

ACTUALIZACIONES

CONTROL NEURAL DE LA OVULACION*

Dr. A. O. Donoso

Director del Laboratorio de Investigaciones Cerebrales (LINCE-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, U.N. Cuyo, Mendoza - Argentina, Investigador principal del CONICET.

RESUMEN

1. El sistema neuroendocrino desencadenante del mecanismo ovulatorio incluye a los esteroides gonadales y a diversos compuestos cerebrales que actúan coordinadamente y que son secretados en forma pulsátil.

2. Varios transmisores cerebrales, que modulan a las neuronas productoras de la LH-RH inducen, mediante acciones sinápticas, la descarga del péptido hipotalámico.

3. Los picos de descarga preovulatoria, de LH, FSH y prolactina, que en la rata se extienden por aproximadamente 3 horas, se limitarían en el tiempo debido a la acción de transmisores y del mecanismo de retroalimentación negativo de los esteroides gonadales. Recientemente se ha sugerido la activa participación de opioides (endorfina) y de GABA en esa extinción.

4. Si bien en el ser humano es conocida la interacción LH-RH y esteroides gonadales, las evidencias sobre los sistemas de neurotransmisión son aún muy fragmentarias para definir su papel en la ovulación.

SUMMARY

1. The neuroendocrine mechanisms involved in the ovulatory process include the gonadal steroids and several brain compounds which are secreted in a pulsatile pattern.

2. Neurotransmitters modulate the activity of LH-RH-containing neurons and through synaptic actions they elicit the peptide discharge.

3. In the Rat, the preovulatory surges of FSH-LH and prolactin extend for about 3 hours. Its duration appears to be controlled by transmitters and the negative steroid feedback action. Participation of opioids and GABA in that mechanism has been recently suggested.

4. Although in humans the interaction between LH-RH and gonadal steroids is known, more research is required to establish the role of neurotransmitter systems in the control of ovulation.

La ovulación constituye un fenómeno sincrónico del sistema reproductor de la hembra producido por la activación de una serie de complejos mecanismos, muchos de ellos poco conocidos aún. Un aspecto clave en la ovulación es el aumento de la secreción en forma de pulso de diversas hormonas, neurohormonas y transmisores sinápticos. Esta particularidad posibilita intensas respuestas hormonales e impide que los receptores nerviosos glandulares participantes puedan ser desensibilizados. Esto sucedería si los compuestos se secretaran de manera constante, produciendo efectos progresivamente menores e ineficaces.

Como hipótesis, se puede ubicar el comienzo del proceso ovulatorio en el ovario, el que ha sido preparado durante la fase folicular, o su equivalente en el ciclo estrual, por la secreción de FSH y LH en bajas concentraciones. En un momento preciso del ciclo, la descarga aguda de estradiol en forma de pulsos, la que luego es acompañada por

* Relato presentado en el Encuentro Serono "Inducción de la Ovulación", Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Mar del Plata, 27 de octubre de 1984.

Abreviaturas: LH-RH: hormona hipotalámica liberadora de LH y FSH. NA: noradrenalina; DA: dopamina; A: adrenalina. GABA: ácido gama amino-butírico.

la descarga de progesterona, activaría el denominado "generador o reloj hipotalámico" de la LH-RH, induciendo al mismo tiempo a los receptores hipofisarios del LH-RH y activando, o desactivando, a las otras estructuras de transmisión central.

Las neuronas productoras de LH-RH se distribuyen en la rata en regiones rostrales del diencefalo, como el área preóptica-septum medial.^(31,34) En los primates parecen circunscribirse al hipotálamo mediodorsal, mientras que en el ser humano, el área ocupada por las neuronas LH-RH es más extensa; sus cuerpos celulares se ubican en la zona preóptica y algunos en la zona del núcleo infundibular.⁽²⁾ Hay evidencias que señalan que la descarga de LH a la sangre aumenta en sincronía con la actividad eléctrica en zonas del hipotálamo donde residen la mayor parte de las terminaciones nerviosas conteniendo LH-RH.⁽⁴²⁾ Esta neurohormona es liberada en la sangre de los capilares porta-hipofisarios en forma pulsátil,⁽⁴⁾ donde la frecuencia y amplitud de los pulsos se supone es mayor durante la fase preovulatoria, y preceden a cada pulso correspondiente de LH.⁽³⁹⁾

La acción del estradiol, feedback positivo, podría ejercerse solamente sobre ciertas neuronas LH-RH. Es conocido que si se administra estradiol radioactivo, es captado por el núcleo de neuronas LH-RH ubicadas en el área preóptica y banda diagonal pero no por otras neuronas ubicadas en el septum medial.⁽²¹⁾ Puede sospecharse que esas últimas participan en mecanismos no esencialmente endocrinos. Las neuronas LH-RH se hallan en estrecha relación con diversas terminaciones nerviosas. En el laboratorio de Stumpf, mediante reacciones inmunohistoquímicas, se han detectado reacciones positivas para serotonina, catecolaminas y enzima formadora de GABA, en procesos celulares del área preóptica, sugiriendo interacciones axo-axónicas y axo-somáticas con las neuronas LH-RH.⁽²²⁻²³⁾

Las evidencias anatómicas indicadas apoyan los resultados experimentales obtenidos en los últimos años. Se ha sostenido desde 1966^(9, 11,40) que las catecolaminas del hipotálamo son importantes para regular y producir la descarga de LH en la fase preovulatoria. Estudios más recientes han descrito un marcado aumento de la actividad de biosíntesis y de liberación de NA en regiones discretas del área preóptica e hipotálamo mediodorsal, incluyendo a la eminencia media, en ratas durante las diferentes horas del día del proestro.⁽³⁵⁾ Esas modificaciones, sugeridas anteriormente,⁽⁹⁾ indican que la NA es un transmisor estimulatorio de la secreción de LH. El recambio de la DA, que presenta valores altos horas antes del comienzo del pico preovulatorio de LH, cae a niveles muy bajos en coincidencia con éste y se supone que esto es necesario para la producción del pico de LH pues la DA actuaría de manera inhibitoria. Las respuestas neuroendocrinas a la NA administrada en los ventrículos cerebrales dependen de la situación hormonal. Gallo ha mostrado que en ratas castradas y sin tratamiento hormonal, la NA inhibe la liberación de LH.^(16, 18) Contrariamente, en ratas castradas pretratadas con estradiol y progesterona, la NA estimula la liberación de LH y si se administra en pulsos puede obtenerse una secreción máxima de LH sin desensibilizar a la hipófisis.⁽¹⁶⁾ Los efectos estimulatorios de la NA son predominantes y mediados por receptores alfa,⁽¹³⁾ mientras que los inhibitorios son de tipo beta.^(3, 29) Estos se obtienen de forma clara cuando se bloquean previamente a los receptores alfa, inyectando luego centralmente NA o agonistas beta. En sentido opuesto, los tratamientos con bloqueantes beta potencian las respuestas positivas a la NA.⁽¹²⁾ Puede sugerirse entonces que luego de producida la descarga de LH aparecen señales noradrenérgicas inhibitorias que impiden una eventual hipersecreción de LH-RH.

Es posible que las señales noradrenérgicas que reciben las neuronas LH-RH provengan de áreas caudales del encéfalo donde se hallan los núcleos de origen de los haces nerviosos dorsal y ventral de NA.⁽³²⁾

Al seccionar quirúrgicamente o lesionar con neurotoxinas el haz ventral de NA en la rata, a nivel del hipotálamo posterolateral o del mesencéfalo, se evitan los aumentos preovulatorios de LH, FSH y prolactina plasmáticos.^(11, 27, 30) Un hecho de interés adicional es que el estradiol aumenta la frecuencia de descarga de neuronas noradrenérgicas de la región bulbar A₁ (terminología de Dahlström y Fuxe para las neuronas aminérgicas) que proyectan al área preóptica.⁽²⁵⁾ Otras neuronas de NA, que asimismo proyectan a zonas donde se distribuyen las neuronas LH-RH, como las de regiones A₅, A₆ y A₇ también captan estradiol.⁽²⁰⁾

No hay todavía suficientes evidencias que permitan establecer el papel de la noradrenalina en la ovulación en el ser humano y en los primates. Con respecto a la DA, es conocido que actúa inhibiendo la secreción de LH. La magnitud del efecto de la DA, hallado en la rata⁽¹⁷⁾ y en la mujer⁽²⁸⁾ es dependiente de los niveles plasmáticos de LH. La acción inhibitoria es más intensa en mujeres agónadas que en mujeres normales en fase folicular.⁽²⁴⁾ Se obtienen también respuestas intensas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.⁽¹⁵⁾ En todos los casos, la presencia de estrógenos disminuye la inhibición dopaminérgica que varía a lo largo del ciclo menstrual.⁽³⁸⁾ Al menos en general las modificaciones que producen infusiones de dopamina sobre la secreción de prolactina no parecen influir las respuestas señaladas de la LH. Un caso aparentemente diferente es el que sucede en mujeres con síndrome de amenorrea e hiperprolactinemia, al ser tratadas con bromocriptina o drogas de acción semejante. La bromocriptina, agonista dopaminérgico, actúa de manera secundaria sobre la LH. Bloqueando la secreción de prolactina por acción directa sobre la hipófisis, se impide la estimulación que esa hormona produce sobre el sistema tuberoinfundibular dopaminérgico. Al ser normalizado este sistema se regulariza la descarga de LH-RH que aumenta, induciéndose ciclos ovulatorios.

La adrenalina, cuyos efectos positivos sobre la LH y la ovulación fueron observados por Charles H. Sawyer en sucesivos trabajos desde 1952,⁽³⁸⁾ han sido recientemente verificados. Esta catecolamina, que estimula la secreción de LH y la ovulación,^(37, 41) se la ha postulado como necesaria para la liberación de LH. El recambio de A en zonas de hipotálamo aumenta en coincidencia con el pico plasmático de LH.⁽¹⁵⁾ Su participación es apoyada también por experimentos farmacológicos con drogas que bloquean la conversión de NA en A, interfiriendo su síntesis. Esas drogas bloquean la ovulación y la descarga pulsátil de LH en el proestro de la rata.^(6, 27) Formando parte, asimismo, del complejo neuronal que regula al mecanismo ovulatorio hay terminaciones nerviosas que contienen opiáceos cuyos efectos sobre las neuronas LH-RH son en general inhibitorios.

Tanto en ratas como en monas, la beta endorfina inhibe la secreción de LH, mientras que la naloxona, su antagonista, la aumenta así como la frecuencia de sus pulsos. Ferin ha postulado recientemente que los opioides serían responsables de la disminución de la frecuencia de los pulsos de LH-RH y LH luego de la ovulación. En este sentido se ha detectado una mayor concentración de beta endorfina en la sangre de la vena porta hipofisaria durante la fase luteal en primates.⁽¹⁴⁾ Una puesta al día sobre este tema se ha publicado en 1983 en la revista "Neuroendocrinology".⁽²⁶⁾

En la última parte de este relato se exponen resultados obtenidos en nuestro laboratorio sobre un transmisor inhibitorio, el ácido gamma-aminobutírico o GABA, cuya función fisiológica sobre la secreción de LH y la ovulación hemos sugerido (Donoso, 1^{er} Congreso de IBRO; Lausanne, 1982).

Se ha demostrado que la administración central de GABA o de drogas que aumentan los niveles endógenos de GABA alteran la secreción de LH en el proestro y bloquean la ovulación en la rata.⁽¹¹⁾ Inhiben también la secreción de LH que es incrementada por dosis altas de estradiol y progesterona en ratas ovariectomizadas.⁽¹⁰⁾ Esas acciones del GABA no se ejercen sobre la hipófisis y no parecen afectar directamente a las neuronas LH-RH; se ha observado que en ratas el tratamiento con drogas GABAérgicas no altera los efectos estimulatorios de la LH-RH⁽¹⁰⁾ o de la NA sobre la LH (resultados no publicados). Nuestra hipótesis de trabajo, que deberá ser demostrada respecto a la ovulación, sugiere que la secreción aguda de estradiol modificaría una acción GABAérgica presináptica sobre las neuronas de NA, dando así comienzo indirectamente al mecanismo de activación de las neuronas LH-RH. Recientes hallazgos apoyan esta hipótesis. Aumentando la concentración local de GABA en zonas discretas de la protuberancia, como el locus ceruleus, se ha conseguido bloquear la hipersecreción aguda de LH que ocurre después de la castración en ratas macho, que es inducida por la NA. En cambio, inyectando las drogas en otras áreas, como el área preóptica o el área hipotálamo anterior-supraquiasmática, se obtienen inhibiciones parciales o resultados negativos.⁽⁴⁸⁾ El efecto sobre el locus ceruleus, donde se ha comprobado que el estradiol modifica la síntesis de GABA,⁽³³⁾ indica que este transmisor inhibitorio actuaría presinápticamente sobre los somas de las neuronas noradrenérgicas que proyectan al área preóptica y a diversas regiones rostrales del encéfalo. Otra posible acción del GABA sería la de limitar los picos ovulatorios de las hormonas hipofisarias una vez que se haya secretado la cuota necesaria, siendo su función semejante a la señalada para los opioides.

BIBLIOGRAFIA

- BANZAN, A. M. y DONOSO, A. O.: Failure of ovulation causes by GABA in the immature rat given pregnant mare serum gonadotropin. *Endocrinology*, 110: 2180-2182, 1982.
- BARRY, J.: Immunohistochemistry of luteinizing hormone-releasing hormone-producing neurons of the vertebrates. *Int. Rev. Cytol.*, 60: 179-221, 1979.
- CACERES, A. y TALEISNIK, S.: Inhibition of secretion of luteinizing hormone induced by electrochemical stimulation of the anterior cingulate cortex mediated by a β -adrenergic mechanism. *J. Endocrinol.*, 87: 419-429, 1980.
- CAMEL, P. W., ARAKI, S. y FERIN, M.: Pituitary stalk blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotrophin releasing hormone Gn-RH. *Endocrinology*, 99: 243-248, 1976.
- CASS TERRY, L., CROWLEY, W. R., LYNCH, C., LONGSERRE, C. y JOHNSON, M. D.: Role of central epinephrine in regulation of anterior pituitary hormone secretion. *Papules*, 1: 311-318, 1982.
- COEN, C. W. y COOMBS, M. C.: Effects of manipulating catecholamines on the incidence of the preovulatory surge of luteinizing hormone and ovulation in the rat. *Neuroscience*, 10: 187-206, 1983.
- CROWLEY, W. R. y CASS TERRY, L.: Effects of an epinephrine synthesis inhibitor SKF 64139, on the secretion of luteinizing hormone in ovariectomized female rats. *Brain Res.*, 204: 231-235, 1981.
- DONOSO, A. O.: GABA increase at the locus coeruleus area prevents the post-castration rise of LH release 7th Int. Congress Endocrinol. Quebec, Canada, Abstracts 1002, 1984.
- DONOSO, A. O. y BARONITINDE GUTIERREZ, MOYANO, M. B.: Adrenergic activity in hypothalamus and ovulation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 135: 633-635, 1970.
- DONOSO, A. O. y BANZAN, A. M.: Effects of increased brain GABA levels on the hypothalamic-pituitary luteinizing hormone axis in rats. *Acta Endocrin. (Abh)*, 106: 298-304, 1984.
- DONOSO, A. O., STEFANO, F. J. E. y BISCARDIA, A. M.: Mecanismos adrenérgicos en la regulación hipotalámica de las funciones sexuales. Programa Simposium sobre Catecolaminas. Buenos Aires, pag. 25, 1966.
- DOTTI, C. y TALEISNIK, S.: Beta-adrenergic receptors in the premammillary nucleus mediate the inhibition of LH release evoked by locus ceruleus stimulation. *Neuroendocrinology*, 38: 6-11, 1984.
- DROUVA, S. V., LAPLANTE, E. y KORDON, C.: α_1 -Adrenergic receptor involvement in the LH surge in ovariectomized estrogen-primed rats. *Europ. J. Pharmacol.*, 81: 341-344, 1982.
- FERIN, M.: The role of endogenous opioid peptides in the control of gonadotropin secretion in the primate. 7th. Int. Congress. Endocrinol. Quebec, Canada, Abstracts 82, 1984.
- FERRARI, C., RAMPINI, P., MALINVENI, A., SCARDVELLI, C., BENCO, R., CALDARA, R., BARBIERI, C., TESTORI, G. y CROSIGNANI, P. G.: Inhibition of luteinizing hormone release by dopamine infusion in healthy in healthy women and in various pathophysiological conditions. *Acta Endocrin. (Abh)*, 97: 436-440, 1981.
- GALLO, R. V.: Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone release in the rat. *Neuroendocrinology*, 30: 122-131, 1980.
- GALLO, R. V.: Further studies on dopamine induced suppression of pulsatile LH release in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*, 32: 187-192, 1981.
- GALLO, R. V., DROUVA, S. V.: Effector intraventricular infusion of catecholamines on luteinizing hormone release in ovariectomized and ovariectomized-steroid primed rats. *Neuroendocrinology*, 29: 149-162, 1979.
- HANCKE, J. L. y WUTTKE, W.: Effects of chemical lesion of the ventral noradrenergic bundle or of the medial preoptic area on preovulatory LH release in rats. *Exp. Brain Res.*, 35: 127-134, 1979.
- HERITAGE, A. S., STUMPE, W. E., SAR, M. y GRANT, I. D.: Brainstem catecholamine neurons are target for sex steroid hormones. *Science*, 207: 1377-1378, 1980.
- JANNES, L. y STUMPE, W. E.: LH-RH systems in the brain of golden hamster. *Cell Tissue Res.*, 209: 239-256, 1980.
- JANNES, L., BECKMAN, W. C., STUMPE, W. E. y GRZANNA, R.: Anatomical relationships of serotonergic and noradrenergic projections with the Gn-RH system in septum and hypothalamus. *Exp. Brain Res.*, 46: 331-338, 1982.
- JANNES, L., STUMPE, W. E. y TAPPAZ, M. L.: Anatomical relationships of dopaminergic and GABAergic systems with the Gn-RH systems in the septo-hypothalamic area. *Exp. Brain Res.*, 50: 91-99, 1983.
- JUDD, J. L., RIGGS, L. A. y YEN, S. S. C.: Effects of ovariectomy and estrogen treatment on the dopamine inhibition of gonadotropin and prolactin release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49: 182-184, 1979.
- KABA, H., SAITO, H., OTSUKA, K., SETO, K. y KAWAKAMI, M.: Effect of estrogen on the excitability of neurons projecting from the noradrenergic A₁ region to the preoptic and anterior hypothalamic area. *Brain Res.*, 274: 156-159, 1983.
- KALRA, S. P. y KAIRA, P. S.: Opioid-adrenergic-steroid connection in regulation luteinizing hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology*, 38: 418-426, 1984.
- KAWAKAMI, M. y ANDO, S.: Lateral hypothalamic mediation of median catecholaminergic influences on preovulatory surges of serum gonadotropin and prolactin in female rats. *Endocrinology*, 109: 66-75, 1981.
- LACHELING, G. C. L., LEBLANC, H. y YEN, S. S. C.: The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 728-732, 1977.
- LEUNG, P. C. K., WHITMAYER, D. J., ARENDASH, G. W. y SAWYER, C. H.: Effects of intraventricular norepinephrine on preoptic-anterior hypothalamic electrical activity in the freely-moving rat: modulation by ovarian steroid hormones. *Brain Res.*, 226: 143-154, 1981.
- MARTINOVIC, I. V. y McCANN, S. M.: Effect of lesions in the ventral noradrenergic tract produced by microinjection of 6-hydroxydopamine on gonadotropin release in the rat. *Endocrinology*, 100: 1207-1213, 1977.
- MERCENHALLER, J., KOVACS, G., LOVASZ, G. y SETALO, G.: The preoptic-infundibular LH-RH tract of the rat. *Brain Res.*, 198: 63-74, 1980.
- MOORE, R. Y. y BLOOM, F. E.: Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann. Rev. Neurosci.*, 2: 113-168, 1979.
- MUNARO, N. H., DOTTI, C. y TALEISNIK, S.: Glutamic decarboxilase: actividad en el locus coeruleus durante el ciclo estral de la rata. XV Reunión Anual de la Asoc. Arg. Farmacol. Experim. (SAFE), La Falda, Córdoba. Resúmenes 155, 1983.
- PAKOVITZ, M.: Effect of surgical deafferentation on the transmitter and hormonal content of the hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 29: 140-148, 1979.
- RANCE, N., WISE, P. M., SELMANOFF, M. K., BARRACLOUGH, C. A.: Catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic areas and associated changes in median eminence luteinizing hormone releasing hormone and serum gonadotropins on proestrus and diestrus day 1. *Endocrinology*, 108: 1975-1802, 1981.
- ROBERT, J. F., QUIGLEY, M. E. y YEN, S. S. C.: The dopaminergic inhibition of LH secretion during the menstrual cycle. *Life Sci.*, 34: 2067-2074, 1984.
- RUBINSTEIN, L. y SAWYER, C. H.: Role of catecholamines in stimulating the release of pituitary ovulating hormone (s) in rats. *Endocrinology*, 86: 988-995, 1970.

38. SAWYER, C. H.: Stimulation of ovulation in the rabbit by the intraventricular injection of epinephrine or norepinephrine. *Anat. Rec.* 112:285, 1952.
39. SARKAR, D. K. y FINK, G.: Gonadotropin releasing hormone surge: possible modulation through postsynaptic adrenoceptors and two pharmacologically distinct dopamine receptors. *Endocrinology*, 108:862-867, 1981.
40. STEFANO, F. J. y DONOSO, A. O.: Norepinephrine levels in the rat hypothalamus during the estrous cycle. *Endocrinology*, 81:1405-1406, 1967.
41. VIJAYAN, E., McCANN, S. M.: Re-evaluation of the role of catecholamines in control of gonadotropin and prolactin release. *Neuroendocrinology*, 25:150-165, 1978.
42. WILSON, R. C.; KESNER, J. S.; KAUFMAN, J. M.; UEMURA, T.; AKIMA, T. y KNOBIL, E.: Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion in the Rhesus monkey. *Neuroendocrinology*, 39:256-260, 1984.