

Mecanismos serotoninérgicos en el ciclo ovárico

S. González-Barón, J. Jiménez-Vargas, J. Marcó y F. Hernández

Departamento de Investigaciones Fisiológicas
Sección de Fisiología Aplicada. C.S.I.C.
Universidad de Navarra
Pamplona (España)

(Recibido el 8 de mayo de 1975-

S. GONZALEZ-BARON, J. JIMENEZ-VARGAS, J. MARCO and F. HERNANDEZ. *Serotonergic Mechanisms in Ovarian Cycle*. Rev. esp. Fisiol., 32, 29-32. 1976.

Influence of 5-HT on the rat follicle rupture mechanism was studied by the administration of p-clorophenyl-alanine (p-CPA) (300 mg/kg) at different stages of the ovarian cycle.

The ovarian cycle of treated rats was subject of investigation, as well as the histology of tubes and ovaries.

Administration of p-CPA at 10 hours of metestrus phase induces an inhibition of ovulation. Predominant diestrus phases in the ovarian cycle and luteinitation of ovaries suggested an increase in progesterone secretion probably owed to a correspondingly greater prolactine secretion.

Adequate 5-HT levels in central structures proved to be necessary for normal ovulation.

En trabajos recientes se ha estudiado el efecto de la p-clorofenilalanina (p-CPA) sobre la reproducción en la rata hembra. Con dosis únicas y repetidas en distintas condiciones de iluminación se pone de manifiesto un efecto inhibitor de la reproducción (6, 8). Estos resultados discrepan de los obtenidos por otros (2, 18, 20, 21) que, utilizando patrones de valoración distintos, encuentran aumento en la conducta reproductora. La mayoría de estos trabajos realizados sobre ratas machos han llevado a la interpretación de que niveles bajos de 5-hidroxitriptamina (5-HT) de diversas estructuras centrales determinan un aumento de la conducta reproductora.

Basado en trabajos anteriores realiza-

dos en este laboratorio (3-8, 10, 11) y tratando de esclarecer el papel fisiológico de la 5-HT sobre la ovulación y la reproducción en la rata hembra, se plantea una serie de experiencias para estudiar el efecto de la p-CPA sobre la rotura folicular.

Material y métodos

Se utilizan ratas hembras Wistar de peso medio 200 g mantenidas en condiciones de iluminación artificial controlada, 14 horas de luz, 10 de oscuridad. Temperatura ambiente entre 20 y 25° C. Comida y agua *ad libitum*. Se realiza control del ciclo ovárico mediante frotis vaginales realizados diariamente a la misma hora.

Sólo se utilizan las ratas que presentan ciclo regular por lo menos 16 días antes de las experiencias. Las fases del ciclo en las que se administró el fármaco son fáciles de identificar siguiendo el estudio diario del frotis. En cada serie de experiencias se administra una sola dosis de p-CPA 300 mg/kg por vía intraperitoneal. La acción de inhibición de la formación de 5-HT hace que sea un fármaco muy específico para estudiar funciones dependientes de niveles de 5-HT (9, 13, 14). El fármaco se disuelve en agua destilada con dos gotas de Twen 80.

Se hace la siguiente distribución de experiencias: *a)* Dos grupos de 6 ratas, control y tratadas con p-CPA. Se sacrifican 48 horas después en la hora 10 del día del proestro teórico.

b) Dos grupos de 6 ratas control y tratadas con p-CPA. Se sacrifican 48 horas después en la hora 18 del día de proestro teórico.

c) A un grupo de 11 ratas se administra p-CPA en la hora 10 del día de metaestro y se estudia el cambio en el ciclo ovárico durante 30 días.

d) A un grupo de 6 ratas se administra p-CPA en la hora 10 del día de metaestro y se sacrifican 5 días después.

Después de sacrificar los animales por decapitación se disecan trompas y ovarios. Se realizan cortes seriados de trompas y ovarios de 5 y 10 μ de espesor. Se hace estudio histológico de ovarios y recuento de óvulos en trompas.

Resultados

Grupo a). Sacrificadas en la mañana de proestro teórico no se observan óvulos en las trompas de las ratas control ni de las tratadas con p-CPA. El frotis de los animales tratados presenta las características de la fase de diestro.

Grupo b). Sacrificadas en la tarde del día de proestro teórico, se produce ovulación en una rata control en la que se cuen-

tan 11 óvulos en las trompas. En ninguna rata tratada con p-CPA se produce ovulación. El frotis vaginal también en este grupo tratado presenta las características de la fase de diestro y no las de la fase de proestro como corresponde cronológicamente. El estudio histológico pone de manifiesto en las ratas control folículos maduros numerosos (fig. 1).

Grupo c). Se hace control del ciclo durante 30 días en 11 ratas tratadas con p-CPA en la hora 10 del día de metaestro. Previamente se había comprobado en un grupo reducido falta de ovulación en la fase de estró teórico, administrando el fármaco en el metaestro. El ciclo de los animales tratados se caracteriza por predominio de la fase de diestro: de las 11 ratas, 4 presentan diestro mantenido durante 11 días consecutivos. Otras 4 mantienen fases de diestro durante 5 días consecutivos. En las 3 restantes la fase de diestro dura dos días. La última fase de diestro en todos los casos se sigue de ciclos regulares.

Grupo d). Todas las fases hasta el momento de sacrificar fueron de diestro. El estudio histológico puso de manifiesto abundante luteinización (fig. 2).

En las ratas tratadas con p-CPA y sacrificadas en la tarde de proestro teórico el aspecto morfológico de los ovarios presenta características muy similares a los controles. Se aprecian abundantes folículos maduros (figs. 1 y 3).

Discusión

Los resultados obtenidos señalan un efecto inhibitorio de la p-CPA sobre la rotura folicular. Parece que da lugar a un cambio profundo en las secreciones hormonales que conducen a la situación de pseudoembarazo (17). La marcada luteinización observada en los ovarios a los cinco días de la administración del fármaco y la existencia de fases de diestro



Fig. 1. Sección de ovario de rata sacrificada en la tarde de proestro. Se aprecia folículo maduro con ovocito rodeado de células de la granulosa ($\times 50$).

mantenidas durante tantos días en un número importante de ratas tratadas, indica una secreción aumentada de progesterona. El mecanismo por el cual tiene lugar este cambio en la secreción parece que sería dependiente de la disminución de los niveles de 5-HT. Se ha señalado un control inhibitorio de la 5-HT sobre la secreción de LH (1, 12, 15, 16), mientras que otros distinguen efectos centrales y periféricos de la 5-HT: observan un efecto periférico, a nivel del ovario, de la 5-HT que impediría la rotura folicular mientras que cuando la administran por vía intraventricular aumenta la secreción de LH (21). Los resultados obtenidos en el presente trabajo tendrían una explicación más de acuerdo con estos datos. La acción de la p-CPA, al disminuir los depósitos de 5-HT, parece favorecer la formación de cuerpo lúteo por un mecanismo que lleva a aumentar la secreción de prolactina y a

inhibir la secreción de LH. La inhibición de la reproducción observada en experiencias anteriores en ratas tratadas con p-CPA (6, 8) podría explicarse con los datos presentes. Ya que en una situación de pseudoembarazo a la que conduce el efecto del fármaco, está disminuida la secreción de estrógenos necesaria para la normal receptividad de la rata hembra.

Se destaca la importancia de niveles de 5-HT adecuados en los mecanismos de la rotura folicular.

Resumen

Se estudia la influencia de la 5-HT en el mecanismo de la rotura folicular en la rata, administrando una dosis de p-clorofenilalanina (p-CPA) (300 mg/kg), en distintos momentos del ciclo ovárico. Se hace estudio del ciclo ovárico y estudio histológico de trompas y ovarios de las ratas tratadas.



Fig. 2. Sección de ovario de rata sacrificada a los cinco días de administrar p-CPA. Se observa abundante luteinización ($\times 50$).

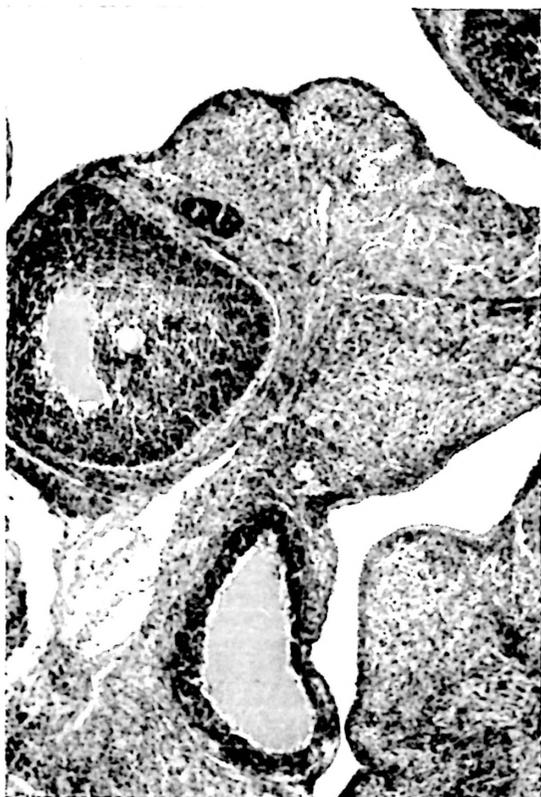


Fig. 3. Sección de ovario de rata tratada con p-CPA y sacrificada 48 horas después de la tarde de proestro teórico.

Se aprecia folículo maduro con ovocito rodeado de células de la granulosa ($\times 50$).

Se observa inhibición de la ovulación por administración de p-CPA en la hora 10 de la fase de metaestro. El ciclo ovárico con predominio de fases de diestro y la marcada luteinización de los ovarios parece indicar una secreción aumentada de progesterona por probable aumento en la secreción de prolactina.

Se interpreta que la existencia de niveles adecuados de 5-HT en estructuras centrales es necesario para que tenga lugar normalmente la ovulación.

Bibliografía

- FRASCHINI, F. y MARTINI, L.: En «The Hypothalamus» (L. Martini, M. Motta y F. Fraschini, eds.). Academic Press, Nueva York, 1970, pp. 529-549.
- GESSA, G. L., TAGLIAMONTE, A., TAGLIAMONTE, P. y BRODIE, B. B.: *Nature*, **227**, 616, 1970.
- GONZÁLEZ-BARÓN, S., JIMÉNEZ-VARGAS, J. y LÓPEZ-GARCÍA, G.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **15**, 251, 1971.
- GONZÁLEZ-BARÓN, S., JIMÉNEZ-VARGAS, J. y HERNÁNDEZ, F.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **17**, 1, 1973.
- GONZÁLEZ-BARÓN, S., JIMÉNEZ-VARGAS, J. y HERNÁNDEZ, F.: *Rev. esp. Fisiol.*, **29**, 279, 1973.
- GONZÁLEZ-BARÓN, S., JIMÉNEZ-VARGAS, J. y MARCÓ, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **31**, 66, 1975.
- GONZÁLEZ-BARÓN, S., VELAYOS, J. L., MARCÓ, J. y JIMÉNEZ-VARGAS, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **31**, 53, 1975.
- GONZÁLEZ-BARÓN, S., JIMÉNEZ-VARGAS, J., MARCÓ, J. y RIBAS, B.: *Rev. esp. Fisiol.*, **32**, 1976 (en prensa).
- JEQUIER, E., LOVENBERG, W. y SJOERDSMA, A.: *Mol. Pharmacol.*, **3**, 274, 1967.
- JIMÉNEZ-VARGAS, J., TEJERA, V. y GONZÁLEZ-BARÓN, S.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **14**, 123, 1970.
- JIMÉNEZ-VARGAS, J., GONZÁLEZ-BARÓN, S. y HERNÁNDEZ, F.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **17**, 1, 1973.
- KABERI, I. A., MICAL, R. S. y PORTER, J. C.: *Endocrinology*, **88**, 1288, 1971.
- KIEFFER, J. D. y HARPER, M. J. K.: *Nature*, **231**, 125, 1971.
- KOE, B. K. y WEISSMANN, A.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **154**, 499, 1966.
- KORDON, C., JAVOY, F., VASSENT, G. y GLOWINSKI, J.: *Europ. J. Pharmacol.*, **4**, 169, 1968.
- KORDON, C. y GLOWINSKI, J.: *Neuropharmacology*, **11**, 153, 1972.
- MAANEN, J. H. VAN y SMELIK, P. G.: *Neuroendocrinology*, **3**, 177, 1968.
- MEYERSON, B. J.: *Ann. Med. exp. Fenn.*, **46**, 394, 1968.
- SCHNEIVER, H. P. G. y McCANN, S. M.: *Endocrinology*, **86**, 1127, 1970.
- SHEARD, M. H.: *Brain Reserach*, **15**, 524, 1969.
- TAGLIAMONTE, A., TAGLIAMONTE, P., GESSA, G. L. y BRODIE, B. B.: *Science*, **166**, 1433, 1969.
- WHALEN, R. y LUTTGE, W.: *Science*, **169**, 1000, 1970.
- WILSON, CATHERINE, A., NORTH, C. E., MCNEILLY, A. y McDONALD, P. G.: *J. Endocr.*, **64**, 337, 1975.