

# CAPÍTULO III

## MECANISMOS PARA EL RECONOCIMIENTO MATERNO DE LA PREÑEZ EN LA VACA

- I. INTRODUCCIÓN
- II. CICLO ESTRAL
  - 1. Proceso luteotrópico
  - 2. Mecanismos que regulan la secreción endometrial de  $\text{PGF}_2$
  - 3. La oxitocina y su acción en la luteólisis
  - 4. Regulación de Receptores de Estrógenos (RE) y de Oxitocina (ROT)
- III. SEÑAL DEL CONCEPTUS BOVINO PARA EL RECONOCIMIENTO MATERNO DE LA PREÑEZ
  - 1. Propiedades biológicas del interferón-tau (IFN-t)
  - 2. Actividad Antiluteolítica del IFN-t en células del epitelio endometrial
- IV. LITERATURA CITADA



## I. INTRODUCCIÓN

El establecimiento satisfactorio de la preñez es producto de la interacción armónica entre el conceptus (embrión y membranas asociadas) y el endometrio, lograda mediante el proceso denominado reconocimiento materno de la preñez (RMP), indispensable para el subsecuente mantenimiento de la gestación; de lo contrario, la madre debería rechazar el conceptus (50% allogénico a ella) producto del reconocimiento de los antígenos paternos. El RMP se define como el período crítico en el cual el conceptus da señales de su presencia a la madre antes de que se inicie en proceso luteolítico; este reconocimiento tiene la finalidad de prevenir la regresión del cuerpo lúteo (CL) para así mantener la integridad funcional del mismo, incluyendo la secreción de progesterona ( $P_4$ ), necesaria para soportar la continuación de la preñez.

La inyección intrauterina de vesículas trofoblásticas en la vaca es suficiente para lograr mantener la secreción de  $P_4$ ; así mismo, se incrementa el intervalo interresto hasta 30-39 días (d) por acción de proteínas colocadas en el útero, sintetizadas por el conceptus bovino entre los 15 y 21 d de la preñez, debido a la inhibición en la producción uterina de prostaglandina  $F_2$  ( $PGF_2$ ); ello sugiere que el RMP es producido solo por el trofoblasto entre los d 16-17. La señal antiluteolítica para el RMP en esta especie es un nuevo interferón tipo I denominado interferón tau (IFN-t), el cual es secretado por el trofoectodermo del conceptus entre los d 12-38 de preñez, ejerciendo un efecto paracrino en el endometrio con el fin de bloquear el mecanismo luteolítico.

La mortalidad prenatal es la principal causa de fallas en la preñez; dentro de estas, la mortalidad embrionaria (ME) es la más importante con una incidencia aproximada de 30 a 35%. El hecho de que la mayoría de las vacas que retornan al estro luego de ser servidas lo hagan dentro del periodo normal de duración del ciclo estral (CE), indica que la mayor ME en esta especie ocurre durante el desarrollo embrionario temprano (mortalidad embrionaria precoz), presentándose el cuadro que se conoce como 'animales repetidores'. Se considera que existen niveles "basales" de ME, pues algún grado de mortalidad es considerado ineludible y representa un mecanismo natural para la eliminación de genotipos inadaptables e incompetentes. Sin embargo, hay alteraciones que contribuyen a aumentar esos niveles, que pueden ser de origen endocrino o nutricional, el efecto de altas temperaturas, así como las altas tasas de ovulación, anormalidades cromosómicas, deficiencia en la vascularización de las vellosidades, asincronía entre el embrión y el útero, y algunos cambios o deficiencias en la producción de proteínas por el embrión y/o endometrio. Por lo tanto, en ausencia de la señal del embrión para el RMP (interferón-tau) o frente a fallas en la respuesta endometrial al IFN-t, se desencadena un mecanismo luteolítico que conlleva a la muerte del embrión durante el periodo peri-implantación, presentación de un nuevo estro y otra oportunidad de quedar gestante. En tal sentido, la falla en la eficiencia reproductiva se debe a que no se lleva a cabo la implantación y no a problemas de fertilización u otros.

## II. CICLO ESTRAL

El entendimiento del mecanismo celular mediante el cual se da el RMP, se facilita al comprender de manera clara el ciclo estral (CE) bovino, haciendo énfasis en el proceso luteotrópico y en la producción del luteolítico  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , así como en el desencadenamiento de la luteólisis por acción de este último.

### 1. Proceso luteotrópico

La vaca muestra ovulación espontánea y un patrón de reproducción poliéstrico continuo, de manera, que exhibe CE recurrentes con una duración entre 18 y 23 d (promedio 21 d). El CE de la vaca se caracteriza por presentar de 2 a 3 ondas de crecimiento folicular, en cada una de las cuales se desarrollan un grupo de 3-6 folículos; uno de ellos se hace dominante controlando a los demás folículos subordinados que empiezan a regresionar. En los animales de tres ondas el desarrollo de éstas se inician los d 0, 9 y 16 del CE y en los d 0 y 10 en aquellos de dos ondas foliculares. La atresia del folículo dominante que permite el desarrollo de una nueva onda folicular está determinada por la incapacidad de dicho folículo para seguir creciendo, a la vez que suprime el desarrollo de los otros. La ovulación ocurre espontáneamente a las 25-36 horas luego de iniciado el estro en respuesta a una descarga de las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) de la hipófisis anterior cuya liberación es inducida por los estrógenos ( $E_2$ ).

Luego de la ovulación, durante el metaestro las células tecales y granulosas de los folículos ováricos se diferencian en células luteales pequeñas por hipertrofia e hiperplasia y en células grandes por hipertrofia bajo influencia de la LH; este proceso es llamado luteinización y da lugar a la formación del CL. Este último comienza a secretar  $P_4$  lo cual marca el inicio del diestro. La  $P_4$  actúa sobre el hipotálamo suprimiendo el comportamiento propio de las hembras en estro, la frecuencia de pulsos secretorios de los factores liberadores de gonadotropinas (GnRH) y los niveles circulantes de LH y FSH; de esa manera, los folículos graafianos formados durante el diestro no son ovulados, crecen y regresionan (ondas foliculares) hasta cuando ocurre la luteólisis durante el proestro. A nivel del útero, la  $P_4$  produce aumento de la capilaridad, estimula la liberación de interleuquina 6 y proteínas por parte de las células luminales para proteger el conceptus, y un aumento en la secreción de las glándulas endometriales, creando un medio ambiente favorable para el conceptus. También disminuye el tono miometrial, lo cual ayuda a la fijación del conceptus y a prevenir el aborto prematuro.

### 2. Mecanismos que regulan la secreción endometrial de $\text{PGF}_2$

La producción endometrial del luteolítico  $\text{PGF}_2$  por el epitelio luminal y glandular superficial es regulada por la compleja interacción entre la  $P_4$ ,  $E_2$ , oxitocina (OT) y sus respectivos receptores; estos últimos son moléculas específicas de la superficie celular o del citoplasma de una célula, que recogen el estímulo de otras moléculas específicas.

La exposición del endometrio a  $P_4$  durante las fases temprana y media del CE es esencial para iniciar la producción endometrial de  $\text{PGF}_2$  y por ende, para la luteólisis. La  $P_4$  incrementa las reservas de fosfolípidos y la actividad de la prosta-

glandina-sintetasa, enzima necesaria para la conversión del ácido araquidónico a PGF: de esa manera, la exposición del endometrio a  $P_4$  en los días iniciales de la fase de dominancia luteal, no solamente prepara el útero para el establecimiento de la preñez sino que también activa los mecanismos para la producción endometrial del factor luteolítico  $PGF_2$ , en caso de que la preñez no se establezca.

La OT puede estimular la secreción de  $PGF_2$  por activación de la fosfolipasa C, quien indirectamente activa la fosfolipasa  $A_2$  (FLA<sub>2</sub>), la que a su vez induce la liberación del ácido araquidónico de los depósitos fosfolipídicos en el epitelio endometrial para ser convertido en  $PGF_2$  por la prostaglandina-sintetasa en estas células. En la actualidad se conocen dos isoformas de la prostaglandina-sintetasa, denominadas ciclooxigenasas 1 y 2 (cox 1 y cox 2), las cuales difieren en su patrón de expresión. La cox 1 es una enzima constitutiva expresada por muchos tejidos; en contraste, la cox 2 es inducible, está normalmente ausente de las células y aparece como una respuesta temprana a una variedad de factores como los mitógenos, interleuquina 1 y factores de crecimiento. La cox 2 está implicada en eventos reproductivos como la ovulación, implantación y parto. El estradiol aumenta fuertemente la expresión de cox 2, pero solamente luego del efecto de la  $P_4$ . La habilidad del útero para sintetizar  $PGF_2$  es debido a la inducción de la cox 2.

La concentración de la  $PGF_2$  en la vena uterina aumenta durante la luteólisis asociada con la secreción pulsátil de  $PGF_2$  por el endometrio. Para que se produzca la regresión del CL (luteólisis), éste debe ser expuesto aproximadamente a 5–8 pulsos de  $PGF_2$  a intervalos de 6–8 hr. El CL regresiona entre los d 16 y 19 del CE, en respuesta a la liberación pulsátil de  $PGF_2$  por el útero, de manera que el CE de la vaca es útero-dependiente. Para ello es necesario que exista una íntima relación anatómica entre las ramas uterinas de la vena y la arteria ovárica para el intercambio de contracorriente del factor luteolítico  $PGF_2$ , el cual drena desde la vena uterina a la arteria ovárica. La  $PGF_2$  se transfiere de la vena útero-ovárica a la arteria ovárica y por lo tanto al CL por una ruta local. La  $PGF_2$  también es transferida desde el drenaje linfático a la arteria ovárica, para una vez en el ovario unirse a receptores en las células luteales e iniciar eventos intracelulares, los cuales terminan con la producción de  $P_4$  y la inducción de la muerte celular. La señal antiluteolítica del conceptus bovino bloquea este mecanismo para prevenir la liberación pulsátil de  $PGF_2$  y así prolongar la vida del CL.

La acción luteolítica de la  $PGF_2$  se puede dar por tres mecanismos: (i) Ocasiona vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo luteal, y ruptura de los capilares durante la luteólisis conllevando a un proceso isquémico; (ii) Se une a receptores en las células luteales grandes, desencadenando una cascada de eventos que causan apoptosis y cesación de la esteroidogénesis, y (iii) Activación del sistema Inmune, donde la  $PGF_2$  estimula la migración de macrófagos y linfocitos hacia el CL, las cuales eliminan células luteales muertas formando el cuerpo albicans. Por otro lado, producen citoquinas que actuando como mediadores intracelulares de la respuesta inmune, causan apoptosis e inhiben la producción de  $P_4$  por parte de las células luteales.

### 3. La oxitocina y su acción en la luteólisis

La OT es sintetizada y secretada por las células luteales grandes, y liberada por la hipófisis posterior. La secreción de OT luteal puede ser estimulada por un agonista de la  $\text{PGF}_2$ . Durante el periodo peri-luteolítico más del 95% de los pulsos de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  coinciden con los de OT. La baja amplitud de pulsos de  $\text{PGF}_2$  del útero estimula las células luteales grandes a liberar OT de los gránulos secretorios cada 6-8 hr, lo cual induce la liberación pulsátil del luteolítico  $\text{PGF}_2$ . La liberación pulsátil de la  $\text{PGF}_2$  por el útero de rumiantes ocurre en respuesta a la unión de la OT con su receptor (ROT), en células del endometrio uterino y activación del sistema de segundo mensajero de la fosfatidil-inositol-diacilglicerol-proteína quinaasa-C, lo cual indica, que la producción de  $\text{PGF}_2$  no depende de las concentraciones séricas de OT (de origen hipofisario o luteal), sino del número de receptores para ella a nivel endometrial.

### 4. Regulación de Receptores de Estrógenos (RE) y de Oxitocina (ROT)

La  $\text{P}_4$  bloquea el incremento de RE y ROT durante la fase luteal temprana y media del CE suprimiendo la expresión del gen para RE; así previene que los estrógenos incrementen la expresión de genes para ROT, fenómeno este llamado "Bloqueo progesterónico" (Figura 1) a la formación de ROT endometrial. Sin embargo, la continua exposición del endometrio a la  $\text{P}_4$  regula en baja la expresión de receptores de  $\text{P}_4$  (Figura 1), lo que se conoce como autorregulación negativa inducida por la  $\text{P}_4$ , evitando la expresión endometrial de genes para sus propios receptores, terminando con el "bloqueo progesterónico" (Figura 1). Así, la  $\text{P}_4$  permite que los  $\text{E}_2$  incrementen la expresión de ROT, de manera que se inicia nuevamente el arco de retroalimentación positiva entre la OT y la  $\text{PGF}_2$ , mientras los niveles séricos de estrógenos incrementan.

La administración de  $\text{E}_2$  al día 11 ó 12 del CE causa luteólisis en vacas por una acción mediada a través de la expresión endometrial de RE y ROT. La destrucción de folículos en desarrollo y la inmunización contra  $\text{E}_2$  causa un retardo en la luteólisis lo que demuestra un papel crucial de los  $\text{E}_2$  en ésta. En ausencia de los  $\text{E}_2$ , la OT no puede estimular la liberación de cantidades adecuadas de  $\text{PGF}_2$  para inducir la luteólisis. Por otro lado, la OT puede regular sus propios receptores.

## III. SEÑAL DEL CONCEPTUS BOVINO PARA EL RECONOCIMIENTO MATERNO DE LA PREÑEZ

La señal antiluteolítica del RMP en la vaca es el IFN-t, producido por células mononucleares del trofoectodermo embrionario [2]. Inicialmente llamado trofoblastina, proteína X, proteína trofoblástica 1 bovina fue finalmente denominado IFN-t por la Sociedad Internacional de Interferones. El IFN-t ejerce un efecto antiluteolítico paracrino en el endometrio, suprimiendo la transcripción del gen para RE en el epitelio luminal y glandular superficial lo que previene la expresión de ROT, atenuando la liberación pulsátil del luteolítico  $\text{PGF}_2$  en la preñez temprana.

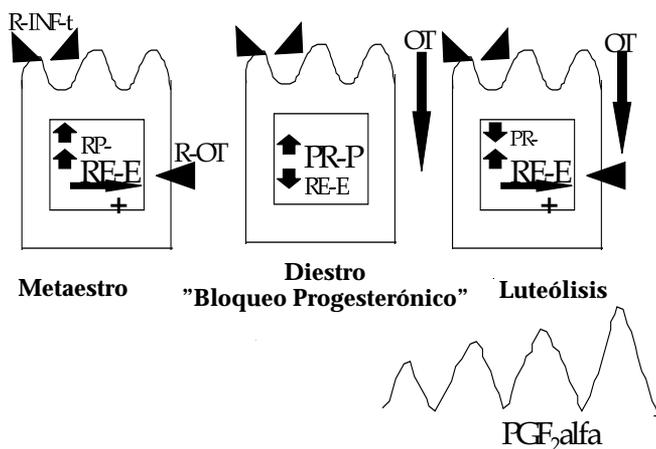


Figura 1. Regulación de la expresión de receptores hormonales durante el CE. Durante el metaestro, los ROT están presentes en el epitelio uterino debido a los niveles de  $E_2$  y la expresión de los RE son altos, también están presentes altos niveles de RP, pero los bajos niveles circulantes de  $P_4$  resultan en número insuficiente para acoplarse con los RP y así suprimir la síntesis de los RE y de los ROT. Durante el diestro, Los RE endometriales y los niveles plasmáticos de  $E_2$  son bajos y la concentración de  $P_4$  comienza a incrementar con la formación de CL. La  $P_4$  actúa a través de sus receptores para mantener el "bloqueo progesterónico" para la síntesis de los RE y de los ROT los d 10-12. Durante el diestro tardío, la  $P_4$  autorregula negativamente la expresión de RP seguido de una regulación en alza de los RE y de los ROT, evento este que es facilitado por la secreción de  $E_2$  por los folículos ováricos. La liberación pulsátil de la OT desde el CL e hipófisis posterior induce la liberación de pulsos luteolíticos de  $PGF_2\alpha$  desde el endometrio uterino y la regresión de CL.

ROT, receptores de oxitocina;  $E_2$ , estrógenos; RE, receptores de estrógenos; RP, Receptores de Progesterona;  $P_4$ , progesterona; CL, cuerpo lúteo; R-IFN-t, Receptores del interferón tau. (Adaptado de [1]).

## 1. Propiedades biológicas del interferón-tau

Es un interferón perteneciente a la familia tipo I, clasificado como una subclase denominada IFN-t. Es una proteína ácida de 19.5 kDa, cuya cadena es de 172 aminoácidos. Sus propiedades antiluteolíticas son únicas, pero también tienen actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora como otros IFN tipo I [1]. El IFN-t no es inducible por virus, es el primer IFN tipo I cuyo papel biológico no es principalmente antiviral. Se expresa por una familia de multigenes la cual es restringida a especies de rumiantes ungulados (vacas, ovejas y cabras). El IFN-t no es detectado en el drenaje venoso o linfático uterino, por lo tanto, su efecto antiluteolítico es local en el epitelio endometrial; su secreción está relacionada con la presencia de los factores de crecimiento insulínicos I y II en el fluido luminal uterino. La presencia de un solo factor no afecta tal producción, sin embargo, ambos factores aumentan significativamente la secreción de IFN-t; también es regulada con el desarrollo del conceptus, incrementando a medida que el conceptus cambia morfológicamente de esférico a tubular d 12-13 y

filamentoso d 14–19 [2]. El IFN-t se localiza a nivel de las células carunculares, ya que las células endometriales de las áreas caruncular e intercaruncular exhiben respuestas especializadas; las células de la región intercaruncular responden más a la OT, mientras que en la región caruncular son más sensibles al estímulo del interferón-tau ovino recombinante [3].

## 2. Actividad Antiluteolítica del IFN-t en células del epitelio endometrial

El único efecto biológico del IFN-t es su actividad antiluteolítica. El IFN-t en vacas posee identidad inmunológica con el IFN-t-ovino, secretado por células mononucleares del trofoblasto. La secreción del IFN-t bovino es máxima entre los d 16 y 19 de preñez, pero puede ser detectado entre los días 12 y 38, de manera que su secreción comienza antes del momento de la activación del mecanismo luteolítico para prevenir la liberación pulsátil de  $\text{PGF}_2$  y la luteólisis (Figura 2). La infusión intrauterina de IFN-t-o ó IFN-t-o recombinante (IFN-t-o-r) desde el día 16 al 19 del CE extiende el intervalo interestro y la vida media del CL, ya que el IFN-t-o-r en vacas cíclicas bloquea el desarrollo del mecanismo luteolítico. El IFN-t-o-r bloquea el incremento en la densidad de ARNm y proteína de RE y ROT; además la OT o  $\text{E}_2$  exógenos los cuales inician la luteólisis en vacas cíclicas, fallan en inducir la luteólisis en preñadas o en vacas que reciben inyección intrauterina de IFN-t-o, debido a que los RE y ROT están ausentes o su cantidad es muy baja en el endometrio. Por lo tanto, el mayor efecto antiluteolítico del IFN-t es bloquear directa o indirectamente la expresión de RE y ROT en el epitelio luminal endometrial durante el RMP para prevenir la luteólisis (Figura 3).

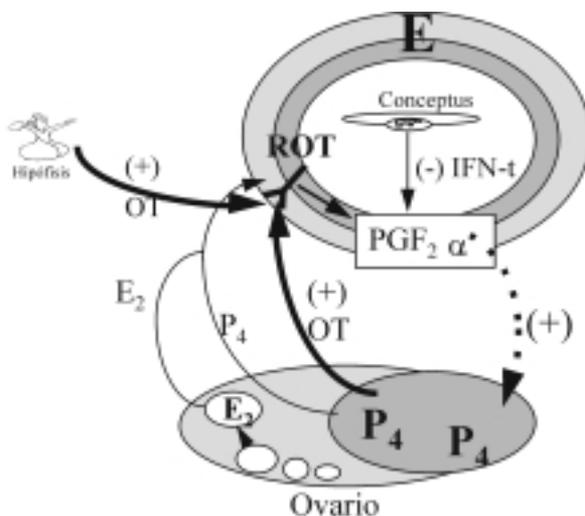
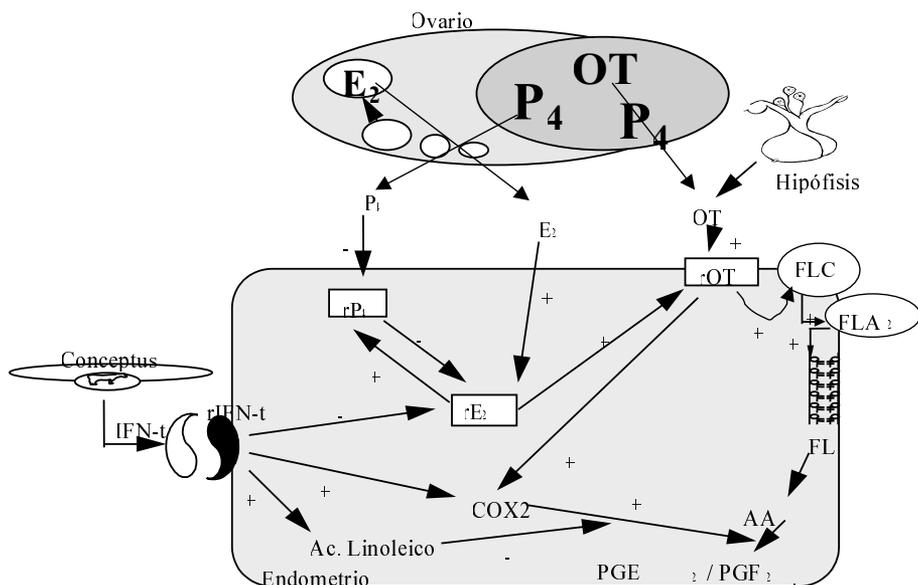


Figura 2. Actividad antiluteolítica del IFN-t durante la preñez temprana en rumiantes: El IFN-t producido por el conceptous inhibe el acoplamiento oxitocina (OT)-prostaglandina  $\text{F}_2\alpha$  ( $\text{PGF}_2\alpha$ ) especialmente por inhibición de la expresión endometrial (E) del receptor de oxitocina (ROT). Subsecuentemente se mantiene la síntesis y la secreción de progesterona ( $\text{P}_4$ ) por el cuerpo lúteo. En consecuencia, el desarrollo del conceptous es permitido en el medio ambiente intrauterino proporcionado por la progesterona. (Modificado de [5]).



**Figura 3. Modelo esquemático propuesto para la regulación de la síntesis de  $PGF_{2\alpha}$  (efecto antiluteolítico) durante la preñez temprana en la vaca.** El IFN-t secretado por el conceptous de rumiantes se une a receptores para IFN tipo I en el endometrio e inhibe el incremento de receptores de  $E_2$  y de OT inducido por los  $E_2$ . El IFN-t también ejerce su efecto antiluteolítico incrementando los niveles de un inhibidor de la síntesis de  $PGF_{2\alpha}$ , identificado como ácido linoleico el cual actúa como inhibidor competitivo del A.A. al unirse al enzima Cox2 y así reducir la producción de  $PGF_{2\alpha}$  endometrial.

( $P_4$ , progesterona;  $Rp_4$ , receptor de progesterona;  $E_2$ , estrógenos;  $Re_2$ , receptor de estrógenos; OT, oxitocina; Rot, receptor de oxitocina; IFN-t, interferón-tau; Rinf-t, receptor de interferón-tau, DAG, diacilglicerol; PKC, proteína quinasa C; COX2, ciclooxigenasa 2;  $IP_3$ , fosfoinositol trifosfato;  $FLA_2$ , fosfolipasa  $A_2$ ;  $Ca^{2+}$ , calcio; FL, fosfolípidos; AA, ácido araquidónico;  $PGF_{2\alpha}$ , prostaglandina  $F_2^*$

De esa manera, el IFN-t suprime la transcripción del gene para RE en el epitelio endometrial, lo cual a su vez, previene el incremento de la expresión del gene para ROT dependiente del  $E_2$ , y por ende, se bloquea la síntesis y secreción de  $PGF_{2\alpha}$ , aboliendo los pulsos luteolíticos sin que se presente un incremento en la síntesis basal de  $PGF_{2\alpha}$ , lo cual sí sucede en la oveja (Figura 3). La  $P_4$  del CL puede actuar de manera positiva en RP a nivel del estroma y epitelio glandular profundo para suprimir la expresión de RE y ROT en estas células y así completar la inducción del mecanismo antiluteolítico [2]. Por otro lado, el IFN-t-o-r regula en alta la expresión de cox 2, sin embargo, también ejerce un efecto inverso de manera indirecta [7] al inhibir la cox 2 inducida por la OT (Figura 3). Otro efecto general del IFN-t-o-r en células del estroma y epiteliales es un aumento en la producción total de  $PGE_2$ , quien ejerce un papel protector luteal secundario.

Durante el RMP en la vaca el desarrollo folicular ovárico es suprimido en el ovario ipsilateral al CL, pero no en el contralateral. Debido a la supresión del desarrollo folicular y la reducción de la secreción de estradiol por el ovario ipsilateral,

se puede inactivar el mecanismo de secreción uterina del luteolítico  $\text{PGF}_2$ . El número de ROT endometrial es bajo durante la preñez en comparación con el que se encuentra en vacas cíclicas en el periodo luteolítico.

El IFN-t en la vaca ejerce otros mecanismos para el completo bloqueo de la producción de  $\text{PGF}_2$ . La infusión intrauterina de proteínas específicas del conceptus bovino (PECb) en vacas cíclicas entre los d 15 y 21 incrementa el intervalo interestro de 27- 39 d e inhibe la producción uterina de  $\text{PGF}_2$  en respuesta a estradiol exógeno; esto indica que existe una importante variabilidad entre individuos en relación a la vida media del CL bajo la acción del IFN-t. El endometrio bovino contiene inhibidores de la biosíntesis de prostaglandina que son activos durante el CE y la preñez; sin embargo, la actividad inhibitoria es más grande entre los d 16 y 31 de preñez; lo cual muestra que las PECb estimulan la producción endometrial de estos inhibidores de la síntesis de prostaglandina [2]. Uno de ellos ha sido identificado recientemente como el ácido linoleico, el cual actúa competitivamente con el ácido araquidónico por la enzima ciclooxigenasa para disminuir la producción endometrial de  $\text{PGF}_2$ .

Por otro lado, existen proteínas secretadas por el útero bovino, las cuales se consideran esenciales para el establecimiento de la preñez en la vaca, dentro de las que se encuentran la proteína que tiene reactividad cruzada con la ubicuitina (PRC-U) de unos 17 kDa y la proteína 2 quimiotáctica granulocítica, de 8 kDa. La producción de estas proteínas uterinas son inducidas por el IFN-t bovino [4]. Recientemente se demostró que la producción de la proteína 2 quimiotáctica granulocítica es inducida por la proteína B específica de preñez en la vaca. Esta proteína se considera esencial para intervenir en la adhesión, inflamación y angiogénesis asociadas con la implantación temprana. La PRC-U se conjuga con proteínas citosólicas endometriales durante la preñez temprana regulando la acción de éstas, donde se incluyen citoquinas, OT y RE, enzimas que regulan la biosíntesis de  $\text{PGF}_2$ , y factores de transcripción moduladores de los genes que codifican estas proteínas. En la oveja se identificó una proteína en el fluido luminal uterino con las características electroforéticas del la PRC-U bovina [6], adjudicándosele un mecanismo protector luteal secundario como sucede en la vaca.

#### IV. LITERATURA CITADA

- [1] Spencer, T.E.; Ott, T.L.; Bazer, F.W. 1996. t-Interferon: Pregnancy recognition signal in ruminants. *Proc. Exp. Biol. Med.* 213:215-229.
- [2] Bazer, F.W.; Spencer, T.E.; Ott, T.L. 1997. Interferon tau: A novel pregnancy recognition signal. *Am. J. Reprod. Immunol.* 37:412-42.
- [3] Asselin, E.; Drolet, P.; Fortier, M.A. 1998. In vitro response to oxytocin and interferon-t in bovine endometrial cells from caruncular and inter-caruncular areas. *Biol. Reprod.* 59:241-247.
- [4] Staggs, K.L.; Austin, K.J.; Johnson, G.A.; Teixeira, M.G.; Talbott, C.T.; Dooley, V.A.; Hansen, T.R. 1998. Complex induction of bovine uterine proteins by interferon-tau. *Biol. Reprod.* 59:293-297.

- [5] Martal, J.K.; Chene, N.M.; Huynh, L.P.; L'Haridon, R.M.; Reinaud, P.B.; Guillomot, M.W.; Charlier, M.A., Crarpigny, S.Y. 1998. IFN-tau: A novel subtype Y IFN1. Structural characteristics, non-ubiquitous expression, structure-function relationships, a pregnancy hormonal embryonic signal and cross-species therapeutic potentialities. *Biochimie*, 80:755-777.
- [6] Rodríguez, J.M. 2000. Evaluación proteica del fluido luminal uterino, morfología del epitelio endometrial y vascularización del conceptus en la oveja durante los días 20, 28 y 35 de la preñez. Tesis. D.Sc. Español. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Programa de Postgrado. Santafé de Bogotá. Colombia. 325p.
- [7] Xiao, C.W; Murphy, B.D; Sirois, J. and Goff, A.K. 1999. Down-Regulation of oxytocin-induced cyclooxygenase-2 and prostaglandin F synthase expression by interferon-t in bovine endometrial cells. *Biol. Reprod.* 60: 656-663. 1999.