

ENDOCRINOLOGIA DE LA REPRODUCCION ANIMAL

José Ignacio Ramos D.

ORIGEN DE LAS HORMONAS

El proceso reproductivo implica la participación de numerosas hormonas de diverso origen, a saber: hipotalámicas, que incitan y regulan la secreción de las hormonas hipofisiarias, específicamente las que determinan la normal actividad sexual; hipofisiarias, que estimulan la formación, maduración y liberación de los gametos, así como la secreción de las hormonas gonadales; placentarias, de acción similar a las gonadotropinas hipofisiaria pero que se producen en la plácenta durante la gestación y gonadales, que intervienen en el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, el normal funcionamiento del ciclo estral y la gestación. No obstante, para el éxito del proceso reproductivo se requiere el equilibrio de las hormonas que regulan el metabolismo general.

Hormonas Hipotalámicas

Este sector del sistema nervioso produce hormonas liberadoras e inhibitoras, que también podrían llamarse hormonas reguladoras, debido a que algunas de estas parecen tener efecto sobre la síntesis al igual que la liberación de las hormonas de la adenohipófisis.

Hormonas Liberadoras

GnRH: hormona liberadora de las hormonas gonadotrópicas LH y FSH,
 Existe una gran controversia en torno a si existe una sola hormona
 liberadora la GnRH o en realidad son dos hormonas FSH-RH, y LH-RH.

Hormonas Liberadoras menos relacionada con la reproducción

Hormona liberadora de la hormona tirotrópica: TRH

Hormona liberadora de la hormona corticotrópica: CRH

Hormona liberadora de la prolactina: PRE

Hormona liberadora de la oxitocina y vasopresina

Hormona liberadora de la hormona del crecimiento: GRH

Hormonas Inhibidoras

Hormona inhibidora de la prolactina: PIH

Hormona inhibidora de los melanocitos

Hormona inhibidora de la SH: SIH

Transporte de las Hormonas Hipotalámicas

Del hipotálamo hacia la hipófisis el transporte hormonal se hace a
 través de los axones de las células hipotalámicas a manera de gránu-
 los de 100-180 nm de diámetro y el sistema portal venoso hipotálamo-
 hipofisario.

Hormona Liberadora de las Gonadotropinas (GnRH)

En 1967 fue identificada en la eminencia media, luego se aisló de los núcleos preóptico y arcuato del hipotálamo. Su estructura química se determinó en 1971. Es un decapeptido formado por:



El grupo del primer aminoácido es bloqueado por ciclización en forma de un piroglutamil, y el grupo carboxílico del último aminoácido es bloqueado por una amida (glicina-amida). Fujino y colaboradores, sustituyeron la glicina terminal por una etilen-amida aumentando la actividad tres a cinco veces. Monahan y colaboradores, encontraron que la sustitución de la glicina de la serie D por Alanina aumenta la actividad en una proporción similar. Las dos modificaciones a la vez aumentan la actividad 100 veces, debido a que se inactivan dos peptidasas que actúan a nivel de los enlaces 6-7 y 9-10. El desarrollo de antagonistas se ha basado en la eliminación o sustitución de la histidina, (Malacara, 1983).

- Funciones. La administración de GnRH incrementa los niveles LH y FSH séricos.

Implementación de estrógenos en el lóbulo anterior de la hipófisis aumenta el contenido de GnRH hipotalámico.

- La vida media de la GnRH es de siete minutos después de ser inyectada a una oveja, pero si ésta había sido inyectada antes con GnRH, por un período largo, la vida media de la hormona liberadora se prolonga a 3 horas.

Varios estudios han mostrado la existencia de neurotransmisores en el estímulo de la secreción de la GnRH, siendo los más importantes la noradrelina y la dopamina. Esta última con moderado efecto liberador.

Mecanismo de Acción

La GnRH es liberada en la eminencia media, de manera pulsátil, por estímulo nervioso originado en el núcleo arcuato (Nobil, 1987). Llega a la hipófisis anterior por el plexo capilar del sistema portal hipofisario, se une a los receptores de la membrana celular que se caracterizan por su alta afinidad y baja capacidad, se internalizan los complejos hormona-receptor y se acercan a los lisosomas.

Los receptores hipofisarios aumentan al doble durante el diestro con respecto al estro y al metaestro y el descenso brusco en el número de receptores hipofisarios durante la oleada ovulatorio de LH se atribuye a la súbita ocupación de los receptores por la GnRH o más probablemente a la internalización del complejo hormona-receptor (regulación decreciente). Por esto, se dice que la GnRH ejerce sobre sus receptores una regulación bifásica: inicialmente aumenta y en condiciones de sobresaturación los disminuye.

También se han sintetizado agonistas de la GnRH que tienen doble efecto, primero inducen la Liberación de LH y FSH de la misma manera que la hormona natural, pero con mayor potencia en su actividad biológica, por ejemplo: la buserrelina. La efectividad de estos análogos para inducir la ovulación se debe a su habilidad para permanecer enlazados a los receptores específicos en la hipófisis. Segundo, como resultado del enlace hormona-receptor (H-R), la lenta degradación y gran afinidad por los receptores desensibiliza la adenohipófisis. Este comportamiento conocido con el nombre de DOWN-REGULATION resulta en una inhibición en la secreción de las gonadotropinas hipofisiarias. Los niveles de FSH y LH descienden imposibilitando la maduración del folículo ovárico, la secreción de estrógenos en la hembra e inhibe la espermatogénesis y la secreción de andrógenos en el macho.

Control de la Secreción de GnRH

El control suprahipotalámico de la secreción de la GnRH es conocido de manera elemental, aunque en las neuronas GnRH se encuentran neurotransmisores dopaminérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos. La dopamina y la norepinefrina muestran efectos liberadores de la GnRH. La norepinefrina parece mediar en la retroalimentación positiva de los estrógenos al actuar sobre el núcleo preóptico el cual contiene receptores noradrenérgicos.

GnRH en el macho

La GnRH cuando se administra en grandes dosis durante un período largo causa declinación en la función testicular, disminuyendo el peso de los testículos y de las glándulas sexuales accesorias. De la misma manera, algunos análogos de la GnRH exhiben propiedades supresoras de las gonadotropinas y han sido considerados como potentes contraceptivos masculinos. El mecanismo de acción sería:

- La acción prolongada de la GnRH o sus antagonistas pueden hacer la adenohipófisis refractaria a la estimulación de la hormona hipotálamica, determinar bajos niveles de gonadotropinas séricas y en consecuencia atrofia de los órganos sexuales accesorios del macho.

- También puede ser posible que dosis terapéuticas de GnRH estimulen la liberación masiva de LH, pero desensibiliza el testículo haciéndolo refractario a posterior estímulo de la LH; lo cual es debido a que la GnRH y sus antagonistas actúan directamente sobre los receptores LH en el testículo causando un descenso en el número de receptores para las gonadotropinas e inhibiendo la actividad esteroideogénica de las células de Leyding (Mann, 1981).

Hormona Inhibidora de la Liberación de Prolactina (PIH)

El hipotálamo ejerce una acción tónico-inhibidora sobre la liberación de la prolactina a través de una hormona inhibidora (PIH), que el

cerdo parece ser el ácido gamma-aminobutírico y en otras especies la dopamina. También se ha observado que la progesterona y la testosterona estimulan la secreción de prolactina porque inhiben la PIH.

Hormona Liberadora de la Tirotrópina (TRH)

LLlamada también tirolibrina fue la primera hormona hipotalámica aislada (1970). Es un tripéptido que además de su función específica sobre la glándula tiroides, induce la Liberación de prolactina en la vaca. Pero no se puede concluir que la TRH sea la hormona liberadora de la prolactina, puesto que no es raro que una hormona hipotalámica se asocie con la liberación de más de una de las hormonas adenohipofisarias.

HORMONAS HIPOFISIARIAS

Gonadotropinas

- Química: El mayor progreso en el aislamiento y caracterización química de las gonadotropinas ocurrió a fines de la década de los años 50, durante los cuales se obtuvieron fracciones puras de la hormona LH: ovina (o), bovina(b), porcina (p), equino (e), de rata (r), de conejo (c), y humana (h). La purificación de la FSH no fue tan rápida como la de la LH, porque la FSH no soporta los rigores de la purificación, pero la FSH humana parece ser la excepción.

Estas hormonas sintetizadas en las células basófilas de la adenohipófisis son glucoproteínas. Cada una esta compuesta por dos cadenas de aminoácidos, unidas por enlaces peptídicos y cadenas cortas de carbohidratos unidas a esos polipéptidos por enlaces covalentes. En el extremo libre de carbohidrato existen residuos de ácido siálico dos cadenas de polipéptidos estan unidas por enlaces no covalentes (Figura 1) y se designan como alfa y beta. La subunidad beta de LHo consta de 96 aminoácidos y dos cadenas de carbohidratos. La subunidad alfa contiene 119 aminoácidos y una cadena simple de carbohidratos (Figura 1). Cuando las dos subunidades se disocian químicamente, ninguno de ellas retiene su actividad biológica. Cuando las cadenas se recombinan se restituye la actividad biológica (Knnan, 1987).

No se conoce la estructura de las cadenas de carbohidratos de las gonadotropinas. El contenido de carbohidratos y su disposición varía considerablemente entre hormonas y las hormonas en relación con la especie. Por ejemplo, el contenido de carbohidratos de la LH varía de 12% para la LHB a 24% para la LHe. El contenido de carbohidratos de la FSH es mayor que el de la LH, es de cerca del 25% para la FSH ovina, equina, humana y bovina.

El ácido siálico desempeña un papel importante en la actividad biológica de las gonadotropinas. Aparentemente la fracción de ácido siálico alarga la vida media de las hormonas.

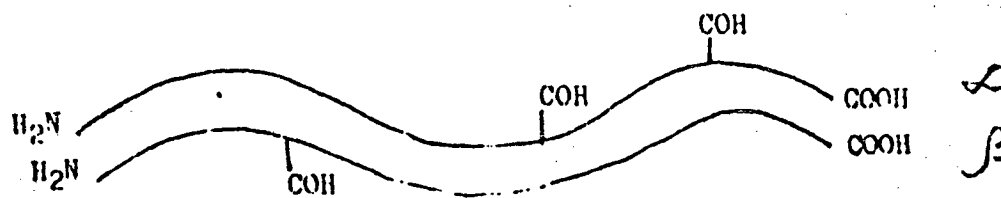


FIGURA 1 Esquema de las subunidades alfa y beta de la hormona luteinizante que muestra la posición aproximada de las subunidades de polisacáridos de la IIIo.

Control de la Secreción de las Gonadotropinas

- Liberación tónica de LH y FSH,

La adenohipófisis libera LH y FSH de manera pulsátil tanto en la hembra como en el macho pero la secreción de estas hormonas se controla mediante retroalimentación negativa de los estrógenos gonadales. El nivel tónico de LH no es continuo, sino que muestra oscilación circoral (cambios aproximadamente cada hora), lo cual es más notorio en la oveja ovariectomizada

La concentración sérica de GnRH tónica también se eleva en la oveja ovariectomizada. La oscilación circoral de las pulsaciones de LH y el aumento en la concentración de la hormona después de la ovariectomía se deben a la liberación pulsátil de la GnRH en el hipotálamo y la ausencia de retroalimentación negativa de los estrógenos en el centro de control tónico de LH en el hipotálamo (nobil, 1987).

Durante la fase luteal, existe una reducción importante en la producción de LH, presentándose un pulso solamente cada cuatro horas.

- Liberación preovulatorio de LH y FSH

Un segundo tipo de liberación de LH y FSH es conocido como oleada preovulatoria de LH y FSH, notorio en la hembra antes de la ovulación. Dura 6 a 12 horas en la mayoría de las especies y es responsable de la ovulación.

La oleada preovulatoria de LH se inicia con el incremento en la concentración circulante de estrógenos, lo cual tiene un efecto de retroalimentación positiva sobre el eje hipotálamo-hipófisis para inducir la descarga de la oleada de LH y FSH. Así por ejemplo: ovejas en anestro tratadas con estradiol-17-beta presentan 15 a 16 horas después un aumento de LH y FSH en la sangre.

El sitio de acción de los estrógenos es a nivel del hipotálamo anterior, en las áreas preópticas y supraquiasmáticas, donde aumenta la descarga de esta glándula hacia la GnRH, dando como resultado un aumento en la descarga de LH y FSH.

Los núcleos preóptico e hipotalámico anterior controlan la oleada preovulatoria de LH y FSH, mientras que los núcleos arcuato, ventromedial y eminencia media controlan la descarga tónica de LH y FSH.

Funciones de las Gonadotropinas

- Hormona estimulante del folículo (FSH)

Es una glicoproteína, con masa molecular de 29,000 en cerdo y 32,000 en la oveja aislada de la hipófisis de cordero en 1940 y posteriormente se obtuvo de la hipófisis de otros animales. Entre sus principales funciones se pueden mencionar las siguientes:

-En la hembra produce crecimiento de folículos ováricos, formación del antro folicular, maduración del oocito y secreción de estrógenos por parte de las células de la granulosa.

-La FSH actúa sinérgicamente con los estrógenos estimulando la formación de los receptores para la FSH y la LH en las células granulosas del folículo.

-En el macho, la FSH parece ser necesaria para iniciar la secuencia espermatogénica durante la pubertad, favoreciendo la multiplicación de las espermatogonias tipo A y posteriormente el paso de espermatozoides secundarios a espermátidas (Cocke, et al., 1973). Las células de Sertoli en los túbulos seminíferos son blanco de la FSH, estimula la secreción de proteína ligadura de andrógenos (ABP) y mantiene, por lo tanto, altos niveles de testosterona en la luz de los túbulos seminíferos.

- Hormona Luteinizante (LH)

Es una glucoproteína con masa molecular de 40,000 en la oveja y 100,000 en la cerda.

-Actúa sinérgicamente con la FSH estimulando la maduración folicular y la secreción de estrógenos.

-El incremento súbito en los niveles séricos de LH determinan la ovulación.

-Estimula la luteinización de las células de la capa granulosa del folículo.

-Estimula el crecimiento del cuerpo lúteo y la síntesis de progesterona, posiblemente en combinación con otras hormonas.

-En el macho la LH se denomina ICSH, estimula las células de Leyding para la síntesis y secreción de la testosterona.

Prolactina

La prolactina esta formada por una cadena polipeptídica de 198 aminoácidos y masa molecular de 24,000 daltons. La molécula de cadena simple, en forma de rizo, unida por tres puentes de disulfuro, carece de carbohidratos y es similar en el ganado bovino, porcino y en el hombre.

Como ya se ha mencionado, además de la hormona liberadora de la prolactina producida en el hipotálamo se sabe que la TRH eleva los niveles de prolactina, de la misma manera que la Serotina, los estrógenos y la progesterona.

HORMONAS PLACENTARIAS

Gonadotropina del Suero de Yegua preñada (PMSG) - Gonadotropina Coriónica equina (GCe)

Es una glicoproteína con alto contenido de ácido siálico. Esta constituida por subunidades alfa y beta. La masa molecular varía entre 28.000 y 53.000 daltons y T $\frac{1}{2}$ de 26 horas. La PMSG es secretada por las células trofoblásticas que invaden el endometrio materno formando las copas endometriales. Por tanto la PMSG es de origen fetal, no materno. Estas copas endometriales se forman hacia la sexta semana

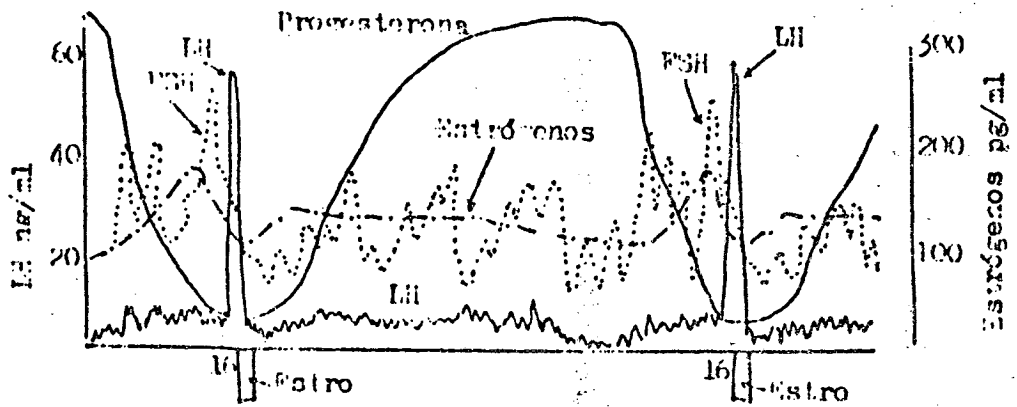


FIGURA 5. Niveles séricos de gonadotropinas y esteroides ováricos a través del ciclo estrol de la oveja. La figura presenta niveles diarios medios. *Vizcarra, 1972*

de preñez y persisten aproximadamente hasta la 20a semana; por tanto, la PMSG que aparece en la sangre periférica de la yegua gestante coincide con el desarrollo de las copas endometriales y estimula en el ovario el desarrollo folicular.

Se han encontrado sustancias de acción similar a la PMSG en burra, cabra, elefante y jirafa.

- Funciones

- La PMSG se comporta como una Mezcla de FSH y LH con actividad predominante de FSH.
- En la hembra impuber no equina pone en marcha el crecimiento gonadal.
- La PMSG exógena falla en la inducción del crecimiento folicular en la yegua en anestro, debido a que la PMSG no se une a los receptores de la FSH equina.
- Induce el desarrollo folicular y la superovulación en rumiantes (Almeida, 1987).
- En el macho estimula la espermatogénesis y el crecimiento de las glándulas sexuales accesorias.

Gonadotropina Coriónica Humana (HCG)

La estructura química de la HCG esta bien definida. Es un glicoproteína, constituida por dos subunidades α y β con una masa molecular

de 40,000. La subunidad α tiene 92 AA y 2 cadenas carbohidratadas, similar a la subunidad α de la LH. La subunidad β consta de 145 AA y 5 cadenas carbohidratadas. La vida media es de 24 horas. La remoción del ácido siálico reduce la vida media de esta hormona. La HCG es sintetizada por las células sincitiotrofoblásticas de las vellosidades de la placenta y es enlazada por los mismos receptores para la LH. Es detectable hacia el octavo día de la gestación, o sea un día después de la implantación del embrión hasta días antes del parto. La HCG junto con la somatotropina coriónica humana (SCG) son parte del complejo luteotrópico que convierten el cuerpo lúteo del ciclo menstrual en cuerpo lúteo de gestación. Por consiguiente la HCG es una señal para el mantenimiento del cuerpo lúteo y el establecimiento de la gestación en la mujer (Griff, 1977). Es una gonadotropina que se excreta por la orina.

Funciones

-Tiene más propiedades luteinizantes que folículoizantes. Produce maduración folicular, ovulación y luteinización de las células granulosas del folículo ovárico debido a que tiene mayor afinidad por los receptores LH que por los receptores FSH.

-En la mujer mantiene la vida del cuerpo lúteo, especialmente al principio de la gestación.

-En el macho inmaduro la HCG inicia la diferenciación del tejido intersticial y comienza la producción de testosterona.

-En los machos hipofisectomizados impide la degeneración del epitelio germinal del túbulo seminífero.

Hormona Lactogénica Placentaria (PLH)

La existencia de la PLH ha sido demostrada en varias hembras como la mujer, la vaca, oveja, cabra y rata. Es sintetizada por las células sinetiotrofoblásticas de las vellosidades placentarias y es secretada casi exclusivamente en la circulación materna. Consta de 109 aminoácidos y una masa molecular de 22,000. Tiene propiedades químicas y biológicas similares a la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina.

-La concentración de la PLH en el suero sanguíneo materno es baja durante los dos primeros tercios de la gestación y aumenta marcadamente durante el último tercio. Parece ser un importante regulador del metabolismo materno que asegura la disponibilidad de nutrientes para el feto.

-Su función en la producción de leche no puede ser ignorada, los niveles séricos de PLH son dos veces más altos en las vacas de leche de alta producción que en las vacas de carne de baja producción láctea (Duckworth, et al., 1987).

MECANISMOS DE ACCION DE LAS GONADOTROPINAS

La habilidad de las gonadotropinas para incrementar la esteroideogénesis es debida al enlace de una gonadotropina (primer mensajero) con su receptor específico localizado en la membrana de la célula productora de esteroides. Todos los receptores hormonales conocidos son proteínas que contienen carbohidratos, fosfolípidos o ambos unidos por puentes de sulfuro, contienen uno o varios sitios que fijan la hormona, sufren cambios conformacionales y activan sistemas efectores que inducen la respuesta celular característica.

El enlace de la gonadotropina con el receptor específico activa la enzima ligada a la membrana, la adenilciclase. Esta enzima cataliza la conversión del adenocinmonosfosfato cíclico (AMPc). El AMPc (segundo mensajero) aparentemente desempeña una función básica en la acción de varias hormonas. Activa la quinasa de la proteína y esta fosforilaza otras enzimas (cambia su conformación y en consecuencia sus propiedades), lo que es un prerrequisito para la activación enzimática. El substrato de las enzimas aun no ha sido identificado (Figura 2), posiblemente son enzimas que catalizan reacciones de corta duración en el proceso de la esteroideogenesis.

Las células esteroideogénicas parecen poseer abundantes receptores para las gonadotropinas. El número de receptores de LH aislados de la membrana celular luteal aumenta 40 veces del día 2 al día 10 del ciclo estral de la oveja. La población de receptores permanece alta los

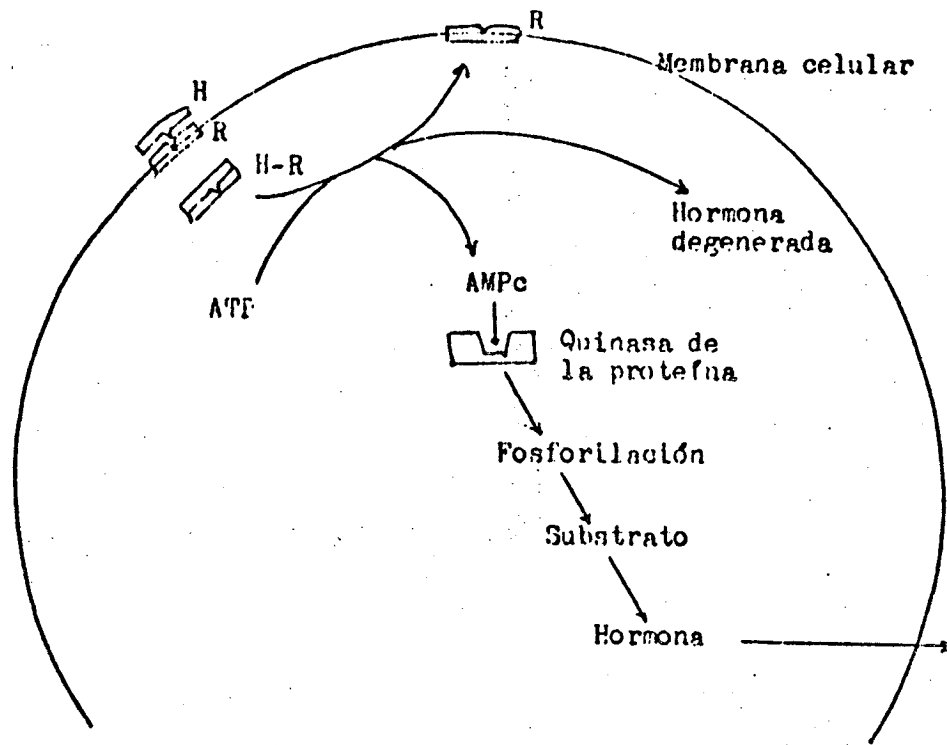


FIGURA 2. Secuencia de los eventos celulares que ocurren por el enlace de la hormona gonadotrófica con el receptor específico en la membrana de una célula blanco. Este esquema muestra los eventos ocurridos por el enlace de la LH con la célula luteal, o bien con la célula de Leyding (McDonald, 1980).

días 12 a 14 y disminuye el día 16. El número de receptores ocupados es sólo del 0.6% del total. Por tanto, sólo una pequeña porción de los receptores de LH necesitan estar ocupados para el funcionamiento normal del cuerpo lúteo (McDonald, 1980).

Regulación de la Acción Hormonal

La sensibilidad celular a las hormonas puede estar afectada por factores genéticos, endocrinos o metabólicos que a veces involucran a los receptores o demás elementos que median en la respuesta celular, por ejemplo:

-Descensibilización de la célula blanco por su exposición continua o repetida a una hormona.

-Regulación negativa. Por disminución en el número de receptores debido a la endocitosis o internalización de receptores (Dwn regulation)

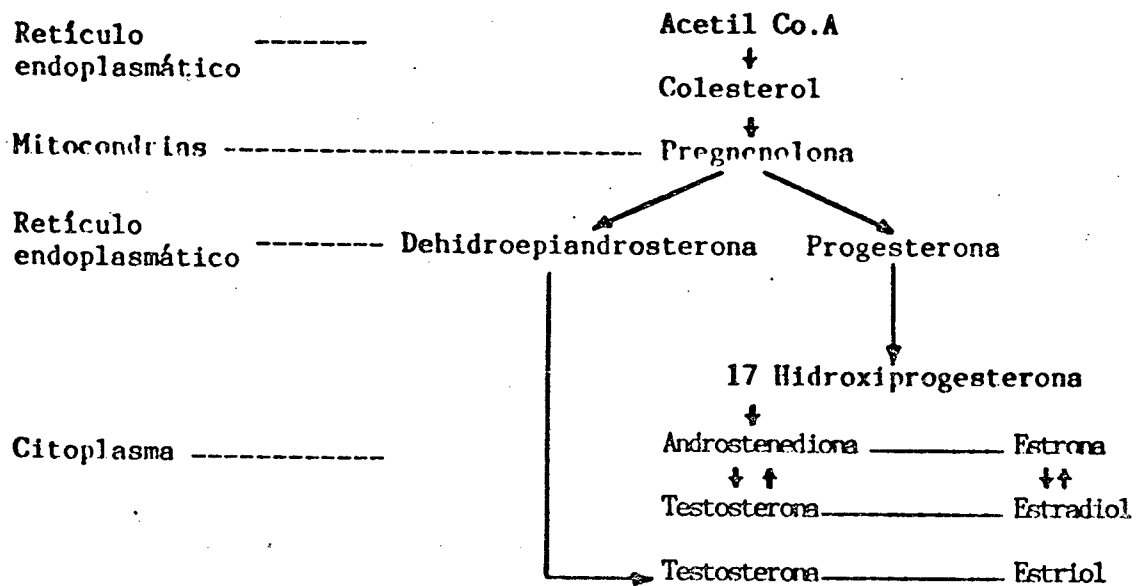
-Regulación Positiva: Algunas hormonas polipeptídicas aumentan el número de sus receptores en la célula blanco por cambios en la conformación de la membrana, por ejemplo: la LH sobre el testículo o el ovario aumenta sus receptores cuando hay exposición a niveles bajos de esta hormona.

Igualmente ocurre con los receptores de la Proláctina y la GnRH.

HORMONAS GONADALES

Esteroidogénesis

El acetyl Co.A formado en el retículo endoplasmático y después de unos 30 cambios originan el colesterol. Pasa a las mitocondrias donde se transforma en pregnenolona. Es transportado al retículo endoplasmático y convertido en progesterona. La hidroxilación y la descarboxilación de la progesterona conduce a la formación de andrógenos y estos por medio de la aromatización generan los estrógenos.



(Abraham et.al., 1971)

El paso de los esteroides a la circulación se ha considerado como un proceso pasivo de difusión, controlado por un gradiente de concentración. Sin embargo, las evidencias indican que pequeños gránulos de proteína producidos a nivel del aparato de Golgi retienen esteroides del retículo endoplasmático. Estas proteínas transportadoras migran hacia la Membrana celular y allí liberan los esteroides por el proceso de exocitosis. Una vez que llegan a la circulación sanguínea se unen a proteínas específicas que los transporta hasta los órganos blanco donde desarrollan su actividad biológica.

Estrógenos

Los estrógenos son derivados de los andrógenos por eliminación del grupo metilo del carbono 19 y aromatización del anillo A. Los experimentos In vitro con células de folículos ováricos de yegua condujeron a postular la hipótesis de que, las células de la teca interna del folículo intacto tienen las enzimas necesarias para sintetizar estradiol a partir del colesterol. En tanto que, las células de la granulosa carecen de las enzimas necesarias para producir estrógenos y no tienen buena vascularización. En consecuencia, durante el crecimiento folicular, las bien irrigadas células de la teca interna son la fuente de la mayoría de los estrógenos foliculares. Armstrong (1977), observa que la LH estimula las células de la teca interna para que secreten testosterona. Esta pasa a las células de la granulosa y allí por estímulos de la LH y FSH es aromatizada y transformada en estradiol. Parte regresa a las células de la teca y actúa como regulador en la síntesis del andrógeno (Figura 3).

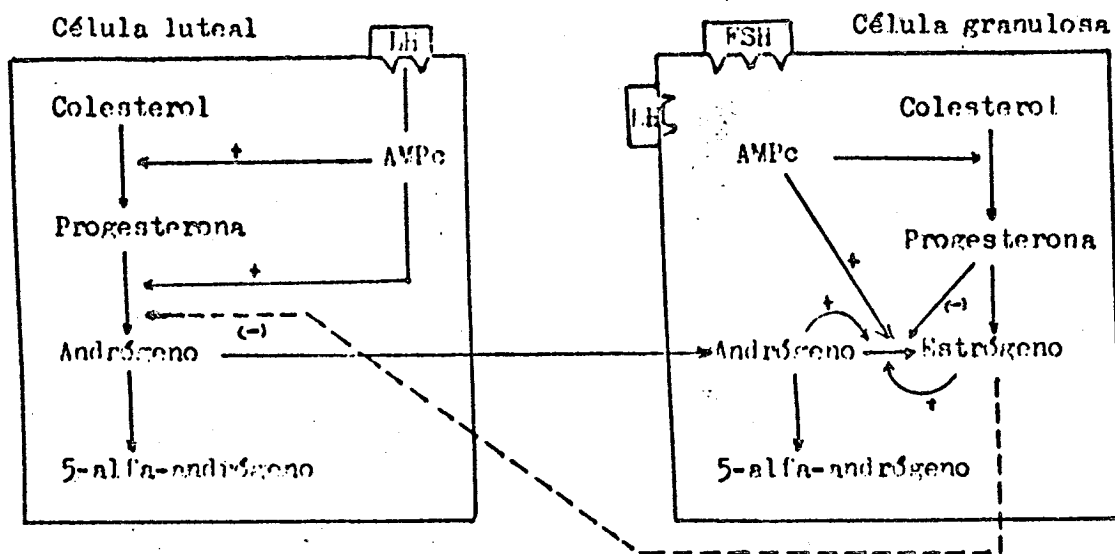


FIGURA 3 Sitio de acción de los esteroides e interacción con las gonadotropinas en el control de la biosíntesis de los esteroides foli-
culares. Indica los pasos en los cuales los esteroides ováricos
ejercen acción moduladora estimulando (+) o inhibiendo (-)
(Armstrong, 1987).

Estrógenos Naturales

- Estradiol (E2)

Extraído por primera vez de ovario de cerda en forma de estradiol 17-beta. Hoy se sabe que es producido por las células de la teca interna del folículo. En la circulación sanguínea está en equilibrio con la estrona y en la mayoría de las especies es el más importante de los estrógenos naturales. En razón a su origen es secretado en mayor cantidad por el ovario y el más importante por su elevado poder estrogénico. El estradiol-17-alfa es de menor actividad, pero cuantitativamente es el más importante en los rumiantes.

Niveles

-Yegua en anestro	10 pg/ml	Perra proestro	20-70 pg/ml
-Yegua preñada	50-400	Perra diestro	15-30
-Caballo entero	20-60	Perro entero	20-60
-Caballo castrado	25	Perro castrado	10-20

- Estrona (E1)

Aislada de ovario, orina de mujer gestante, orina de yegua preñada y de placenta de mujer gestante. En menor cantidad de testículo de caballo, cerdo y de la corteza suprarrenal. La estrona es un producto de oxidación y una forma química de eliminación del estradiol-17-beta

- Estriol (F3)

Aislada de ovario y placenta de mujer gestante. Posee actividad estrógena menor que la estrona. Es un producto de excreción. No se ha aislado en animales domésticos.

Se ha encontrado en orina de yegua Equilina, equilenina, equilenina e hipurina, compuesto de escaso poder estrogénico (Sorensen, A.M, Jr, 1982).

- Fitohormonas

Bennets en Australia en 1940 observó graves trastornos reproductivos en ovejas que pastoreaban en praderas de "Trifolium subterraneum". Posteriormente se comprobó alta actividad estrogénica en varias especies de trébol y otras hierbas comunes. En 1950 se aisló la sustancia activa, siendo la genisteina y el cumestrol los compuestos de actividad estrogénica. En 1960, en hatos de Israel se observó en vacas alta frecuencia de quistes ováricos, baja fertilidad y abortos, lo cual coincidió con alta actividad estrogénica del heno suministrado al ganado.

Estrógenos Sintéticos

En 1938, se identificó el dietilestilbestrol (DES) primer estrógeno sintético compuesto activo por vía oral y en implante. Es más potente que los estrógenos naturales. No es un esteroide, pero compite con

estos por los mismos receptores celulares. Desde la década de los años 50 se utiliza como promotor de crecimiento, 10 mg diarios en la comida incrementa el peso 10%. No se conoce su mecanismo de acción pero retiene H_2O e incrementa el anabolismo de las proteínas.

- Hexoestrol.

Menos activo que el estilbestrol pero también menos tóxico.

- Dienoestrol

Además de ejercer su acción estrogénica inhibe las gonadotropinas hipofisarias.

- Zeranol

Es una fitohormona (Ralgro), se utiliza en implante como promotor del crecimiento. No se ha determinado su mecanismo de acción, pero se sabe que en las células blanco compete con el estradiol por los mismos receptores.

Actividad Biológica de los Estrógenos

Estimulan el hipotálamo incrementando la secreción de GnRH. En altas dosis bloquean la secreción de GnRH.

-Estimulan el crecimiento y la actividad secretora de los genitales femeninos e inducen al celo. Pequeñas cantidades de progesterona tienen efecto sinérgico con los estrógenos para inducir el celo.

Cuando antes se sensibiliza con progesterona se requiere menos estrógeno.

-Durante el estro en los genitales estimulan la Hiperemia, el edema y en el epitelio vaginal en cambio de cuboide por estratificado (Cornificado).

-Potencian la oxitocina y la PGF_2 para producir las concentraciones uterinas y oviductales. Asisten al proceso de la implicación embrionaria.

-Estimulan el crecimiento del sistema de conductos mamarios de todas las especies y conductos y alvéolos en algunas especies.

-Son galactoinhibidores en las hembras lactantes y galactogexitadores en las hembras vírgenes.

-Contribuyen al control de liberación de las gonadotropinas hipofisarias.

-El incremento de estrógenos en la pubertad disminuye el crecimiento longitudinal de los huesos.

-Intervienen en el metabolismo del calcio, están relacionados con ciertas osteoporosis y algunas enfermedades óseas. Pertenecen a esta categoría las fracturas de la pelvis observadas en vacas ninfóminas o sometidas a tratamiento con estrógenos, ejemplo: lactoinducción.

-Actúan como anabólicos y determinan retención de agua, nitrógeno y sales.

-La aplicación de estrógenos a los machos inhibe la producción de espermatozoides.

Progesterona (P_4)

Es secretada principalmente por el cuerpo lúteo y la placenta. Ha sido aislada en pequeñas cantidades de testículo, suprarrenal y en mínimas cantidades de las células granulosas del folículo ovárico antes de la ovulación. La progesterona producida por las suprarrenales y testículo (3-4 $\mu\text{g}/\text{dl}$) no produce cambios en la sexualidad porque es un intermediario de la esteroideogénesis, es estimulada por la LH, y al igual que otros esteroides no se almacenan en el organismo. Para el normal efecto de la progesterona la célula blanca debe ser sometida a un previo período de estimulación estrogénica.

En la mujer, parte de la progesterona secretada por la placenta pasa al feto por la vena umbilical y en la glándula adrenal es convertida en dihidroepiandrosterona. En el hígado fetal se le adiciona a este andrógeno débil un grupo hidroxilo y regresa a la placenta donde es convertido en estriol (Hild-Petito, et al, 1987).

- Actividad Biológica

- Actúa sinérgicamente con los estrógenos para estimular el crecimiento del útero de la hembra gestante.
- Inhibe las ~~con~~centraciones uterinas y estimula las glándulas endometriales para secretar el fluido endometrial, con el cual se nutre el blastocisto durante la preimplantación.
- Es requerida para el mantenimiento de la preñez, por lo menos durante el primer tercio de la gestación.
- Interviene en la regulación del ciclo ovárico inhibiendo la liberación de las gonadotropinas hipofisarias.
- En la glándula mamaria ejerce acción hiperplásica sobre el sistema lobulolalbeolar.
- Actúa con los estrógenos para inducir las manifestaciones externas del estro. Los rumiantes requieren el estímulo de la progesterona antes de la total respuesta a los estrógenos para inducir un estro manifiesto.
- En la vaca la vida media de la progesterona es de 22 a 36 minutos. Esto significa que es esencial una secreción constante para mantener los niveles circulantes, especialmente cuando debe mantener la preñez.

RELAXINA

De naturaleza peptídica, fue aislada de extracto de ovario en 1959.

La principal fuente de esta hormona es el cuerpo lúteo y la placenta, parece ser producida por los ovarios en aquellas especies que los requieren (el ovario) para finalizar la gestación y por la placenta en las que no los requieren para terminar la gestación. Los tejidos sobre los cuales va actuar deben ser previamente sensibilizados con estrógenos o estrógenos y progesterona

Actividad Biológica

- Favorece el crecimiento del útero, aumentando la retención de agua.
- Durante el parto de la coballa produce relajamiento de la sínfisis púbica. En la vaca y oveja relajación de la unión sacroilíaca ampliando el canal del parto.
- Favorece la dilatación del cuello uterino, lo cual ha sido demostrado en animales domésticos y mujer.
- En unión de los estrógenos y la progesterona favorece el crecimiento mamario.

**BIBLIOTECA AGROPECUARIA
DE COLOMBIA**

OXITOCINA

Es otra hormona que incide parcialmente en la reproducción. De naturaleza peptídica (octapeptido), se sintetiza en los núcleos supra-óptico y paraventricular del hipotálamo y se ha comprobado su pre-

sencia en el cuerpo lúteo. Es transportada a lo largo de las fibras nerviosas por una proteína específica, la neurofisina, hasta la neurohipófisis donde es almacenada. Secretada al torrente sanguíneo por estímulos nerviosos, pero en pequeñas proporciones no mayores del 10%, permaneciendo una reserva potencial.

Funciones de la Oxitocina en la Reproducción

- En la hembra no preñada estimula las contracciones del útero y del oviducto facilitando el transporte de los espermatozoides y del óvulo.
 - En la hembra preñada estimula la aparición de las contracciones que inducen al parto.
 - En el puerperio ayuda a controlar las hemorragias uterinas al producir vasoconstricción y contricción muscular.
 - Ayuda a corregir la inercia uterina
 - En la lactancia estimula la eyección de la leche por contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos.
- La adrenalina contrarresta el efecto de la oxitocina

En la industria animal, la oxitocina es usada para estimular la salida de la leche después del parto, si esta no ocurre, o por ayudar a la expulsión de la placenta. Esta hormona es destruida en el torrente sanguíneo por la enzima oxitocinasa. La oxitocina inyectada a novillas en el inicio del estro, a la dosis de 50-100 UI, por vía IV y 50 UI por vía SC anticipa la ovulación. También se demostró la influencia negativa de la oxitocina en la función del cuerpo lúteo. Se ha comprobado que la aplicación de 50 UI de oxitocina IV y 50 UI, SC el día del estro y se repite al sexto día del ciclo estral, provoca la aparición del nuevo celo dos a ocho días de la última inyección, como promedio el ciclo dura diez a once días. Las vacas requieren dosis más altas (200 UI o más) dos veces al día durante seis días para lograr el mismo efecto. Es posible que la oxitocina inhibe la actividad luteotrófica o bien, potencializar el factor luteolítico del endometrio (Holy, 1983). En 1982, se descubrió que el cuerpo lúteo del ovario de la oveja secreta oxitocina independientemente de la progesterona. Esta relacionada con la regresión luteal.

La pérdida de oxitocina luteal prolonga la función del cuerpo lúteo porque normalmente la oxitocina estimula la secreción de PGF₂ alfa en el útero. Se ha propuesto que existe una acción recíproca, en la cual la oxitocina y la PGF₂ alfa estimula la secreción de la otra.

ANDROGENOS

En el torrente sanguíneo de los machos jóvenes predomina la androste-

rona pero, también producen pequeñas cantidades de androstenediona y dehidroepiandrosterona. Estos dos últimos llamados "andrógenos débiles" por su acción, igualmente son secretados por las glándulas adrenales de ambos sexos. El ovario también secreta una significativa cantidad de andrógenos, principalmente androstenediona y dehidroepiandrosterona y muy poca testosterona. La placenta produce pequeñas cantidades de testosterona y androstenediona. Los andrógenos son secretados continuamente por los testículos y no se acumulan debido a que son utilizados rápidamente.

La función de los andrógenos diferentes a la testosterona es desconocida. Aunque la dehidroepiandrosterona puede ser considerada como un andrógeno débil, en varios ensayos ha mostrado ser tan potente como la testosterona en la estimulación de la actividad de las glándulas sebáceas y es una buena evidencia como la dehidroepiandrosterona puede ser convertida en la piel en testosterona. Similarmente la androstenediona es convertida a testosterona en varios tejidos del cuerpo incluyendo el hígado.

La secreción de los llamados andrógenos débiles en el torrente sanguíneo y su conversión a testosterona en los órganos blanco puede ser la forma de proveer altas concentraciones de andrógenos a los tejidos específicos, sin que se requiera alta concentración de testosterona en la sangre (Baird, 1972).

Efectos Biológicos de los Andrógenos

-En los testículos, los andrógenos favorecen la integridad de los elementos que contribuyen al proceso de la espermatogenesis. En el hombre la producción de testosterona aumenta con la edad a partir de la pubertad (1113 años de edad), disminuye lentamente a partir de los 40 años, llegando a tener valores de solamente un quinto de su valor inicial a la edad de 80 años (Williams, 1985).

El suministro continuado de pequeñas dosis de testosterona produce en el macho atrofia testicular, debido a que inhibe la producción de gonadotropinas en la hipófisis; dosis más altas aunque bloquean la producción de gonadotropinas, evitan la atrofia testicular por estímulo directo de la testosterona en los diferentes tejidos testiculares. Durante la vida fetal ayuda al desarrollo de los órganos sexuales masculinos y el normal descenso de los testículos dentro del escroto.

-En las glándulas sexuales accesorias, tanto en su morfología como en su funcionamiento están bajo el control de los andrógenos.

-Favorece el completo desarrollo y normal funcionamiento de los órganos genitales externos.

-Estimula el interés sexual.

-Estimula y mantiene los caracteres sexuales secundarios, tales como, el desarrollo muscular, la distribución de la grasa, en el hombre el sonido de la voz y en general el comportamiento masculino del macho. Determina la jerarquía de los individuos en el grupo animal. En la hembra los andrógenos producen anestro y masculinización (Olsen, 1986).

- Efectos Extragenitales

En todas las especies la castración lleva a una configuración menos masculina y un temperamento más tranquilo. Como en la hembra, determina aparición en la hipófisis de células de castración. Los andrógenos también son anabólicos que aumentan la retención de agua, nitrógeno, calcio, fósforo y potasio, incrementando el anabolismo de las proteínas y la formación de lípidos. En los animales en crecimiento estimula el desarrollo esquelético.

PROTEINAS TRANSPORTADORAS

El enlace entre las hormonas y sus proteínas transportadoras es de tipo no covalente, reversible y sigue la ley de acción de masa; de tal manera que siempre hay una fracción de hormona ligada y otra, generalmente menor, libre. Existe en la sangre proteínas transportadoras de alta afinidad, gran especificidad y baja capacidad y otras de baja afinidad, inespecíficas y gran capacidad de enlace. Una proteína puede transportar varias hormonas con diferente afinidad y una hormona es transportada por varias proteínas igualmente con diferentes afinidades y capacidades.

Las proteínas transportadoras específicas son:

- Globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG)
- Globulina transportadora de corticoides (CBG), que enlaza igualmente la hormona progesterona.
- Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), específica para andrógenos y estrógenos.

Las proteínas de enlace inespecífico son la albúmina y en el caso de las hormonas tiroideas la albúmina y la prealbúmina.

Para que las hormonas ejerzan su acción biológica en las células blanco se requiere que la afinidad de enlace a los receptores sea mayor que la del enlace a las globulinas transportadoras para permitir la disociación de estas y la asociación al receptor.

Se acepta que en el caso de las hormonas ligadas parcialmente a proteínas transportadoras, la fracción libre, es la fisiológicamente activa o sea la disponible para la interacción con las células blanco. No obstante, suponer que solo la fracción libre de la hormona es activa, es una sobresimplificación del proceso. El paso de la hormona del estado de unión a la proteína hacia el estado libre y de este a través de la membrana de los capilares hasta el tejido blanco es un proceso dinámico. Si se tiene en cuenta la ley de acción de masas que cumple este proceso, se deduce que la tasa de transporte de la hormona a los tejidos es una función compleja de las concentraciones de hormonas libre y ligada que puede cambiar si también cambia la concentración de las proteínas transportadoras (Williams, 1985).

Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG)

La SHBG es una beta-globulina que adhiere específicamente esteroides sexuales en el hombre y los primates. Se caracteriza por su gran afinidad por los andrógenos y los estrógenos naturales fuertes como: 5-alfa-dihidrotestosterona, androstenediol, testosterona y estradiol.

Como otras beta-globulinas la SHBG es una glicoproteína con un contenido de carbohidratos de 18-32%, del cual la mayor parte es ácido siálico. La presencia de este ácido es importante porque parece aumentar la vida funcional de la proteína y reduce la degradación metabólica de los esteroides. La concentración de SHBG es mayor en la mujer que en el hombre y aumenta con el embarazo.

MECANISMO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES

La activación en la célula blanco comprende los siguientes pasos:

- Difusión de la hormona a través de la membrana celular.
- Unión de la hormona a un receptor proteico específico en el citoplasma y activación del complejo hormona-receptor (H-R).
- Transferencia del complejo hormona-receptor (R-H) al núcleo (translocación).
- Unión del complejo hormona-receptor a receptores nucleares.
- Síntesis de RNA con transcripción de RNAm específico.

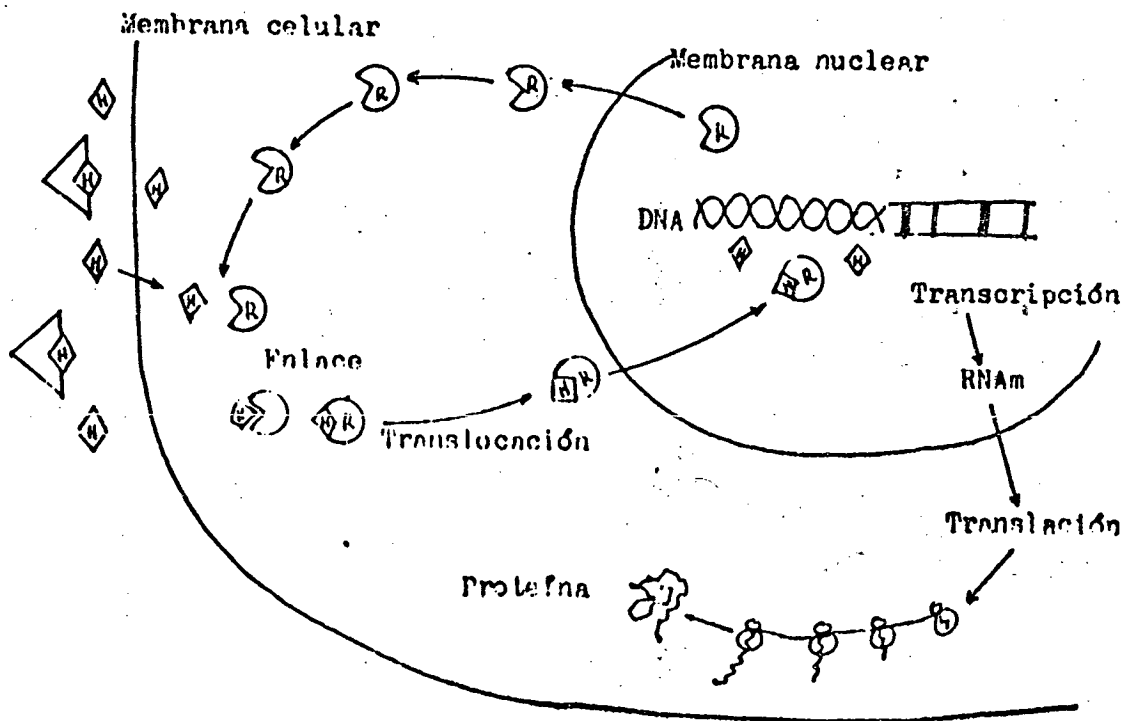


FIGURA 4 Mecanismo de acción de una hormona esteroide en la célula blanco.

- Traslado del RNAm a los ribosomas del citoplasma.
- Síntesis proteica y actividad celular específica.

Factores que Afectan la Acción Hormonal

No todas las células del organismo responden en igual forma a las hormonas a pesar de que las células tengan el mismo complemento genético y aunque esto se ha tratado de explicar por ausencia de receptores, existen algunos factores biológicos que pueden influenciar la respuesta celular.

-Variación en las proteínas transportadoras de esteroídes. Los esteroídes son transportados en la sangre por una serie de proteínas de afinidad variable que regulan su concentración en el plasma. La serie de proteínas que fijan los esteroídes incluyen la prealbúmina y la albúmina con poca especificidad, hasta la fijadora de testosterona y estrógenos con relativa alta especificidad.

-Concentración intracelular de receptores. Existe una relación directa entre el número de receptores para hormonas esteroídes y la respuesta biológica.

-Estabilidad del complejo H-R. En el proceso de la acción hormonal, vida media del complejo H-R varía entre unos minutos y varias horas de acuerdo a la hormona, el receptor, el tipo celular y la especie animal.

-Vida media de la unión H-R Cromatina. Cuando la vida media de esta unión aumenta, la respuesta biológica es mayor.

Niveles de Bloqueo de los Efectos Hormonales

La acción de una hormona puede ser bloqueada en varios niveles, dejando abierta la posibilidad de un efecto farmacológico antagónico:

- Agotamiento de los niveles plasmáticos de esteroides por inhibición de síntesis.
- Agotamiento de receptores específicos para la hormona. Una forma es la ocupación irreversible del receptor por derivados esteroides.
- Inhibición de la translocación nuclear del complejo R-H citoplasmático.
- Alteración del ciclo del receptor. El reciclaje o síntesis de los receptores puede ser alterado por antiesteroides que tienden a mantener el receptor en el núcleo.
- Inhibición de la transcripción genética inducida por la hormona.

METABOLISMO DE LAS HORMONAS

Las hormonas después de ejercer su acción son metabolizadas o eliminadas por varios mecanismos.

Las hormonas peptídicas y proteicas son generalmente catabolizadas y degradadas a sus aminoácidos constituyentes. Esto ocurre principalmente en el hígado, en menor grado en los riñones y mínima en los tejidos blanco. Por ejemplo, la GnRH es metabolizada por peptidasas presentes en el hipotálamo y la pituitaria anterior.

Las hormonas esteroides son inactivadas o convertidas en formas menos activas en el hígado, riñón y otros tejidos. Los esteroides activos o inactivos son hidroxilados y conjugados con ácido glucorónico o ácido sulfúrico formando glucoronatos o sulfatos de baja actividad biológica y solubles en agua. Se eliminan por excreción urinaria y fecal.

CONTROL ENDOCRINO DE LA ESPERMATOGENESIS

Los andrógenos, por una parte, retroalimentan negativamente el hipotálamo y la pituitaria para regular la producción de LH. Por otra parte, llegan al túbulo seminífero para estimular la espermatogénesis.

La otra gonadotropina, la FSH, estimula en las células de Sertoli la síntesis de una proteína transportadora de andrógenos (ABP). Esta es secretada en el lumen del túbulo seminífero y mantiene niveles altos de testosterona (T) y Dihidrotestosterona (DHT) por la formación de los complejos ABP/T y ABP/DHT, de manera que las dos gonadotropinas actúan conjuntamente para concentrar la testosterona y la dihidrotestosterona en el túbulo y estimular el desarrollo de las células germinales. Sin embargo, la función precisa de cada uno de estos andrógenos sobre el proceso espermatogénico no se ha comprendido comple-

tamente. Por ejemplo, algunos investigadores sostienen que la FSH es necesaria para iniciar pero no para mantener el proceso de la espermatogénesis (Figura 5).

INHIBINA

Es un factor característico similar a las proteínas que se ha encontrado en extracto de testículo, fluido testicular, extracto de epidídimo, plasma seminal y en las células de Sertoli.

Todas las evidencias sugieren que la inhibina tiene claro control sobre la secreción FSH y en parte sobre la secreción de LH. Se ha demostrado que el tratamiento de ratas prepúberes con extractos que contienen inhibina resultaron con retardo en el proceso de la espermatogénesis.

En otro experimento, después de la hemicastración aparece la hipertrofia testicular compensatorio asociada con incremento de la secreción de FSH, esta última disminuyó cuando se administró fluido testicular que contenía inhibina (Setchell, B., 1980).

Sitio de acción. Se sugiere que actúa a nivel de hipófisis no de hipotálamo (Clark, 1987). La ruta que sigue sería pasando a través de la membrana basal del túbulo seminífero y aparece en la linfa testicular, lo cual es posible debido a su reducido tamaño, inferior a 1.000 daltons (Figura 5).

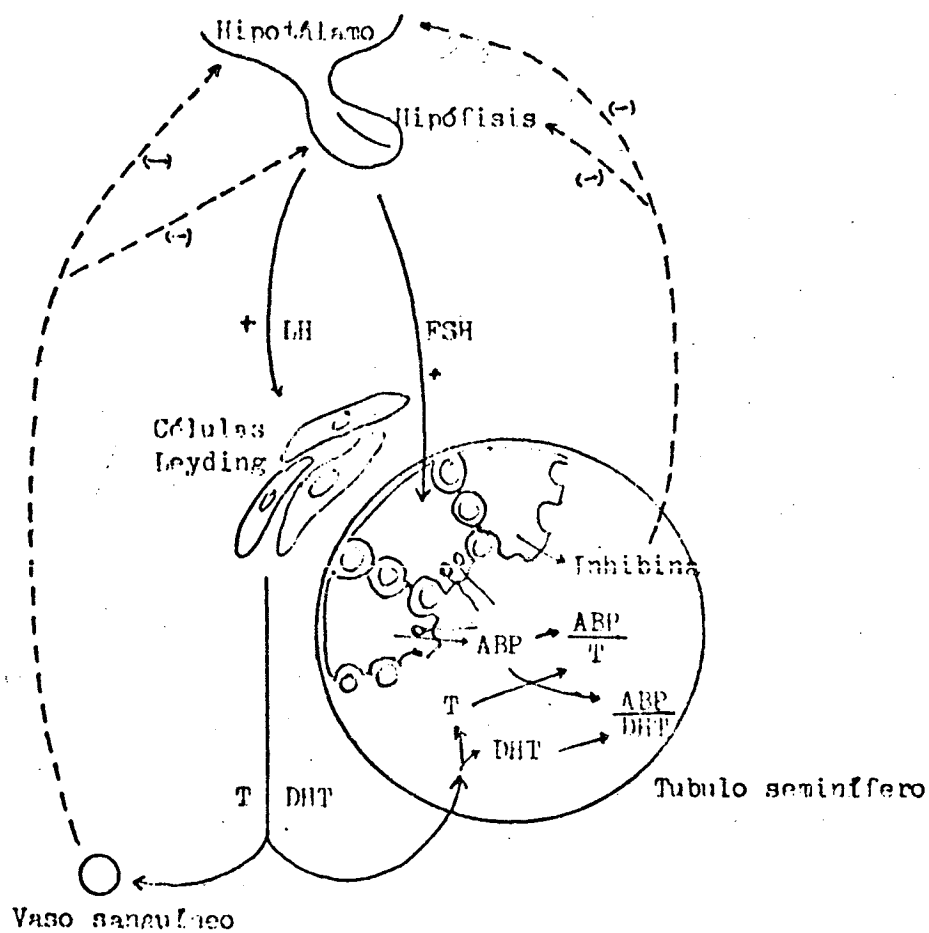


FIGURA 5 Diagrama de control de hipotálamo y la pituitaria sobre la función testicular. T = Testosterona. DHT = Dihidrotestosterona. ABP = Proteína transportadora de andrógenos.

BIBLIOGRAFIA

- Almeida, A.P. 1987. Superovulation in cattle: a combined treatment using sincromate B with either PMSG or FSH.
- Abrahm, G.G.; Taitt, A.D. 1971. Ovarian metabolism of steroid hormones. *Research in Reproduction*. 3: *Fig. anex.riogenology* 27 (2): 329-333
- Armstrong, D.T.; Daniel, A.J. 1987. Introvarian actions of steroids in regulation of follicular esteroid Biosynthesis. *Endocrinology and Physiology of Reproduction* Ed. Lueng. PCK. U. Manitoba, Canadá.
- Baird, D.T., 1972. Reproductive hormones. In Austin, C.R.,; Short, R.V. (ed.) *Reproduction in mammals. Book 3. Hormones in reproduction.* Cambridge University Press.
- Clarke, 1987.
- Cooke, B.A.; Vandermolen, J.H.; Setchell, B.F. 1973. The testis. *Research in Reproduction (E.U.A.)* 5: fig. anex.
- Duckworth, M.L.; Robertson, M.C.; Friesen, H.G. 1987. The placental lactogen gene family: structure and regulation. In. Leung, P.; Armstrong, D.; Ruf, K.; Friesen H., *Endocrinology and Physiology and Physiology of reproduction.* Plenum Press New York p. 289
- Griff, T.R. 1977. Human chorionic gonadotropin and material recognition of pregnancy. *Ciba Foundation Symposium (New series) 64. Excerpta Medica . Amsterdam.* p. 191.
- Hild-Petito, S.; Ohobre, A.C.; Hoyer, P.B. 1987. Comparison of subpopulation of luteal cells obtained from cyclic and superovulated ewes. *Reprod. Fertil* 80.(2): 557-467.
- Hoogson, D.; Roberson, D; Krester, D.M. de. 1983. Reproductive phisiology IV In. *Internationa review of phisiology.* Ed. R.O. Greep. University Park Press.
- Holy, L. 1983. Bases biológicas de la reproducción bovina. Ed. Diana. México.
- Knobil, K. 1987. The electrophysiology of the hipotalanic gonadotropic hormones releacing hormone (GnRH) plse generator in the Rhesus monkey. In Lueng, P. Armstrong, D.; Ruf, K, Moger, W.; Friesen, H. 1987 *Endocrinology and physiology of reproduction.* Plenum Press. New York. p 23-26.
- Knnan, C.R. 1987. The pituitary gland. *Clinical surveys in endrocrinology.*
- McDonald, L. 1980. *Veterinary endocrinology and Reproduction.* Lea and Fibiger. Philadelphia.
- Malacara, J.M. 1983. Hormona liberadora de las gonadotropina. *Regulación*

- Malacara, J.M. 1983. Hormona liberadora de las gonadotropina. Regulación fisiológica y sus repercusiones clínicas. Rev. Investigación clínica médica. Univ. Guanacato. México 2:171-184.
- Mann, T.; Lutwak, C. 1981. Male reproductive function and semen. Springer-Verlag. Berlin.
- Olsen, P.; Nett, T.; Bowen, R.; Amann, R.; Sawyer, H. 1986. Part. II Contraceptives. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian. 8 (3): 173.
- Pacheco, C. 1984. Mecanismo de acción hormonal. Departamento de ginecología y obstetricia. Facultad de Medicina. Univ. Nal. de Colombia Bogotá. 12 hojas (mimeografiado).
- Sorensen, Jr. A.M. 1982. Reproducción animal. Principios y práctica Elizonda, M.R. Trad. McGraw-Hill. México
- Setchell, B.P. 1980. The significance of inhibin in the feed-back control by the test of gonadotrophin secretion. In IX Congreso internacional de reproducción animal e. I.A. Madrid, Junio 16-20. Vol.1. Sesión Plenaria p. 136
- Vale, W.G. ; W.G.; Weitz, K.F.; Gronert, E. 1984. Estrous behavior and ovarian function in water buffalo cow under amazon condition. 10th. International Congress on Animal reproduction and I.A. June-1014 Univ. Illinois at Urbana Champaign USA. P. 34.
- Williams, 1985. Growth and reproduction. Text book of endocrinology 7th edition. W.B. Saunders Co. p 155-205.