: O objetivo desta revisão de literatura é descrever o mecanismo antiluteolítico estimulado pelo conceito. Sabe-se que o interferon-tau é secretado pelo embrião bovino com o intuito de suprimir a síntese de prostaglandina (PGF_{2α}) das células epiteliais endometriais para que seja mantida a prenhez. Mecanismos endócrinos da mãe também são responsáveis para que haja o desenvolvimento do embrião, nos quais se destaca a produção de progesterona pelo corpo lúteo.

PALAVRAS CHAVE: conceito, interferon-tau, prostaglandina.

INTRODUÇÃO

Os processos produtivos da fazenda se traduzem em maior número de partos durante a vida reprodutiva da fêmea bovina, que visa obter maior número de lactações em bovinos de leite e maior número de bezerros desmamados em bovinos de corte. Para que isto aconteça, é necessário que a fêmea cicle, libere um óvulo capaz de ser fertilizado, tenha um desenvolvimento normal e uma vez encontrado com o endométrio seja capaz de estabelecer um contato eficiente que resulte num bloqueio do mecanismo luteolítico, que permita seu reconhecimento, implantação e gestação a termo (VILLARRETA, 2004).

Os sinais embrionários que iniciam o reconhecimento materno usam o bloqueio da produção e/ou liberação de PGF_{2α}, substância sabidamente luteolítica e produzida pelo endométrio. Dentre estas substâncias tem sido estudado o

interferon-tau (INF) (VILLARRETA, 2004).

REVISÃO DE LITERATURA

A manutenção da prenhez em ruminantes domésticos é realizada pela progesterona (P4). Este homônimo é produzido pelo corpo lúteo (CL), uma glândula endócrina transitória resultante da ovulação de um folículo dominante. Quando não há fertilização, o CL regride em períodos pré-determinados pela liberação da PGF_{2α} (HAFEZ, 2004).

A transformação de CL cíclico em CL gravídico ou gestacional depende da sinalização embrionária através de substâncias específicas que de uma forma ou de outra bloqueia o desvio da síntese da PGF_{2α} (HAFEZ, 2004).

O embrião, na sua fase inicial, após a perda da zona pelúcida, tem o trofoblasto como membrana primária para estabelecer o contato com o endométrio materno. Inicia-

se aqui a sinalização através de proteínas específicas para iniciar o processo de reconhecimento materno (DIAZ et al., 1994).

Para que a prenhez se mantenha, é necessário que o útero se mantenha em estado pro-gestacional (BINELLI et al., 2000). A progesterona (P4) estimula e mantém as funções endometriais que garantem o desenvolvimento embrionário inicial, implantação, placentação e garante a evolução da gestação (HAFEZ, 2004).

Em ruminantes o agente luteolítico $PGF_{2\alpha}$, é o responsável pelo efeito contrário à continuidade da gestação. Para que haja continuidade do evento gestacional, é necessário que se produzam substâncias antiluteolíticas, que segundo FULLER et al. (1994), são sinais parácrinos, que atuam no epitélio uterino, inibindo a liberação da substância luteolítica. O sinal antiluteolítico, não muito bem conhecido, atua diretamente na sobrevivência do CL. Para que isto aconteça o conceito deve estar ocupando a maior parte da superfície endometrial do corno uterino ipsilateral ao CL (BINELLI et al., 2000). O que indica que é necessário um espaço físico mínimo de contato entre o embrião e o endométrio, que garantam a produção da substância antiluteolítica (MEYER et al. 1995).

A ocitocina secretada pelo CL e pituitária posterior estimula a liberação de pulsos luteolíticos de $PGF_{2\alpha}$ oriundos do epitélio endometrial (FULLER et al., 1994).

O endométrio estimulado pela P4, aumenta a reserva de fosfolípidios (fontes de ácido araquidônico) e a enzima cicloxigenase necessária para conversão do ácido araquidônico em PGF_2 (EGGLESTON, 1990; FULLER et al.,

1994). Com a fecundação a progesterona se liga a receptores específicos, inibindo a síntese de receptores de ocitocina (down regulation) pelo endométrio entre 10 e 12 dias, este período é chamado de período de bloqueio pro-gestacional (VILLARRETA, 2004).

De acordo com MEYER et al. (1995), o nível de progesterona estimula o crescimento embrionário e conseqüentemente a capacidade de produção do INF- τ , que segundo TIZZAR (2000), é uma citocina produzida pelo sistema imune que inibe a rejeição imunológica local. De certo modo, a produção de INF- τ inibe a síntese de enzimas responsáveis pela transformação do ácido araquidônico em prostaglandina (BINELLI et al., 2000).

O interferon estimula o sistema JACK-STAT de transdução de sinal em células epiteliais endometriais, ativando a transcrição gênica que pode interferir na produção de prostaglandina (BINELLI et al. 1998).

A produção de citocinas é regulada por vários fatores, dentre os quais os hormônios esteróides, inclusive outras citocinas, que serão envolvidas não apenas no processo imune da implantação, porém também nos processos de crescimento e diferenciação do conceito (MARTAL et al., 1997).

O efeito local antiluteolítico do embrião, foi inicialmente demonstrado por MOOR & ROUSON (1966), através da utilização de infusões de homogenados de trofoblastos em ovinos de 14 a 16 dias, observando-se que havia uma prorrogação da sobrevivência do CL, denominaram este fenômeno de persistência do CL em pseudoprenhez.

Da mesma maneira, a injeção de INF- τ

aparentemente foi eficiente em prolongar a sobrevivência do CL (mesmo efeito) (MARTAL & CHENÉ, 1992).

O interferon-tau age, por sua capacidade de bloquear a secreção de pulsos de PGF_{2α}. O efeito inibitório do IFN-TAU na secreção de prostaglandina é por inibição completa dos pulsos (VILLARRETA, 2004), porém, segundo MARTAL et.al. (1997), existem outros efeitos luteotróficos que complementam o efeito antiluteolítico do interferon-tau no início da gestação. Outros estudos têm procurado analisar o efeito do interferon-tau sobre receptores de estrógeno, de ocitocina e progesterona. Tem-se observado que a transcrição dos receptores do E2 foi inibida pelo interferon-tau, porém não se sabe se o interferon-tau inibe diretamente os receptores para P4. Sabe-se que a P4 tem um efeito indireto sobre os receptores da ocitocina através da diminuição dos receptores de estrógeno. Além do que altas concentrações de P4 desencadeiam um down regulation nos seus próprios receptores, e desta maneira estimulam os efeitos positivos do E2 sobre os receptores da ocitocina no endométrio uterino (MARTAL et. al. 1997). Segundo MARTAL et.al. (1997), o mecanismo antiluteolítico se realiza em quatro etapas: a primeira etapa é a ligação dos interferons tipo I aos seus receptores; a segunda é o estímulo de sínteses proteicas antiprostaglandínicas; a terceira é a regulação de receptores de progesterona e estrógeno; e a última etapa é uma inibição direta do interferon-tau sobre a prostaglandina.

CONCLUSÃO

Nos bovinos para que se mantenha a prenhez é necessária a presença do corpo

lúteo para que sejam estabelecidos níveis séricos de progesterona. Para que não ocorra a luteólise o concepto deve liberar um fator antiluteolítico que estimula o sistema JACK-STAT promovendo a transcrição gênica e a síntese de proteínas, interferindo nos receptores de progesterona, estrógeno e ocitocina no endométrio uterino inibindo a produção de prostaglandina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BINELLI, M. **Controle farmacológico do ciclo estral em ruminantes**. Universidade de São Paulo. FMVZ/USP. 2000.
- BINELLI, J.D; DIAZ, T; HANSEN, T.R; THATCHER, W.W. Bovine interferon-tau induces phosphorylation and nuclear translocation of stat I, -2 and -3 in endometrial epithelial cells. **Biology reproduction, Supplement**. 1, v.58, p.214 (abstract).1998.
- DIAZ, M.O; BOHLANDER, S; ALLEN, G. Nomenclature of the human interferon genes. **Journal Interferon Research**, v.14, p. 221-222,1994.
- EGGLESTON, D.L; WILKEN, C; VANKIRK, E.A; SLAUGHTER, R.G; JI, T.H; MURDOCH, W.J. Progesterone induces expressions of endometrial messenger RNA in coding for cyclooxygenase (ship). **Prostaglandins**, v.39, p. 675-683,1990.

- FULLER, W; BAZER, L.T; THOMAS, E.S. Pregnancy recognition in ruminants, pigs and horses: signals from the trophoblast. **Theriogenology**, v.41, p. 79-94,1994.
- HAFEZ, E. S. E. **Reprodução Animal**. 7 ed São Paulo: Manole, 2004.
- MARTAL, J., CHENÊ, N. Functions of embryonic interferons and of the main serum proteins specific for pregnancy. In "placental signals autocrine and paracrine control of pregnancy". **Reproduction Fertility Development**, v. 6, p. 73-122.1992.
- MARTAL, J; CHENE, N; CAMOUS, S; HUYNH, L; LANTIER, F; HERMIER, P; HARIDON, R.L; CHARPIGNY, G; CHARLIER, M; CHAOUAT, G Recent developments and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: The role of interferon-tau and other cytokines in early pregnancy. **Reproduction Fertility Development**, v. 9, p. 355-380, 1997.
- MEYER, M.D; HANSEN, P.J; THATCHER, W.W; DROST, M; BADINGA, L; ROBERTS, R.M; LI, J; OTT, T.L; BAZER, F.W. Extension of corpus luteum lifespan and reduction of uterine secretion of prostaglandin F2 of cows in response to recombinant interferon tau. **Journal of Dairy Science**, v.78, p.1921-1931, 1995.
- MOOR, R.M; ROWSON, L.E.A. The corpus luteum of the sheep: functional relationship between the embryo and the corpus luteum. **Journal endocrinology**, v.34, p. 233-239, 1966.
- TIZARD, I.R. **Imunologia Veterinária. Uma Introdução**. 5ed. Editora Roca.São Paulo:1998.
- VILLARRETA, E.T. Comunicação pessoal. 2004.