Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte, v.34, n.3, p.185-194, jul./set. 2010. Disponível em www.cbra.org.br

Corpo lúteo cíclico e gestacional: revisão

Cyclic and gestational corpus luteum: review

M.G.F. Salles[1], A.A. Araújo

Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Veterinária,
Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil.
[1]Correspondência: mgfsalles@yahoo.com.br

Resumo

Esta revisão objetiva uma abordagem das etapas de formação, atividade e regressão do corpo lúteo (CL) cíclico e gestacional. O corpo lúteo é uma estrutura glandular transitória, que inicia seu desenvolvimento no ovário imediatamente após a ovulação, sob ação de um conjunto de fatores mitogênicos, angiogênicos e de crescimento, os quais agem sobre as células foliculares remanescentes determinando a luteinização. Por outro lado, a regressão do corpo lúteo depende de aumentos dos pulsos de PGF2α pelas células endometriais, e a transformação do corpo lúteo cíclico em gestacional depende de um ajuste entre a produção de substâncias luteotróficas e luteolíticas por início do processo de gestação.

Palavras-chave: corpo lúteo, luteogênese, luteólise.

Abstract

This review aims to approach the stages of formation, activity and regression of cyclic and gestational Corpus luteum (CL). The CL is a transitional glandular structure, which starts its development in the ovary immediately after the ovulation, under action of mitogenics, angiogenics and growth factors that act on follicular cells, determining the luteinisation. In addition, the regression of the corpus luteum depends on increases in pulses of $PGF_2\alpha$ release by endometrial cells and the transformation of the cyclic in gestational corpus luteum depends on an adjustment between the production of luteotrophic and luteolytic substances in the beginning of the gestation process.

Key words: *corpus luteum, luteogenesis, luteolysis.*

Introdução

O corpo lúteo (CL) foi descoberto por Coiter em 1573 (Luz, 2004). A sua origem, função e regulação foram estudadas por Marcello Malpighi em 1689. Em 1672, Regnier de Graaf descreve o corpo lúteo como *corpos globulares,* estruturas que permaneciam no ovário de coelhas entre o coito e o parto e o número relacionado à quantidade de filhotes ou, então, estruturas transitórias na ausência de fertilização (Niswender et al., 2000). Em 1898, Prenant foi o primeiro a considerar o corpo lúteo como uma glândula endócrina (Short, 1977, citado por Smith et al., 1994), e Frankel, em 1903, verificou que a remoção dos ovários de coelhas prenhes interrompia a gestação, confirmando a hipótese de Gustav Born's de que o corpo lúteo é requerido para a implantação e manutenção da gestação (Smith et al., 1994). Em 1929, Corner e Allen identificaram a progesterona (P4) como o principal produto secretado pelo CL, sendo que sua fórmula estrutural foi demonstrada por Slota (1934). Stocco et al. (2007) consideram que o corpo lúteo desempenha um papel central na regulação do ciclo estral e na manutenção da gestação, cuja função é realizada em grande parte pela progesterona.

Assim, as evidências levaram a considerar o corpo lúteo como uma glândula endócrina temporária que se desenvolve a partir das células da teca (CT) e células da granulosa (CG) remanescentes do folículo ovulado (Davis e Rueda, 2002), com rápido crescimento, diferenciação e luteinização (Luis e Quintero, 1998).

Vários pesquisadores estudaram os mecanismos associados com o desenvolvimento, a manutenção e a regressão do corpo lúteo (Milvae, 2000; Davis et al., 2003; Fraser e Wulff, 2003; Berisha e Schams, 2005; Stocco et al., 2007). Os mecanismos intra e extra foliculares que poderiam afetar a fase luteal e funcional em primatas e ruminantes domésticos foram descritos por vários autores (Milvae et al., 1996; Stouffer et al., 2001; Diaz et al., 2002; Sangha et al., 2002; Webb et al., 2002; Bowen-Shauver e Telleria, 2003; Stormshak, 2003; Schams e Berisha, 2004**;** Berisha e Schams, 2005). O papel regulador da progesterona tem despertado interesse, uma vez que determina o comprimento do ciclo estral e a manutenção da gestação, com ações fisiológicas em vários tecidos alvos (Bertan, 2004). Além disso, a possibilidade de alterar a extensão de seu período ativo abriu perspectivas de controlar a época da ovulação nas diversas espécies de animais domésticos.

Recebido: 23 de junho de 2008
Aceito: 17 de dezembro de 2010

Corpo lúteo cíclico

A cada ciclo estral, as células luteínicas esteroidogênicas sintetizam e liberam progesterona na circulação sistêmica, promovendo a quiescência na contratilidade do miométrio, o desenvolvimento glandular do endométrio e o ambiente uterino adequado para o desenvolvimento do concepto. Na ausência da fertilização ou na incapacidade do concepto em sinalizar sua existência no útero, pulsos de PGF2α são liberados pelas células endometriais, para promover a falência funcional e estrutural do corpo lúteo, determinando o término do ciclo estral e gerando um novo estro (Kawate et al., 2000; Milvae, 2000; Pate e Keyes, 2001; Webb et al., 2002; Bertan, 2004).

Luteogênese

A luteogênese consiste em todas as mudanças morfológicas, endócrinas e enzimáticas que ocorrem no folículo ovulatório até que se transforme em corpo lúteo funcional (Smith et al., 1999) capaz de secretar grandes quantidades de progesterona. A luteinização começa antes da ovulação, com mudanças na população de receptores de gonadotrofinas (Moura, 2003), os quais estão localizados na membrana citoplasmática e que pertencem à família dos receptores acoplados à proteína de ligação ao nucleotídeo guanina; a proteína G (Kohek e Latronico, 2001), a gonadotrofina que mais atua nestes receptores levando à ruptura do folículo e sua posterior transformação em estrutura lútea, é o LH.

Após a ovulação, o espaço ocupado previamente pelo folículo é invadido por fibroblastos, células musculares lisas, células do sistema imune (Reynolds et al., 1994; Sangha et al., 2002; Webb et al., 2002), células endoteliais, células da teca interna (CTI) e células da granulosa (CG), que sofrem hiperplasia e/ou hipertrofia (Bertan, 2004). Esse conjunto de células promove, inicialmente, a formação de uma estrutura denominada de corpo hemorrágico (Diaz et al., 2002), que se reorganiza para a formação do corpo lúteo.

A regulação da função luteínica é feita por um complexo grupo de agentes que interagem na busca da homeostasia da glândula (La Paz et al., 2007), portanto as células que vão originar o corpo lúteo sofrem influência de vários fatores angiogênicos e mitogênicos. A ativação e liberação do fator plaquetário de crescimento. juntamente com a ação do fator de crescimento semelhante à insulina–I (IGF-I; Schams e Berisha, 2004), do fator de crescimento dos fibroblastos (FGF; Schams e Berisha, 2004), do fator de crescimento semelhante à heparina (Grazul-Bilska et al., 1991), do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF; Redmer e Reynolds, 1996) e, sobretudo, das gonadotrofinas, mais particularmente do LH, que transitoriamente está em concentração mais elevada no plasma, atuam para transformar as células da granulosa e as células da teca em células luteínicas. Assim, as organelas, os substratos e as enzimas contidas nas células luteínicas esteroidogênicas presentes no corpo lúteo irão determinar sua capacidade em sintetizar progesterona.

O desenvolvimento normal do corpo lúteo e sua capacidade de produzir progesterona, fatores de crescimento, fatores angiogênicos e substâncias vasoativas dependem de sua vascularização, com o fornecimento de fluxo sanguíneo (Acosta e Miyamoto, 2004), embora o fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) sejam os principais responsáveis pelo desenvolvimento e pela manutenção da densa rede de capilares neoformados, além de contribuírem de maneira parácrina e autócrina para a produção de progesterona (Schams e Berisha, 2002; Needle et al., 2007). No corpo lúteo bovino, a proteína do fator de crescimento fibroblástico básico foi localizada, por imuno-histoquímica, nas células vasculares em fase luteínica inicial, na qual a expressão do mRNA é máxima, sendo encontrada em proporções mínimas na fase luteínica média (Prado, 2004).

Secundariamente, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio do crescimento (GH) possuem uma ação efetiva na regulação da atuação dos fatores de crescimento e estímulo à produção de progesterona; outros agentes, como peptídeos, esteroides e prostaglandinas, são responsáveis pela modulação da função luteínica e regulação fina da glândula (Schams e Berisha, 2004).

Os fatores de crescimento estão envolvidos na regulação dos mecanismos intraovarianos. O fator de crescimento semelhante à insulina–I tem estimulado um aumento da expressão de receptores de LH. Já o aumento das concentrações intraovarianas do fator de crescimento endotelial vascular, está relacionado com uma maior secreção e pulsatilidade de LH (Abd El Aal et al., 2005). Neulen et al. (1995) sugeriram que o LH modula a expressão do fator de crescimento endotelial vascular enquanto Geva et al. (2002) mostraram que a dinâmica padrão de expressão do mRNA para o do fator de crescimento endotelial vascular depende da estimulação do LH.

Linhagem celular formadora do corpo lúteo

A linhagem folicular de células luteais esteroidogênicas foi um tópico de controvérsia por muitos anos (Sangha et al., 2002), pois não se sabia se estas células se originavam das células da teca e/ou das células da granulosa (Luz, 2004). Regnier de Graff, em 1672, foi talvez o primeiro a reconhecer que os folículos antrais se desenvolviam em corpo lúteo (Smith et al., 1994) e, desde então, a contribuição específica de células foliculares

ao desenvolvimento luteal recebeu atenção. A origem das células esteroidogênicas do corpo lúteo foi estudada por métodos morfológicos e imunológicos e classificada de acordo com seu tamanho em pequenas e grandes células luteais (Niswender et al., 2000). Na maioria dos mamíferos, as células luteais derivadas das células da granulosa originam as grandes células luteais, e as células da teca interna as pequenas células luteais. As pequenas células luteais se caracterizam por medirem menos que 20 μm e secretarem estradiol (E2) e baixas concentrações de progesterona. São responsivas ao hormônio luteinizante, pois têm a maioria dos receptores para o LH (Braden et al., 1988). Estas células aumentam em número, mas não em tamanho, e constituem aproximadamente 20 a 30% do volume do corpo lúteo, representando 25% do total das células (Weems et al., 2006). As grandes células luteais medem de 20-30 μm, hipertrofiam-se, porém não se multiplicam, produzem grandes quantidades de progesterona, não sendo responsivas à estimulação do LH (Farin et al., 1986). Mesmo em menor número, ocupam, aproximadamente, 70% da área total do corpo lúteo, e secretam mais de 85% da progesterona produzida. A maioria das células esteroidogênicas do corpo lúteo maduro estão em contato com um ou mais capilares (Reynolds et al., 2000).

As células não esteroidogênicas têm importante papel nas funções luteínicas. Os fibroblastos estão associados aos componentes estruturais dos tecidos e produzem colágeno e algumas citocinas. Os macrófagos têm participação fagocítica na resposta imune que envolve a regressão do corpo lúteo. O sistema vascular do corpo lúteo representa 50% das células que o constituem e ocupam um volume de 14% (Fields e Fields, 1996).

Angiogênese no corpo lúteo

Angiogênese é o termo usado para os processos que conduzem à geração de novos vasos sanguíneos, incluindo a degradação de vasos capilares da membrana basal entre as células da teca e as células da granulosa. Neste processo, os capilares tecais expandem-se e, com a migração de células endoteliais, formam um broto que promove o desenvolvimento de um novo lúmen após recrutamento, pelas células endoteliais, de células murais e células que irão compor a musculatura lisa dos vasos do músculo liso (Abulafia e Sherer, 2000). Assim, a angiogênese é a formação de novos vasos sanguíneos por meio da migração e proliferação de células endoteliais oriundas de vasos preexistentes (Plendl, 2000; Tamanini e De Ambrogi, 2004). A duração da fase angiogênica varia entre as espécies (Kawate et al., 2002). A vascularização do corpo lúteo está associada ao aumento do fluxo sanguíneo (Acosta et al., 2003) e à produção hormonal (Kobayashi et al., 2001).

A angiogênese é essencial na formação e manutenção do corpo lúteo, assegurando a sua nutrição e trocas respiratórias, indispensáveis para a sua viabilidade, permitindo o desempenho de suas funções (Yan et al., 1998,. sendo a angiogênese dependente do complexo balanço entre fatores estimuladores e inibidores (Berisha e Schams, 2005).

Dentre os fatores polipeptídicos angiogênicos, o fator de crescimento endotelial vascular produzido pelo corpo lúteo é considerado o principal fator mitogênico das células endoteliais, pois induz à migração, diferenciação e proliferação celular, bem como à maturação e estabilização dos vasos sanguíneos (Favier e Corvol, 2001).

Além dos membros da família do fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento dos fibroblastos, o fator de crescimento epidermal (EGF), o fator de crescimento semelhante à insulina–I e à angiopoietina (ANPT) exercem um importante papel na angiogênese do corpo lúteo (Berisha e Schams, 2005). No entanto, outros fatores pró-angiogênicos e uma variedade de citocinas estão envolvidos ativamente neste processo (Tamanini e De Ambrogi, 2004).

Mecanismos endócrinos envolvidos no desenvolvimento do corpo lúteo

O modelo de esteroidogênese foi proposto por Fortune e Quirk (1988), em que a ligação do LH a receptores existentes nas células da teca estimula a atividade da enzima P_{450}17α-hidroxilase, que atua na conversão da pregnenolona em androstenediona, sendo as células da granulosa incapazes de realizar tal conversão. A androstenediona é metabolizada em E2 pela enzima P_{450}aromatase, enzima presente exclusivamente nas células da granulosa. Assim, as células da teca produzem a androstenediona, que é aromatizada pelas células da granulosa, transformando-se em estradiol.

O folículo pré-ovulatório no ovário é responsável pelas concentrações plasmáticas elevadas de estrógenos, condição determinante para a ocorrência de um pico pré-ovulatório de LH e a ovulação. Após a ovulação, as células da teca e as células da granulosa, que até então sintetizavam estrógenos, são reorganizadas para formarem o corpo lúteo e passam a sintetizar progesterona. Para tal mudança de especialidade, ocorre uma diminuição na expressão da enzima P_{450}aromatase, que converte a androstenediona em estrógeno. Tal mudança determina o início da luteinização das células da teca e granulosa. Entretanto, para que a progesterona seja sintetizada em grande quantidade, além de a diferenciação celular ocorrer, há aumento na expressão das enzimas necessárias para a conversão do colesterol em progesterona e das proteínas transportadoras de colesterol para o interior da membrana mitocondrial. O colesterol transportado para membrana mitocondrial interna interage com a enzima P_{450}scc, que o cliva, transformando-o em pregnenolona (Bertan et al., 2006). Este precursor é

transportado para o retículo endoplasmático liso e, por ação da enzima ß-hidroxiesteroide deidrogenase (Δ_5 Δ_4 isomerase-3ß-HSD), é convertido em progesterona. Assim, a produção de progesterona no corpo lúteo é caracterizada por aumento na expressão das enzimas que convertem o colesterol em progesterona (P_{450}scc e 3ß-HSD) e por decréscimo na expressão das enzimas que convertem progesterona em estradiol (P_{450}17α-hidroxilase e P_{450} aromatase). Entretanto, o corpo lúteo de muitas espécies, embora tenha a capacidade de sintetizar progesterona em grande quantidade, ainda preserva certa habilidade em produzir estradiol. Bioquimicamente, após o pico de LH, a produção de androstenediona e de 17β-estradiol diminui e, em contrapartida, começa a incrementar-se a síntese de progesterona (Alila e Dowd, 1991)**,** mas a preparação de células luteais para esta síntese começa antes da ovulação.

Mecanismos envolvidos na produção de progesterona pelo corpo lúteo

O substrato para a produção de progesterona é o colesterol, sintetizado no fígado e transportado na forma de lipoproteínas para todos os tecidos esteroidogênicos como o córtex da adrenal, folículos ovarianos e o corpo lúteo. As lipoproteínas podem ser de alta densidade (HDL) ou de baixa densidade (LDL) e são as fontes de colesterol para a produção dos hormônios esteroides. Nas células luteais bovinas e ovinas, a ligação do LH com seu receptor específico na membrana celular ativa a adenil ciclase, que aumenta as concentrações de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), responsável pela ativação da proteína quinase A (PKA), tendo sua concentração aumentada, favorece a conversão de colesterol éster em colesterol e ácidos graxos, por ação da enzima colesterol esterase, evento que contribui para maior disponibilidade destes lipídios no citoplasma, além daqueles já disponibilizados pelas lipoproteínas de baixa e alta densidade (Bertan, 2004). Há três proteínas transportadoras deste lipídio para a membrana mitocondrial: a proteína de regulação aguda da esteroidogênese (StAR - "Steroidogenic Acute Regularoty Protein"), o receptor benzodiazepínico tipo periférico (PBR) e a endozepina, ligante natural do receptor benzodiazepínico tipo periférico. Este transporte é dependente da fosforilação da proteína StAR, pois esta proteína possui dois sítios de fosforilação, sendo um fosforilado pela PKA e outro pela PKC. O mecanismo de ativação pela PKA é estimulado pelo LH, o que promove aumento no transporte de colesterol e na esteroidogênese. A PKA também promove a fosforilação do receptor benzodiazepínico tipo periférico com um aumento no transporte de colesterol (Niswender, 2002).

No modelo descrito por Niswender (2002), a proteína StAR seria o principal elemento no transporte de colesterol, ligando-se a este lipídio no citoplasma e carregando-o para a membrana mitocondrial externa, onde faria a transferência da molécula de colesterol ao receptor benzodiazepínico tipo periférico, que a transportaria para a membrana mitocondrial interna. A endozepina mudaria a conformação do receptor benzodiazepínico tipo periférico capacitando-o para o transporte do colesterol ou facilitando a interação da StAR com o receptor benzodiazepínico tipo periférico na permuta do colesterol (Bertan et al., 2006).

Alguns estudos tentaram elucidar os fatores envolvidos na superioridade da capacidade das grandes células luteais em sintetizarem progesterona quando comparadas às pequenas células luteais. Fitz et al. (1984) sugerem que as pequenas células luteais produzem menos progesterona que as grandes células luteais por apresentarem menores concentrações de receptor benzodiazepínico tipo periférico, elemento fundamental no transporte do colesterol para a membrana mitocondrial interna, e as grandes células luteais, por outro lado, teriam maior quantidade de proteínas requeridas para o transporte de colesterol.

O hormônio do crescimento e o fator de crescimento semelhante à insulina-I aumentam a secreção de progesterona no tecido luteal. Ambos os receptores para o fator de crescimento semelhante à insulina-I e o hormônio do crescimento estão localizados nas grandes células luteais, portanto podem ser importantes para a manutenção de altos níveis basais de progesterona secretados nessas células. Adicionalmente, o hormônio do crescimento pode influenciar indiretamente a função luteal, pelo aumento da expressão de fator de crescimento semelhante à insulina-I, que é produzido pelo corpo lúteo e estimula a secreção de progesterona (Gioso, 2004).

Estudos *in vitr*o demonstram que, na fase inicial da formação do corpo lúteo, os fatores angiogênicos (fator de crescimento fibroblástico básico e fator de crescimento endotelial vascular) estimulam a secreção precoce de progesterona em corpos lúteos bovinos (Kobayashi et al., 2001). A expressão no corpo lúteo do fator de crescimento endotelial vascular é máxima no início da fase luteínica e diminui acentuadamente no início da luteólise, coincidindo com a vascularização luteínica (Ferrara et al., 1998). Além disso, angiotensina II (Ang II) e ocitocina também estimulam a secreção de PGF2α, e a angiotensina II, juntamente com PGF2α, faz com que a secreção de progesterona seja altamente estimulada. Estes resultados sugerem que uma interação de PGF2α e de angiotensina II aumenta a produção de progesterona na fase inicial da formação do corpo lúteo. Estes achados foram confirmados em outros estudos realizados *in vitro e in vivo* (Kobayashi et al., 2002). Isto apoia o conceito de que o mecanismo regulatório local, envolvido na angiogênese, garante a secreção de progesterona na fase de desenvolvimento do corpo lúteo (Acosta e Miyamoto, 2004).

Luteólise

O corpo lúteo é um dos poucos tecidos que exibe períodos regulares de crescimento, função e lise

(Berisha e Schams, 2005). A lise ocorre pela liberação pulsátil da $PGF_2\alpha$ de origem uterina (Acosta e Miyamoto, 2004), que conduz a degeneração da vasculatura e de células esteroidogênicas (Stouffer et al., 2001). Entretanto, as células endoteliais da microvasculatura são as primeiras a se submeterem ao processo de apoptose no início da regressão do corpo lúteo (Davis et al., 2003). Teorias elaboradas para explicar o mecanismo da luteólise incluem uma alteração no número dos receptores para LH (Kohek e Latronico, 2001), mudanças no fluxo do sangue e desacoplamento da adenilciclase do receptor de LH.

Os receptores para a PGF2α estão presentes nas pequenas e grandes células luteais, sendo as grandes células luteais o local onde se inicia a ação luteolítica da PGF2α. Um pulso inicial de PGF2α, mesmo de baixa magnitude, pode desencadear os mecanismos para que as grandes células luteais produzam localmente PGF2α (Tsai e Wiltbank, 1997). A possibilidade de produção de PGF2α pelas grandes células luteais explica por que uma pequena quantidade de PGF2α de origem uterina é capaz de iniciar a regressão luteal (Fernandes e Figueiredo, 2007)**.** A comunicação intercelular entre grandes e pequenas células luteais e entre células não luteais é necessária para que seja processada a regressão do corpo lúteo entre 13 e 15 dias após a ovulação no animal não gestante. Já o declínio rápido da progesterona é o elemento essencial para que a completa sequência de eventos que se manifestam posteriormente resultem na manifestação do próximo estro e ovulação (Loguercio, 2005).

A luteólise é desencadeada pela ocorrência de cinco a oito pulsos de PGF2α liberados pelo endométrio durante um período de dois a três dias. No entanto, ainda não está totalmente esclarecida a maneira como se dá o controle da secreção de PGF2α no início da luteólise; a hipótese mais provável é a de que a progesterona seja o principal estímulo para o aumento da secreção de PGF2α. Sendo assim, os níveis de progesterona nos primeiros dias do ciclo "programariam" o útero para liberar PGF2α sete a oito dias depois (Reynolds et al., 2000).

*Mecanismos que levam à síntese de PGF*2α *pelas células endometriais e à queda de produção de progesterona pela células luteínicas*

A síntese de PGF2α nas células endometriais resulta de uma complexa cascata de eventos intracelulares que ocorrem de maneira coordenada, envolvendo a ativação sequencial da proteína acopladora da guanosina trifosfato (GTP) que promove a ativação da fosfolipase C (PLC). Estes eventos estimulam a conversão do fosfatidil inositol bifosfato em trifosfato inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG) da membrana celular. A liberação de trifosfato inositol desencadeia o acúmulo de cálcio pelo retículo endoplasmático, aumentando as concentrações deste íon no citoplasma, o que ativa a proteína quinase C (PKC). Por outras vias, o diacilglicerol utiliza o cálcio como cofator e também estimula a atividade da proteína quinase C. A fosfolipase A2 (PLA2) ativada pela proteína quinase C promove a liberação de ácido araquidônico da membrana fosfolipídica para a célula. O ácido araquidônico, pela ação da cicloxigenase 2 (COX-2), transforma-se em prostaglandina H_2 (PGH2), que, por ação da prostaglandina sintase (PGS), é convertida em PGF2α (Burns et al., 1997; Bertan et al., 2006)**.**

Os fenômenos de fosforilação relacionados com a ativação da proteína quinase C são os responsáveis pela supressão da produção de progesterona pelo corpo lúteo e podem se expressar de diversas maneiras: a) diminuindo a captação e o transporte de colesterol para o citoplasma e mitocôndria, mediando à ação antiesteroidogênica da PGF2α nas grandes células luteais**;** b) promovendo a redução nos receptores de LH; e c) possivelmente aumentando a expressão e ativação das proteínas envolvidas no processo de apoptose (Girsh et al., 1996). Por outro lado, o aumento de cálcio livre intracelular mediado pelo trifosfato inositol provavelmente desencadeia os efeitos citotóxicos que conduzem à luteólise (Pate, 1994; Pate e Thownson, 1994).

O mecanismo pelo qual se inicia a síntese e secreção da PGF2α depende de interação entre o corpo lúteo, os folículos ovarianos e o útero (McCracken et al., 1984). Os estrógenos ovarianos são importantes para estimular o início da secreção de PGF2α (Silvia et al., 1991), pois estimulam a síntese de receptores para ocitocina. A ocitocina, ao se ligar a receptores localizados no endométrio, estimula a secreção de PGF2α, (Beard e Lamming, 1994). Desta forma, o estradiol estimula a produção de enzimas como a PLA_2 e a COX-2 no endométrio, indispensáveis para a síntese de PGF2α (Silvia et al., 1991).

A PGF2α é transportada ao ovário por via de transferência pelo mecanismo de contracorrente entre a veia uterina e a artéria ovariana. Desta forma, a PGF2α chega ao ovário sem passar pela circulação sistêmica, impedindo que seja metabolizada pelos pulmões (Bazer et al., 1994; Bertan, 2004).

Mecanismo de ação da $PGF_2\alpha$ α no corpo lúteo

O efeito inicial da PGF2α é exercido sobre as grandes células luteais, pois existe maior concentração de receptores de alta afinidade para a PGF2α nessas do que nas pequenas células luteais. Embora existam receptores para a PGF2α nas grandes células luteais desde a formação do corpo lúteo, estes somente são sensíveis a partir do quinto dia após a ovulação, aumentando a sua sensibilidade até o 12º dia do ciclo estral (Wiltbank et al., 1995). Um dos efeitos da PGF2α no ovário é a diminuição do fluxo sanguíneo para o corpo lúteo, devido à degeneração dos capilares luteais (Pate, 1994).

No modelo descrito por Meidan et al. (1999), a PGF2α se liga a receptores específicos nas grandes células luteais e promove redução na produção de progesterona e aumento na secreção de ocitocina. Estas duas mudanças favorecem o aumento da expressão de endotelina 1 (ET-1) e, consequentemente, aumento de sua secreção pelas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, cujos receptores específicos situam-se nas grandes e nas pequenas células luteais (Milvae, 2000; Pate e Keyes, 2001). Nas pequenas células luteias, a endotelina 1 atua reduzindo a síntese de progesterona (Thibault e Levasseur, 2001). Assim, a quantidade de receptores e a capacidade de produção de endotelina 1 estão intimamente relacionadas à variação de sensibilidade do corpo lúteo à PGF2α (Flores et al., 2003).

A associação da ação da endotelina -1 e da ação da PGF2α é importante para que a luteólise ocorra *in vivo* (Fernandes e Figueiredo, 2007). Estas duas moléculas promovem vasoconstrição no corpo lúteo e hipóxia, o que amplifica a secreção de endotelina-1 e promove a morte das células vasculares e esteroidogênicas. Este processo é acompanhado por um influxo de monócitos, macrófagos e pela secreção local de citocinas inflamatórias induzidas pela proteína monoquimioatrativa tipo 1 (MCP-1). A migração e a maturação dos macrófagos são acompanhadas pela ativação do fator de necrose tumoral (TNFα). Este se liga a seu receptor específico presente na grande maioria das células que constituem o corpo lúteo e desencadeia a apoptose dessas células. Neste processo, ocorre inicialmente fragmentação nuclear seguida por degeneração da cromatina, diminuição no tamanho da célula e fracionamento das membranas. Essas células lisadas são, então, fagocitadas por macrófagos (Bertan, 2004; Bertan et al., 2006).

Outro vasoconstritor, a angiotensina II (Ang II), é produzida pelo corpo lúteo, e sua secreção é estimulada pela PGF2α, sendo, também, um inibidor da síntese de progesterona (Stouffer et al., 2001) que, juntamente com a endotelina-1 e a PGF2α, concorre para a regressão luteal (Thibault e Levasseur, 2001).

O óxido nítrico é uma substância vasodilatadora, a qual pode desempenhar um papel luteolítico direto na regressão do corpo lúteo (Jaroszewski e Hansel, 2000). A PGF2α estimula um incremento na síntese de óxido nítrico, bem como um decréscimo na produção de progesterona (Acosta e Miyamoto, 2004).

Sistema imune na luteólise

Durante toda a fase luteal, é possível encontrar infiltração de macrófagos e/ou linfócitos T no corpo lúteo. O número de macrófagos aumenta um pouco antes do início da luteólise, pois eles realizam a ingestão de restos oriundos da morte celular. No entanto, existem indícios de que estas células imunes também participem do processo de destruição celular e perda da capacidade de esteroidogênese (Pate e Keyes, 2001)**.** O número de células imunes presentes no corpo lúteo gestacional é muito menor do que no corpo lúteo cíclico, embora não se saiba o motivo para este fato (Bagavandoss et al., 1990).

A ativação do sistema imune é facilitada por um grupo de glicoproteínas de membrana denominadas de complexos de histocompatibilidade. No corpo lúteo, a expressão de antígenos dos complexos de histocompatibilidade da classe I é ativada por uma linfocina liberada pelos linfócitos T, o interferon-t. Existe no corpo lúteo também a expressão de antígenos dos complexos de histocompatibilidade da classe II, e a expressão de ambos tem levado a pensar que a regressão do corpo lúteo pode obedecer a fenômenos autoimunes locais (Pate e Thownson, 1994).

Uma ação comum a um grande número de citocinas, tais como interleucina-1ß (IL-1ß), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interferon-t (IFN-t), é inibir a esteroidogênese estimulada pelo LH, induzir a produção de PGF2α luteal e induzir enzimas como as fosfolipases e a prostaglandina sintetase, sendo elas capazes de modular a ativação de células do sistema imune (Cannon et al., 2007).

Pate e Thownson (1994) sugerem que as prostaglandinas derivadas do corpo lúteo poderiam modular a intensidade e a duração da resposta imune durante a luteólise. O mecanismo seria o seguinte: existiria um fenômeno de *feedback* entre as células do sistema imune e as células do corpo lúteo, nas quais as citocinas e as prostaglandinas participariam como reguladores tanto autócrinos como parácrinos, servindo como um sistema altamente eficaz no controle da progressão da luteólise. Apesar das numerosas evidências que implicam o papel ativo do sistema imune no processo da luteólise, este mecanismo ainda não está totalmente esclarecido.

Luteólise e Apoptose

A luteólise está relacionada com a morte celular programada (apoptose) e se refere a um processo fisiológico ativo, que requer energia e implica trocas bioquímicas e morfológicas nas células. Um indicativo de apoptose é a ruptura do DNA com formação de oligonucleossomas, estruturas identificadas durante a luteólise induzida pela PGF2α (Pate, 1994). Neste processo, as células iniciam um mecanismo de autodestruição em resposta a um sinal (Martins et al., 2007) que pode ser pela falta de suporte trófico de uma grande variedade de estímulos levando à luteólise pelos seguintes mecanismos sequenciais: (1) fagocitose pelos macrófagos das células luteínicas em apoptose, (2) liberação das citocinas e TNFα e (3) alteração química de monócitos/macrófagos, acompanhada de aumento da atividade lisossômica, de metaloproteinases que levam à degradação estrutural das células luteínicas, transformando-as em componentes estranhos ao organismo e

desencadeando a sua fagocitose e involução fibrótica do estroma.

Corpo lúteo gestacional

A transformação do corpo lúteo cíclico em corpo lúteo gestacional implica a inibição da luteólise e a manutenção do estímulo hormonal luteotrófico com progesteronemia elevada. Isto é considerado patológico quando associado à pseudogestação e é fisiológico na gestação. O mecanismo de reconhecimento materno da gestação varia entre espécies e inclui a inibição da luteólise, a fim de manter a secreção de progesterona indispensável por manter a gestação. O embrião exerce um efeito que impede a liberação de PGF2α ou neutraliza o efeito luteolítico uterino (Thibault e Levasseur, 2001).

Mecanismos que promovem a manutenção do corpo lúteo gestacional

Nos ruminantes, a transformação do corpo lúteo cíclico em corpo lúteo gestacional é assegurada por intervenção do embrião, que bloqueia a ação luteolítica do útero inibindo a secreção de PGF2α e mantém a ação luteotrófica do LH necessária ao seu desenvovlvimento (Thibault e Levasseur, 2001). Moléculas secretadas pelo concepto interagem com o endométrio uterino e promovem uma reprogramação da síntese de proteínas no tecido endometrial, impedindo a secreção pulsátil de PGF2α e a luteólise.

O fator antiluteolítico é uma proteína de 20KDal chamada trofoblastina (TP), ou interferon-tau (IFN-t) do tipo I secretado pelas células mononucleares do trofoectoderma (Thibault e Levasseur, 2001). O interferon-tau provoca diminuição da amplitude e da frequência da secreção pulsátil de PGF2α pelo endométrio. A molécula proteica interferon é secretada pelo embrião entre os dias 16 e 23 de gestação na vaca e na cabra, 12 e 21 dias na ovelha, e o aumento da síntese ocorre no período de alongamento do embrião (Geisert et al., 1988). Embriões subdesenvolvidos que não se alongaram suficientemente são menos capazes de bloquear a luteólise e apresentam menores chances de sobrevivência. O não alongamento do embrião pode ser devido a fatores como retardo no desenvolvimento, anormalidades cromossômicas, anormalidades no meio ambiente uterino. A incapacidade de alguns embriões em bloquearem a luteólise no período considerado crítico, compreendido entre os dias 17 e 19 da gestação, pode levar à luteólise e à volta à ciclicidade.

Em primatas e eqüídeos, os mecanismos de reconhecimento materno da gestação envolvem a produção de uma proteína denominada de gonadotrofina coriônica (GC). Em primatas, o concepto com oito a 12 dias de gestação inicia a produção da GC, proteína dimérica estrutural e biologicamente similar ao LH, que estimula diretamente o corpo lúteo a liberar progesterona. Em equídeos, a gonadotrofina coriônica equina (eCG) tem ação semelhante ao FSH e vai estimular o crescimento de vários folículos que podem ovular ou luteinizar formando corpos lúteos acessórios que incrementam a produção de progesterona, a qual ajuda na manutenção da gestação até aproximadamente 150-160 dias de gestação. A partir deste momento, a placenta assume integralmente essa função (Niswender et al., 2000; Thibault e Levasseur, 2001). Em ovinos, a placenta assume a produção de progesterona a partir dos 50-60 dias de gestação, estimulada pelo lactogênio placentário (PL), que é secretado pelo trofoblasto a partir de 16-17 dias de gestação e pela PGE2 (Thibault e Levasseur, 2001).

A combinação da presença do interferon-tau e da progesterona evita o desencadeamento da liberação de PGF2α pelo endométrio. O interferon-tau atua principalmente sobre as células epiteliais como sinal parácrino antiluteolítico. A proteína secretada pelo embrião suprime o aparecimento de receptores para ocitocina no endométrio e reduz a magnitude dos pulsos de PGF2α durante o início da gestação. Também tem sido reportado em bovinos que o interferon-tau bloqueia a expressão da enzima COX-2 e da prostaglandina sintetase, imprescindíveis para a síntese de PGF2α (Xiao et al., 1998). Em pequenos ruminantes, o interferon-tau faz com que a forma de liberação da PGF2α passe de pulsátil para contínua e em pequena quantidade. Neste padrão de liberação, a PGF2α não tem efeito luteolítico, além de ocorrer a sua transformação em PGE2, que possui efeito luteotrófico ajudando na manutenção do corpo lúteo (Thibault e Levasseur, 2001).

A natureza dos mediadores luteotróficos e antiluteolíticos varia consideravelmente segundo as espécies. Outros fatores que mantêm o corpo lúteo gestacional são: (*1) PGE (E_1 e E_2)* secretada pelo concepto e pelo estroma endometrial com ação luteotrópica; *(*2) *Hormônio Lactogênio Placentário (PL),* produzido pelo trofoblasto, que estimula a produção de progesterona pelo corpo lúteo potencializando a ação esteroidogênica da PGE; *(3) enzima superóxido-dismutase,* sintetizada pelas células luteais, que reforça a sobrevivência do corpo lúteo eliminando os radicais superóxidos, agentes tóxicos de regressão das estruturas luteais, por inibição da atividade da P_{450} aromatase*; (4) Glicoproteína Associada à Gestação (PAG,)* que protege as estruturas luteais contra a ação luteolítica dos estrógenos em ruminantes.

Nos ruminantes, o corpo lúteo é necessário durante todo o período de gestação na cabra, que é em torno de 150 dias, pois,nesta espécie animal, a placenta não secreta progesterona, secreta o lactogênio placentário. Já na vaca, o corpo lúteo só é necessário até os 210-230 dias de gestação e, na ovelha, até 50-60 dias da gestação (Thibault e Levasseur, 2001), pois nessas espécies ruminantes, após esses períodos, quem assume a produção da progesterona é a placenta

Considerações finais

A formação do corpo lúteo é um dos processos mais rápidos de que se tem conhecimento na fisiologia animal e, como glândula transitória, tem por função o controle do ciclo estral e, na maioria das fêmeas, manutenção da gestação. A luteogênese e a luteólise dependem de uma complicada sequência de eventos, que ocorrem após a ovulação por mecanismos bioquímicos inter-relacionados e sincronizados. A manutenção da atividade do corpo lúteo dependente de um ajuste entre produção de substâncias luteotróficas e luteolíticas durante o ciclo estral e/ou a gestação. Sua existência fora destas duas condições (ciclicidade e gestação) reflete uma condição fisiológica anormal, sendo, portanto, o corpo lúteo um fator sinalizador da atividade reprodutiva da fêmea. Isto significa dizer que o corpo lúteo está presente tanto em condições de normalidade fisiológica como em condições de anormalidades, o que serve de parâmetro confiável para avaliar a atividade reprodutiva da fêmea.

Referências bibliográficas

Abd El Aal DEM, Mohamed SA, Amine AF, Abdel-Raheim Meki MA. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v.118, p.219-224, 2005.

Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol***,** v.182, p. 240-246, 2000.

Acosta TJ, Hayashi KG, Ohtani M, Miyamoto A. Local changes in blood flow within the preovulatory follicle wall and early corpus luteum in cows. *Reproduction***,** v.125, p. 759-767, 2003.

Acosta TJ, Miyamoto A. Vascular control of ovarian function: ovulation, corpus luteum formation and regression. *Anim Reprod Sci,* v. 82/83, p.127-140, 2004

Alila HW, Dowd JP. The control of corpus luteum function in domestic ruminants. *Oxf Rev Reprod Biol*, v**.**13, p.203-237, 1991.

Bagavandoss P, Wiggins RC, Kunkel SL, Remick DO, Keyes PL. Tumor necrosis factor production and accumulation of inflammatory cells in the corpus luteum of pseudopregnancy and pregnancy in rabbits. *Biol Reprod***,** v.42, p.367-376, 1990.

Bazer FW, Ott LT, Spencer TE. pregnancy recognition in ruminants, pigs and horses: signals from the trophoblast. *Theriogenology,* v.41, p.79-94, 1994.

Beard AP, Lamming GE. Oestradiol concentration and the development of the uterine oxytocin receptor and oxytocininduced PGF2alfa release in ewes. *Jl Reprod Fertil*, v.100, p.469-475, 1994.

Berisha B, Schams D. Ovarian function in ruminants. *Domest Anim Endocrinol***,** v. 29, p.305-317, 2005.

Bertan CM. *Mecanismos endócrinos e moleculares pelos quais o estradiol estimula a síntese de prostaglandina F2α no endométrio de fêmeas bovinas* **.** 2004. 185f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

Bertan CM, Bineli M, Madureira EH, Traldi AS. Mecanismos endócrinos e moleculares envolvidos na formação do corpo lúteo e na luteólise - revisão de literatura. *Braz J Vet Res Anim Sci***,** v.43, p.824-840, 2006.

Bowen-Shauver JM, Telleria CM. Luteal regression: a redefinition of the terms. *Reprod Biol Endocrinol,* v. 24, p.1-28, 2003.

Braden TD, Gamboni F, Niswender GD. Effects of prostaglandin F2 0-lnduced luteolysis on the populations of cells in the ovine corpus luteum. *Biol Reprod*, v.39, p.245-253, 1988.

Burns PD, Graf GA, Haynes SH, Silvia WJ. Cellular mechanisms by which oxytocin stimulates uterine PGF2alpha synthesis in bovine endometrium: roles of phospholipases C and A2. *Domest Anim Endocrinol*, v.14, p.181-191, 1997.

Cannon MJ, Davis JS, Pate JL. Expression of costimulatory molecules in the bovine corpus luteum**.** *Reprod Biol Endocrinol,* 5:5, 2007. doi: 10.1186/1477-7827-5-5.

Davis JS, Rueda BR. The corpus luteum: an ovarian structure with maternal instincts and suicidal tendencies. *Front Biosci*, v. 7, p.1949-1978, 2002.

Davis JS, Rueda BR, Borowiski KS. Microvascular endothelial cells of the corpus luteum. Review. *Reprod Biol Endocrinol*, v.1, p.89, 2003. doi: 10.1186/1477-7827-1-89.

Diaz FJ, Anderson LE, Wu YL, Rabot A, Tsai SJ, Wiltbank MC. Regulation of progesterone and prostaglandin F2α production in the CL. *Mol Cell Endocrinol*, v.191, p.65-68, 2002.

Farin CE, Moeller CL, Sawyer HR, Gamboni F, Niswender GD. Morphometric analysis of cell types in the ovine corpus luteum throughout the estrous cycle**.** *Biol Reprod***,** v.35, p.1299-1308, 1986.

Favier J, Corvol P. Physiological angiogenesis. *Therapie***,** v.5, p.455-463, 2001.

Fernandes CAC, Figueiredo ACS. Avanços na utilização de prostaglandinas na reprodução de bovinos. *Rev Bras Reprod Anim,* v.31, p.406-414, 2007.

Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, Gerber HP, Nguyen TN, Peers D, Chisholm V, Hillan KJ, Schwall RH. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med,* v.3, p.336-340, 1998.

Fields MJ, Fields PA. Morphological characteristics of the bovine corpus luteum during estrous cycle and pregnancy. *Theriogenology,* v.45, p.1295-1325, 1996.

Fitz A, Mayan MH, Sawyer H.R. Characterization of two steroidogenic cell types in the ovine corpus luteum. *Biol Reprod,* v.27, p.703-722, 1984.

Flores JA, Choudhary E, Costine BA, Wilson ME, Inskeep EK. The bovine luteal endothelin system regulated by PGF during the late luteal phase. *Biol Reprod*, v.68 suppl.1, p.306, 2003. Abstract.

Fortune JE, Quirk SM. Regulation of steroidogenesis in bovine preovulatory follicles. *J Anim Sci,* v.66, p.1-8, 1988.

Fraser HM, Wulf C. Angiogenesis in the corpus luteum. Review. *Reprod Biol Endocrinol***,** v.1, p.88(8p), 2003. doi: 10.1186/1477-7827-1-88.

Geisert RD, Zavy MT, Biggers BG, Garret JE, Wettemann RP. Characterization of the uterine environment during early conceptus expansion in the bovine. *Anim Reprod Sci,* v.16, p.11-25, 1988.

Geva E, Ginzinger DG, Zaloudek CJ, Moore DH, Byrne A, Jaffe RB. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation in regulated by vascular endothelial growth factor-A, angiopoietin-1, and angiopoietin-2. *J Clin Endocrinol Metab,* v.87, p.4213-4224, 2002.

Gioso MM. *Doses e vias de aplicação de cloprostenol sódico para sincronização de estro em receptoras de embrião bovino.* 2003. 93f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2003.

Girsh E, Wang W, Mamluck R. Regulation of endotelin-1 expression in the bovine corpus luteum, elevation by prostaglandin F2α. *Endocrinology*, v.137, p.5191-5196, 1996.

Grazul-Bilska AT, Redmer DA, Reynolds LP. Secretion of angiogenic activity and progesterone by ovine luteal cell types in vitro. *J Anim Sci,* v.69, p.2099-2107, 1991.

Jaroszewski J, Hansel, W. Intraluteal administration of a nitric oxide synthase blocker stimulates progesterone and oxytocin secretion and prolongs the life span of the bovine corpus luteum. *Proc Soc Exp Biol Med*, v.224, p.50-55, 2000.

Kawate N, Morite AN, Tsuji M, Tamada H, Inaba T, Sawada T. Roles of pulsatile release of LH in the development and maintenance of corpus luteum function in the goat. *Theriogenology,* v.54, p.1133-1143, 2000.

Kawate N, Tsuji M, Tamada H, Inaba T, Sawada T. Changes of messenger RNAs encoding vascular endothelial growth factor and its receptors during the development and maintenance of caprine corpora lutea. *Mol Reprod Dev,* v.64, p.166-171, 2002.

Kobayashi S, Acosta TJ, Ozawa T, Hayashi K, Berisha B, Ohtani M, Schams D, Miyamoto A. Intraluteal release of angiotensin II and progesterone in vivo during corpora lutea development in the cow: effect of vasoactive peptides. *Biol Reprod*, v.66, p.174-179, 2002.

Kobayashi S, Berisha B, Amselgruber WM, Schams D. Production and localization of angiotensin II in the bovine early corpus luteum: a possible interaction with luteal angiogenic factors and prostaglandin F2α. *J Endocrinol***,** v.170, p.369-380, 2001.

Kohek MBF Latronico AC. O papel dos receptores das gonadotrofinas na reprodução feminina. Revisão. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v.45 p.369-374, 2001**.**

La Paz MN, Fonseca VU, Campos DB, Artoni LP, Sousa LMMC, Papa PC. Produção de progesterona *in vitro* pelas células do corpo lúteo bovino ao longo da gestação. *Pesq Vet Bras,* v.27, p.370-376, 2007.

Loguercio RS. *Regulação de receptores esteroides e dinâmica folicular em um sistema de indução hormonal pós-parto em vacas de corte.* 2005. 80f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2005.

Luis JHC, Quintero AZ. Función del cuerpo lúteo y muerte embrionaria en rumiantes. *Ciênc Vet,* v.8, p.1-28,1998.

Luz MR. *Função luteal e luteólise em cadelas: aspectos morfofuncionais.* 2004. 153f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Botucatu, SP, 2004.

Martins A, Marrana C, Menezes F, Galveias I, Abecassis MA. Manutenção da integridade do sistema imunitário: apoptose, linfócitos etc. BioHelp, 2007. Disponível em: http://biohelp.blogs.sapo.pt/4913.html.

McCracken JA, Schramm W, Okulicz WC. Hormone receptor control of pulsatile secretion of PGF2alfa from the ovine uterus during luteolysis and its abrogation in early pregnancy. *Anim Reprod Sci***,** v.7, p.31-55, 1984.

Meidan R, Milvae RA, Weiss S. Intraovarian regulation of luteolysis. *J Reprod Fertil Suppl*, n.54, p.217-228, 1999.

Milvae RA. Inter-relationships between endothelin and prostaglandin F2alpha in corpus luteum function. *Rev Reprod,* v.5, p.1-5, 2000.

Milvae RA, Hinckle YST, Carlon JC. Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bovine corpus luteum. *Theriogenology,* v.45, p.1327-1349, 1996.

Moura, CEB. *Expressão do VEGF e vascularização do corpo lúteo em búfalos.* 2003. 123f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2003.

Needle E, Piparo K, Cole D, Worrall C, Whitehead I, Maron G, Goldsmith LT. Protein kinase A-independent cAMP stimulation of progesterone in luteal cell model is tyrosine kinase dependent but phosphatidylinositol- 3-kinase and mitogen-activated protein kinase independent. *Biol Reprod,* v.77, p.147-155, 2007.

Niswender GD. Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction,* v.123, p.333-339, 2002.

Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, Mcintush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev,* v.80, p.1-28, 2000.

Pate JL. Cellular components involved in luteolysis. *J Anim Sci,* v.72, p.1884-1890, 1994.

Pate JL, Keyes PL. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? *Reproduction,* v.122, p.665-676, 2001.

Pate JL, Thownson DH. Novel local regulators in luteal regression. *J Anim Sci,* v.72 suppl.3, p.31-42, 1994.

Plendl J. Angiogenesis and vascular regression in the ovary. *Anat Histol Embryol***,** v.29, p.257-266, 2000.

Prado, C. *Imunolocalização do bFGF em corpo lúteo de búfalas em diferentes estágios do ciclo estral*. 2004. 88f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2004.

Redmer DA, Reynolds LP. Angiogenesis in the ovary. *Rev Reprod,* v.1, p.182-192, 1996.

Reynolds LP, Grazul-Bilska AT, Killilea SD, Redmer DA. Mitogenic factors of corpora lutea. *Prog Growth Factor Res,* v.5, p.159-175, 1994.

Reynolds LP, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. Angiogenesis in the corpus luteum. *Endocrine*, v.12, p.1-9, 2000.

Sangha GK, Sharma RK, Guraya SS. Biology of corpus luteum in small ruminants. *Small Rumint Res,* v.43, p.53-64, 2002.

Schams D, Berisha B. Regulation of corpus luteum functions in catle: an overview. *Reprod Domest Anim*, v.39, p.241-251, 2004.

Schams D, Berisha B. Steroids as local regulators of ovarian activity in domestic animals. *Domest Anim Endocrinol,* v.23, p.53-65, 2002.

Silvia WJ, Lewis GS, McCracken JA, Thatcher WW, Wilson L. Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin F2alfa during luteolysis in ruminants. *Biol Reprod***,** v.45, p.655-663, 1991.

Slota KH. Reindarstellung der hormone aus dem corpus luteum. *Ber Deutsch Chem Gesellsch*, v.67, p.1624-1626, 1934.

Smith MF, McIntush EV, Ricke WA, Kojima FN, Smith GW. Regulation of ovarian extracellular matrix remodelling by metalloproteinases and their tissue inhibitors: effects on follicular development, ovulation and luteal function. *J Reprod Fertil,* v.54, p.367-381, 1999.

Smith MF, McIntush EV, Smith GW. Mechanisms associated with corpus luteum development**.** *J Anim Sci*, v.72, p.1857-1872, 1994

Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev,* v.28, p.117-149, 2007.

Stormshak F. Biochemical and endocrine aspects of oxytocin production by the mammalian corpus luteum. Review. *Reprod Biol Endocrinol,* v.1, p.92(6p), 2003. doi: 10.1186/1477-7827-1-92.

Stouffer RL, Martinez-Chequer JC, Molskness TA. Regulation and action of angiogenic factors in the ovary. *Arch Med Res,* v.32, p.567-575, 2001.

Tamanini C, De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim,* v.39, p.206-216, 2004.

Thibault C, Levasseur MC. *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. *In:* Du corps jaune cyclique au corps jaune gestatif. Paris: INRA Editions, 2001. p.479-504.

Tsai SJ, Wiltbank MC. Prostaglandin F2α induces expression of prostaglandin G/H Synthase-2 in the ovine corpus luteum: a potential positive feedback loop during luteolysis. *Biol Reprod,* v.57, p.1016-1022, 1997

Webb R, Woad KJ, Armstrong DJ. Corpus luteum function: local control mechanisms. *Domest Anim Endocrinol,* v.23, p.277-285, 2002.

Weems CW, Weems YS, Randel RD. Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *Vet J,* v.17, p.206-228, 2006.

Wiltbank MC, Shiao DR, Ginther OJ. ProstaglandinF2α Receptors in the early bovine corpus luteum. *Biol Reprod,* v.52, p.74-78, 1995.

Xiao CW, Murphy BD, Sirois J. Downregulation of oxitocininduced COX-2 and prostaglandin F synthase expression by interferon-.in bovine endometrial cells. *Biol Reprod*, v.58, suppl.1, p.325, 1998. Abstract.

Yan Z, Neulen J, Raczek S, Weich HA, Keck C, Grunwald K, Breckwoldt M. Vascular endothelial growth factor (VEGF)/ vascular permeability factor (VPF) production by luteinized human granulose cells in vitro; a paracrine signal in corpus luteum formation. *Gynecol Endocrinol*, v.3, p.149-153, 1998.