

REVISION

Acta Cient. Venezolana 32: 457-462, 1981

EL INICIO DE LA PUBERTAD EN LA RATA HEMBRA*

Gabriela Arata de Bellabarba,

Walter Bishop y

Francisco J. Rojas

Cátedra de Fisiopatología

Facultad de Medicina

Universidad de Los Andes

Apartado 42 Mérida, Venezuela

RESUMEN

Se describen los antecedentes bibliográficos más significativos en relación a los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad en la rata hembra considerando el período comprendido entre los días 20 de edad (período prepuberal) y la primera ovulación. Estos estudios indican que el inicio de la madurez sexual se caracteriza por una compleja serie de sucesos que incluyen un aumento en la secreción hormonal de la hipófisis y de hormonas esteroidales, cambios en la respuesta de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotrofinas y una sensibilidad alterada a los mecanismos de retroalimentación de la hipófisis e hipotálamo. Se destaca a la luz de las evidencias experimentales más recientes, la participación decisiva de los esteroides sexuales, como factores reguladores del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, así como del rol relevante que tendrían los receptores a las gonadotrofinas y a los estrógenos durante este período. También se propuso sobre la base de algunos conceptos que se discuten, una eventual secuencia de eventos que permita explicar el inicio de la pubertad.

THE ONSET OF PUBERTY: HORMONAL EVENTS AND CHANGES IN GONADOTROPIN AND ESTROGEN RECEPTORS IN THE FEMALE RAT

ABSTRACT

A review of the most significant features about the hormonal changes occurring in the female rat between 20 days of age (prepuberal rat) and the first ovulation has been carried out. It was shown that the onset of the sexual maturation is characterized by a complex series of events including an increase in the pituitary hormonal secretion and steroid hormones, changes in the pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone and an altered sensitivity to the feedback mechanisms of the hypophysis and hypothalamus. Recent experimental data emphasize the decisive function of the sexual steroid hormones as regulatory factors of the hypothalamus-hypophysis-gonad axis, as well as the relevant role of the gonadotropin and estrogen receptors during this period of time. Also, it was proposed according to some of the concepts discussed, an eventual sequence of events which may explain the onset of puberty.

INTRODUCCION

La pubertad es un período de la vida de los mamíferos caracterizado por cambios orgánicos y funcionales muy notables que son necesarios para la reproducción de la especie. En la rata hembra se considera que este período comienza alrede-

edor del día 20 de edad (período prepuberal) y culmina entre los días 36 y 39 de edad, cuando ocurre la apertura vaginal (A.V.) la cual generalmente coincide con la primera ovulación. Estos dos eventos, es decir, la A.V. y la presencia de óvulos en el oviducto, se consideran como indicadores del momento en que se alcanza la pubertad y comienza el período fértil del animal. En todos los mamíferos la pubertad coincide con un estadio de crecimiento somático y con ciertas condiciones fisiológicas que hacen suponer la existencia de un mecanismo que controla el inicio de esta etapa de la vida reproductiva. Sin embargo, aunque diferentes grupos de investigadores han tratado de precisar la existencia de este mecanismo, no ha sido posible hasta ahora, establecer una explicación completamente satisfactoria.^{9, 37, 39}

La comprensión del fenómeno de la pubertad implica las interrelaciones existentes entre el hipotálamo, la hipófisis y la gónada. Se considera que el hipotálamo controla la actividad de la adenohipófisis a través de la síntesis y liberación de catecolaminas, de hormonas liberadoras y de hormonas inhibitoras. Las gonadotrofinas y la prolactina liberadas por la hipófisis pueden luego actuar sobre la gónada estimulando la actividad del ovario. Los esteroides sexuales así producidos actuarían como moduladores de la actividad hipotalámica hipofisiaria. Se considera también que las gonadotrofinas y la prolactina pueden autorregularse, ya sea a nivel del hipotálamo o a nivel de la hipófisis. Del análisis de estas interrelaciones es posible construir un modelo donde cada componente del eje podría aumentar la síntesis y liberación de sus hormonas como resultado de dos condiciones: 1) aumento de las señales estimuladoras o positivas, y 2) disminución de las señales inhibitoras o negativas. Este modelo ha servido de base para estudiar experimentalmente diversos factores hormonales que pueden regular el inicio de la pubertad y los mecanismos a través de los cuales ellos ejercen su acción.

Por otro lado, debido a que las hormonas inician su acción mediante la unión a receptores celulares específicos, se cree que en muchos estados fisiológicos normales, incluyendo el desarrollo sexual y ciclos biológicos, y en ciertos estados patológicos, ocurren modificaciones en los niveles de receptores hormonales que parecen estar estrechamente relacionados con los cambios en la respuesta biológica.^{6, 40} En el presente trabajo se intentará hacer una síntesis de los eventos que ocurren en la rata hembra a lo largo del eje hipotálamo-hipófisis-gónada durante el período comprendido entre los veinte días de edad y la primera ovulación, así como de los hallazgos experimentales y conceptuales más recientes sobre las correlaciones funcionales de receptores gonadotróficos y receptores estrogénicos durante el desarrollo y la madurez sexual. También se propondrá, en base a la revisión realizada, una posible secuencia de eventos que permita explicar el inicio de la primera ovulación.

2. EL ESTUDIO DE LA PUBERTAD EN LA RATA HEMBRA

Históricamente, Ramírez y McCann⁵⁶ observaron que para inhibir la secreción de hormona luteinizante (LH) en ratas hembras prepúberes castradas, se necesitaba menor cantidad

* Parte de este trabajo se presentó en el Simposio sobre Pubertad, XXX Convención Nacional de AsoVAC, Mérida, Venezuela, Noviembre 1980.

de estradiol que en el caso de ratas adultas castradas. Esta, junto con otras observaciones,¹⁹ llevaron a Ramírez y McCann a proponer el término gonadostato hipotalámico. Con ello se implicaba que la rata prepúber era capaz de mantener niveles bajos de gonadotrofinas en presencia de concentraciones muy bajas de estradiol. Según esta hipótesis, durante los días que preceden la primera ovulación, la sensibilidad del gonadostato se modificaría haciéndose menos sensible al efecto inhibitorio del estradiol. Esta modificación permitiría un aumento en la liberación de gonadotrofinas las cuales estimularían el ovario. El incremento consecuente en los niveles circulantes de estradiol daría cuenta posteriormente de la inducción de una secreción fásica de LH, responsable de la ovulación.^{5, 57, 58}

En 1976, Odell y Swerdloff,⁴⁴ sugirieron que el cambio de la sensibilidad del gonadostato no era suficiente para determinar el inicio de la pubertad, y que ésta obedecía fundamentalmente, a un aumento en la sensibilidad de la gónada a las gonadotrofinas. Estos autores se basaron en la observación de que la respuesta del testículo a la LH en ratas machos aumenta a medida que se acerca la pubertad.^{42, 43} Además, Kundsén y col.³² han demostrado que en ratas hembras prepúberes, la actividad del ovario aumenta a medida que se acerca la primera ovulación sin que se observen cambios significativos en los niveles de gonadotrofinas. Estos resultados llevaron a buscar los posibles factores implicados en el aumento de la sensibilidad de la gónada a las gonadotrofinas. En este sentido, Advis y Ojeda¹ han planteado que la prolactina podría tener un rol fisiológico de gran importancia como factor regulador del inicio de la pubertad. Estos autores sugieren que el sitio de acción de la prolactina sería a nivel del ovario, aumentando la sensibilidad del mismo a las gonadotrofinas.

Wuttke y col.⁷³ también favorecen la importancia de la prolactina en la iniciación de la pubertad; sin embargo, estos autores sugieren que el sitio de la acción de la prolactina sería a nivel central. Ellos postulan que el aumento gradual de prolactina observado en la rata prepúber puede, en un primer momento, inhibir la liberación de hormona liberadora de LH (LHRH) y gonadotrofinas por activación del sistema dopaminérgico túbero infundibular. Luego, y como consecuencia de una desensibilización del receptor dopaminérgico postsináptico, se produciría una liberación de LHRH debido a la falta de control inhibitorio dopaminérgico.

3. LA INTERACCION HORMONA-RECEPTOR

Los receptores son moléculas proteicas que pueden estar localizadas intracelularmente, o a nivel de la membrana plasmática. Algunos de los receptores de membrana, tales como los de gonadotrofinas, están unidos funcionalmente a la enzima adenilato ciclasa y actúan por lo tanto, a través de respuestas dependientes de la producción de AMP cíclico.⁶⁴ Para otros, tales como el receptor de la insulina, no se ha determinado todavía un mecanismo claro de acción.¹⁶ Los receptores hormonales intracelulares, tales como aquellos para esteroides, sufren ciertas modificaciones en el citoplasma a consecuencia de las cuales adquieren la capacidad para translocar al núcleo donde actuarían directamente sobre el genoma.^{6, 15, 40} En todos estos casos, la interacción hormona receptor se traduce finalmente en importantes efectos biológicos en la célula blanco.

Debido a los importantes avances logrados en el entendimiento de la acción hormonal y su correlación con los eventos moleculares que resultan de la unión hormona-receptor, no fue sorprendente que muchos investigadores comenzaron a preguntarse si los cambios hormonales observados durante el desarrollo y la madurez sexual, podían asociarse con cambios a nivel de receptores. Una evaluación integral al respecto, indica que estas investigaciones se han desarrollado sobre la base de varios criterios entre los cuales se encuentran los receptores intra y extracelulares, clases de hormona, tipo de tejido y/o células y especie animal.

En un gran número de tejidos, los receptores se han estudiado por medio de sus propiedades de unión y alta especificidad por las formas biológicamente activas de la hormona. En condiciones de equilibrio, las fracciones de hormona unida y la libre (no unida) se emplean usualmente como variables en los experimentos de saturación o de desplazamiento.^{8, 16, 62, 63, 64} Casi todos estos estudios sugieren que las alteraciones en las respuestas hormonales estarían más vinculadas a cambios en el número de receptores que en modificaciones significativas en la afinidad de los receptores por su hormona.^{6, 28, 31, 38, 40, 66}

4. CAMBIOS MORFOLOGICOS, HORMONALES Y EN EL PESO CORPORAL, DURANTE LA PUBERTAD

4.1. Relación con el peso corporal

Dentro del conjunto de fenómenos naturales que ocurren durante el desarrollo de los mamíferos, el crecimiento corporal y la madurez sexual parecen transcurrir en forma paralela de manera que la pubertad coincide por lo general, con un peso y tamaño corporal determinado. Kennedy y Mitra³⁰ han descrito una correlación entre la edad de la A.V. y un peso corporal mínimo para el inicio de la pubertad. Estudios más recientes demuestran que las ratas en las cuales se ha inducido un bajo peso corporal por desnutrición o por dieta deficiente en ciertos aminoácidos, la edad de inicio de la pubertad se retrasa.^{24, 25} Por otro lado, una vez alcanzado un peso corporal crítico, la A.V. parece ocurrir independientemente del peso, como se ha demostrado en ratas sometidas a distintos regímenes de dieta y cuyos pesos corporales determinados el día de la A.V. fueron variables.²⁴ Interesante en este contexto, es la observación que ratas inoculadas con larvas plerocercoides-productoras de un factor de crecimiento capaz de inhibir la secreción de la hormona somatotrófica endógena (GH),²⁶ pero que mantienen un incremento normal de crecimiento presentan un retraso en la edad de la A.V. a pesar de que tienen un peso corporal igual al de una rata control no inoculada.²⁵ Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que tanto el índice de crecimiento como el peso corporal no estarían necesariamente correlacionados con la edad de la apertura vaginal.

Ojeda y col.,⁴⁸ determinaron la concentración de GH en sangre periférica de ratas y observaron que a partir del día 25 de edad los niveles de GH aumentan progresivamente alcanzando, dos días antes de la A.V., valores comparables a los de la rata adulta. Estos autores sugieren que la GH podría jugar un rol importante durante la pubertad. Esta hipótesis está reforzada por experimentos en donde se demuestra que la respuesta de la gónada a las gonadotrofinas está aumentada en ratas prepúberes

hipofisectomizadas y tratadas con GH,⁴⁹ y que la administración de GH a las ratas inoculadas con larvas plerocercoides, restablece la edad de la apertura vaginal.⁵⁵

4.2. Cambios morfológicos a nivel del ovario y del útero

En los días previos a la primera ovulación también ocurren cambios morfológicos muy bien definidos a nivel del ovario y del útero. El peso del ovario (expresado como mg por 100 gr. de peso corporal) se mantiene constante a partir del día 22 de edad y aumenta significativamente de peso tres días antes de la primera ovulación.⁷¹ El estudio histológico demuestra que la actividad del ovario se inicia aproximadamente ocho días antes de la primera ovulación y se manifiesta por el crecimiento folicular, aumento del porcentaje de folículos grandes que son potencialmente capaces de producir estrógenos, y por una marcada hipertrofia de la teca interna.³²

El peso del útero, por otra parte, comienza a aumentar paralelamente con el inicio de la actividad ovárica, confirmando así la condición del útero como órgano sensible a la estimulación estrogénica.⁷⁴ El estroma del endometrio y del miometrio se hipertrofian, el epitelio luminal aumenta tres veces su tamaño y para el día que precede la primera ovulación el peso del útero ha alcanzado su máximo valor.³²

4.3. Aspectos hormonales

No obstante la aparente correlación entre la actividad del ovario y el crecimiento uterino a partir del día ocho antes de la A.V. no es sino hasta el día tres cuando se detecta un aumento significativo de estradiol en circulación periférica.⁵¹ Existe la posibilidad que esta discrepancia se deba a razones metodológicas ya que en estos estudios sólo se determina la concentración de hormona circulante y por lo tanto, no se estarían considerando necesariamente la cantidad de hormona que efectivamente se produce y la que es captada y metabolizada por los tejidos. Esta posibilidad, sin embargo, no ha sido demostrada todavía.

El día que precede la primera ovulación se detecta la máxima concentración de estradiol, progesterona, 17-OH progesterona y testosterona.^{5,18} Este aumento de estradiol y progesterona induciría la secreción fásica de gonadotrofinas y prolactina que se observa en la tarde del día que precede la primera ovulación.³⁹ Es importante señalar que el comienzo de la actividad del ovario no va acompañada de un aumento o modificación detectable en la concentración plasmática de gonadotrofinas.^{41, 46} La prolactina sérica, por el contrario, comienza a aumentar progresivamente 16 días antes de la A.V.¹⁶ Analizando la relación hormona folículo estimulante (FSH): LH, se observa que ésta es alta antes del inicio de la pubertad y que disminuye a medida que se acerca la primera ovulación.³² Es posible que este cambio refleje una modificación del eje hipotálamo-hipófisis, inducida por los esteroides sexuales.

En el hipotálamo, el contenido de LHRH no se modifica durante los días previos a la primera ovulación; sólo aumenta significativamente el día que ocurre la secreción fásica de gonadotrofinas.^{45, 68} Aunque la liberación de LHRH en ratas prepúberes aún no se ha determinado, hay evidencias indirectas que sugieren la posibilidad de una mayor capacidad de liberar LHRH a medida que se acerca la edad de la A.V.³ En la adenohipófisis el

contenido de LH y FSH expresado como ug de gonadotrofinas por mg de tejido, disminuye a medida que se acerca la edad de la primera ovulación.⁷¹

5. RESPUESTA DE LA GONADA A LAS GONADOTROFINAS

La administración de gonadotrofinas de yegua preñada (PMSG) a ratas hembras prepúberes, induce una serie de eventos entre los que se incluyen un aumento de peso del ovario y de su esteroidogénesis, una secreción fásica de LH y FSH y ovulación 72 horas después de su administración.^{51, 61} Haciendo una comparación entre los eventos hormonales que ocurren bajo estas circunstancias, y los del día del proestro de la rata adulta, no se observan diferencias significativas. Como se considera que el aumento de estradiol y progesterona son los posibles responsables de la secreción fásica de gonadotrofinas, los resultados obtenidos mediante la administración de PMSG revelan que la gónada es potencialmente capaz de responder a las gonadotrofinas días antes de la primera ovulación. Sin embargo, estos experimentos no permiten cuantificar el grado de respuesta de la gónada durante los días que preceden la apertura vaginal.

Estudios *in vitro*, en los cuales se ha cuantificado la respuesta del ovario a la gonadotrofina coriónica humana (HCG) durante los días que preceden a la primera ovulación y después de ésta, indican claramente que la cantidad de esteroides sexuales (estradiol y progesterona) liberados al medio de cultivo, aumentan a medida que se acerca la primera ovulación y es máximo el día que la precede.² El aumento en la respuesta del ovario a la gonadotrofina, podría ser consecuencia de un incremento en el número de receptores a gonadotrofinas en los folículos preovulatorios.^{53, 60}

Interesante en este contexto es que se cree que tanto en rata macho como en humano, el inicio de la pubertad también estaría determinado por un aumento en la respuesta de la gónada a la estimulación gonadotrópica.^{16, 29} En efecto, los resultados experimentales indican que durante el período de madurez, los receptores testiculares a LH aumentan progresivamente en concentración y en número total, al mismo tiempo en que se observa un aumento de la concentración plasmática de FSH y se alcanza la fase de mayor crecimiento testicular.³¹ Esta etapa es acompañada de una marcada elevación de testosterona plasmática y coincide con un progresivo aumento de LH en el plasma. Por lo tanto, se piensa que el aumento en la sensibilidad testicular a LH ocurre junto con el aumento en la síntesis de receptores a LH y con una consiguiente elevación de los procesos biosintéticos que regulan la secreción de testosterona.^{22, 31} El rol de la FSH en la iniciación de la pubertad estaría vinculado con la capacidad de esta hormona para inducir la aparición de receptores a LH.^{12, 31, 59} De esta manera, FSH permitiría, a través de la síntesis de nuevos receptores, una mayor respuesta a LH, lo cual daría inicio a la serie de eventos relacionados con la madurez sexual.

Como ya hemos señalado, la prolactina adelanta la pubertad.^{70, 72} Algunos autores sugieren que su acción ocurre a nivel de la gónada.⁴⁹ Se ha observado que utilizando como modelo experimental la rata con hiperprolactinemia (inducida por la administración de sulpiride, bloqueador de receptor dopaminérgico, o por la administración de prolactina exógena), el adelanto de la pubertad se manifiesta con cambios morfológicos y hormonales

similares a los que caracterizan la primera ovulación.¹ Si los ovarios de estas ratas se incuban *in vitro* con hCG, se observa un aumento en la liberación de estradiol y progesterona con respecto a los ovarios de ratas controles no tratadas. Es interesante mencionar que en este modelo experimental, los autores tampoco encuentran una correlación entre el aumento de la actividad ovárica y la secreción de gonadotrofinas en los días previos a la primera ovulación. El aumento de sensibilidad de la gónada como resultado de la hiperprolactinemia, así como los estudios que revelan un aumento en el contenido de receptores a las gonadotrofinas en células de la capa granulosa de ovarios de ratas con hiperprolactinemia, no dejan dudas de que la prolactina puede actuar sobre el ovario para modular la esteroidogénesis.

Sus efectos podrían ocurrir a través del incremento de receptores a las gonadotrofinas en el tejido gonadal.²⁷ Además, recientemente se ha demostrado la presencia de receptores para prolactina en membranas plasmáticas de ovario.⁵⁴

6. EFECTO DE LOS ESTEROIDES SEXUALES SOBRE EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS

La administración de benzoato de estradiol (Eb) a ratas hembras prepúberes, adelanta el inicio de la pubertad.^{58, 74} Este proceso se caracteriza por un aumento en la liberación de gonadotrofinas, obteniéndose una secreción máxima a las 48 horas (comparable a los valores obtenidos en una rata adulta el día del proestro) y ovulación 72 horas después de su administración. En ratas prepúberes, la respuesta al Eb en función de tiempo, demuestra que la capacidad de la unidad hipotálamo-hipófisis para liberar gonadotrofinas aumenta gradualmente a medida que se acerca la edad de inicio de la primera ovulación.⁶⁵ En ratas menores de 28 días, este aumento de gonadotrofinas puede observarse si se utilizan dosis sucesivas de estradiol, o bien, mediante la combinación de estradiol y progesterona.^{10, 11}

La administración a ratas hembras prepúberes de un andrógeno susceptible de ser aromatizado, como la dehidroepiandrosterona (DHA), también es capaz de inducir una pubertad precoz.³³ Este efecto es mediado por el estradiol. De hecho, Parker y col.⁵² han demostrado que horas después de dar DHA hay un aumento significativo de estradiol en el plasma, proveniente de la conversión periférica del andrógeno. Este aumento de estradiol es posteriormente responsable de inducir los eventos descritos en el caso de la administración de Eb, incluyendo ovulación y secreción fásica de gonadotrofinas. El rol del estradiol también ha quedado confirmado en experimentos con ratas tratadas con andrógenos, a los cuales se les administra un anticuerpo antiestradiol, o un inhibidor de la 3- β -hidroxiesteroide-dehidrogenasa.^{33, 34} En estos casos, la inducción de pubertad precoz se bloquea.

Es interesante notar que la respuesta de la hipófisis al factor liberador de gonadotrofinas es muy alta antes de los 20 días de edad. Es posible que ello se deba a la baja concentración de esteroides séricos libres, capaces de inhibir el eje hipotálamo-hipófisis.⁴⁷ Después de los 20 días de edad la respuesta al LHRH disminuye y a partir del día 25 no se encuentran diferencias con la obtenida en ratas adultas en diestro.^{17, 69} Cabe señalar que en el día del proestro, la respuesta de la hipófisis al LHRH es máxima, lo cual también se observa en la rata hembra prepúber el día que precede la primera ovulación.^{51, 69}

El mecanismo por el cual los esteroides sexuales modulan la secreción de gonadotrofinas, no está bien establecido. Se ha demostrado que la hipófisis y el hipotálamo poseen receptores al estradiol^{35, 36} y que el contenido de estos receptores en el citoplasma disminuye después de la administración de estradiol debido a su traslocación al núcleo.¹⁴ En ratas hembras adultas durante el ciclo, se ha sugerido la existencia de una correlación entre los niveles séricos de estradiol y gonadotrofinas, contenido de receptores citoplasmáticos al estradiol en la hipófisis, y la sensibilidad de la adenohipófisis al LHRH.³⁸ Al respecto se ha encontrado que el período de máxima disminución del contenido de receptores en el citoplasma (precedido por un aumento del estradiol circulante) ocurre en la tarde del día del proestro, coincidiendo con la máxima respuesta de la hipófisis al LHRH y con la liberación de gonadotrofinas endógenas. Estos mismos eventos ocurren el día que precede la primera ovulación, así como en las ratas hembras pretratadas con PMSG y en las tratadas con DHA.^{50, 51, 52} En todas ellas, el aumento de estradiol es un requisito necesario para observar los cambios antes mencionados.

Diferentes grupos de investigadores han demostrado que antes de la pubertad ya se encuentra presente el sistema de retroalimentación negativo entre estrógenos y gonadotrofinas⁴⁵ y que la rata castrada prepúber es más sensible al efecto inhibitorio del estradiol que la rata hembra castrada adulta (ver Introducción).²¹ En estudios recientes, Andrews y col.⁴ Ojeda y col.,⁴⁹ han indicado que en la rata castrada, la sensibilidad de la unidad hipotálamo-hipófisis (o del gonadostato) al efecto inhibitorio del estradiol, cambia dramáticamente entre el día anterior y el día en que ocurre la primera ovulación. Estos experimentos han llevado a los investigadores a sugerir que los esteroides sexuales podrían ser responsables de este cambio de sensibilidad del gonadostato.

7. POSIBLE SECUENCIA DE EVENTOS QUE OCURREN EN LA RATA HEMBRA DURANTE LA PUBERTAD

El rol de los esteroides sexuales parece ser determinante para el inicio de la pubertad. El hecho de que uno de los eventos más tempranos que ocurren sea precisamente la desaparición de α -fetoproteína de la circulación periférica, así también lo confirma. En efecto, a partir del día 22 no se detecta la presencia de α -fetoproteína plasmática, lo cual implica un incremento en los niveles de estradiol libre, accesible al interior de las células blanco.²³ Además, se sabe que el contenido de receptores citoplasmáticos al estradiol en hipotálamo y en hipófisis a esta edad, es igual al observado en ratas adultas.²⁹ Así, y conociendo la capacidad de los estrógenos para estimular la secreción de prolactina¹³ es posible plantear que el incremento de estradiol es responsable del aumento de prolactina durante el período prepuberal. Posteriormente la prolactina, la FSH (que se encuentra elevada) y posiblemente la GH, actuarían en forma sinérgica sobre el ovario induciendo la aparición de nuevos receptores a las gonadotrofinas. Esto podría explicar por qué el ovario inicia su actividad (esteroidogénesis y foliculogénesis), aproximadamente ocho días antes de la primera ovulación, cuando todavía no se detectan cambios significativos en la secreción de LH en circulación periférica. Los esteroides sexuales resultantes de la estimulación de la esteroidogénesis inducen luego un aumento

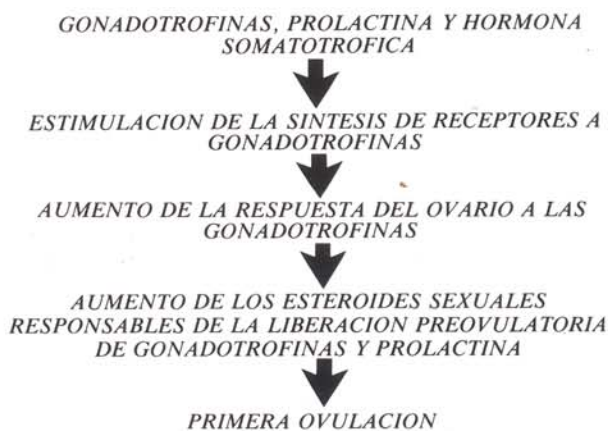


Fig. 1. Esquema simplificado de una posible secuencia de eventos hormonales que ocurren durante la pubertad.

preovulatorio de LH, FSH y prolactina mediante su acción a nivel del eje hipotálamo-hipófisis. Sería el aumento de estas hormonas, finalmente, el responsable de la ruptura del folículo y la consiguiente primera ovulación. Una correlación similar de eventos estaría involucrada también en la regulación de la ovulación durante el ciclo estral de la rata adulta. Un esquema simplificado de esta secuencia se ilustra en la Figura 1.

Es necesario recordar que este esquema considera solamente los aspectos hormonales que participan durante la pubertad. El rol de otros factores o moduladores —como el sistema nervioso y neurotransmisores— escapan al contexto del presente trabajo. En cualquier caso, la secuencia de eventos planteada aquí, proporciona una visión integradora de los antecedentes descritos y constituye una interesante hipótesis de trabajo que queda por demostrarse.

8. PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO DE LOS RECEPTORES HORMONALES

Aún cuando en este trabajo se ha hecho una síntesis parcial de lo que actualmente se conoce sobre el tema, parece evidente que existiría una relación entre los cambios en los receptores gonadotrópicos y estrogénicos y los procesos de pubertad y madurez sexual. Esta relación puede ser incluso válida en otros estados de la vida sexual como la vejez, en donde la pérdida de algunos receptores en muchos casos es de por lo menos 50-70%.^{28, 66} Los cambios en los niveles de receptores parecen constituir, por lo tanto, una manifestación común del proceso de desarrollo y puede ofrecer sistemas de modelos interesantes para estudiar el control de la expresión genética durante la vida sexual.

Durante el estudio de los factores capaces de controlar tanto la respuesta hormonal así como la concentración de receptores, son de particular importancia para el entendimiento de la eventual correlación con los procesos moleculares. Los avances logrados sobre los receptores, sus propiedades de unión, síntesis y degradación, así como los descubrimientos últimos de que las hormonas pueden regular no sólo sus propios receptores, sino también los de otras,^{7, 20, 64, 67} permiten suponer que el conocimiento de las respuestas hormonales en los distintos estados de la vida sexual, puede contribuir a un mejor manejo de los problemas clínicos relacionados con la reproducción humana.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado en parte por el proyecto M-164-79 del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH-ULA) y por el Consejo de Estudios de Postgrado de la Universidad de Los Andes. Agradecemos a la Srta. Irlanda Márquez la transcripción del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Advis, J.P. and Ojeda, S.R. Hyperprolactinemia-Induced precocious puberty in the female rat: Ovarian site of action. *Endocrinology* 103: 924-935, 1978.
2. Advis, J.P.; Andrews, W.W. and Ojeda, S.R. Changes in ovarian steroidal and prostaglandin E responsiveness to gonadotropins during the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 104: 653-658, 1979.
3. Andrews, W.W. and Ojeda, S.R. Control of luteinizing hormone release in prepubertal rats: Evidence for an enhanced ability of the hypothalamus to release luteinizing hormone-releasing hormone as the pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone declines. *J. Endocrinol.* 78: 281-282, 1978.
4. Andrews, W.W., Advis, J.P. and Ojeda, S.R. Progesterone (P) restores prepubertal effectiveness of estrogen negative feedback of gonadotropin release in adult female rats. *Federation Proc.* 38: 985 (abst.), 1979.
5. Baker, F.D. and Kragt, C.L. Maturation of the hypothalamic-pituitary gonadal negative feedback system. *Endocrinology* 85: 522-527, 1969.
6. Baxter, J.D. and Funder, J.W. Hormone receptors. *New Engl. J. Med.* 301: 1149-1161, 1979.
7. Bex, F.J. and Corbin, A. Mechanism of the postcoital contraceptive effect of luteinizing hormone-releasing hormone: Ovarian luteinizing hormone receptor interactions. *Endocrinology* 105: 139-145, 1979.
8. Bhalla, V.K., Trowbridge, C. G., Chen, C.J., Lindeman, J.C. and Rojas, F.J. Gonadal receptors. II. Effect of time and reaction volume upon the binding of hGG and hLH to particulate receptor. *Biochim. Biophys. Acta* 584: 436-453, 1979.
9. Boyar, R.M. Control of the onset of puberty. *Ann. Rev. Med.* 29: 509-520, 1978.
10. Caligaris, L., Astrada, J.J. and Talesnik, S. Influence of age on the release of luteinizing hormone induced by oestrogen and progesterone in immature rats. *J. Endocrinol.* 55: 97-103, 1972.
11. Caligaris, L., Astrada, J.J. and Talesnik, S. Development of the mechanisms involved in the facilitatory and inhibitory effects of ovarian steroids on the release of follicle-stimulating hormone in the immature rat. *J. Endocrinol.* 58: 547-554, 1973.
12. Catt, K.J. and Dufau, M.L. Gonadotropin receptors and regulation of interstitial cell function in the testis. In *Receptors and Hormone Action*, Vol. III, Ed. By L. Birnbaumer and B.W. O'Malley. Academic Press 1978, p. 291-339.
13. Chen, C.L. and Meites, J. Effects of estrogen and progesterone on serum and pituitary prolactin levels in ovariectomized rats. *Endocrinology* 86: 503-505, 1970.
14. Cidlowski, J.A. and Muldoon, T.G. The dynamics of intracellular estrogen receptor regulation as influenced by 17 β -estradiol. *Biol. Reprod.* 18: 234-246, 1978.
15. Clark, J.H. and Peck, J. Jr. Steroid hormone receptors: basic principles and measurement. In *Receptors and Hormone Action*. Vol. I. Ed. By B.W. O'Malley and L. Birnbaumer. Academic Press, N.Y.:1977, p. 383-410.
16. Cuatrecasas, P. Membrane receptors. *Ann. Rev. Biochem.* 43: 169-214, 1974.
17. Debeljuk, L., Arimura, A. and Shally, A.V. Pituitary responsiveness to LH-releasing hormone in intact female rats of different ages. *Endocrinology* 90: 1499-1502, 1972.
18. Dohler, K.D. and Wuttke, W. Changes with age levels of serum gonadotropins, prolactin and gonadal steroids in prepubertal male and female rats. *Endocrinology*: 97: 808-907, 1975.

19. Donovan, B.T. and van der Werff ten Bosh, J.J. The hypothalamus and sexual maturation in the rat. *J. Physiol.* 147: 78-92, 1959.
20. Dufau, M.L., Cigorraga, S.B., Bankal, A.J., Bator, J.M., Sorrell, S.H., Neubaner, J.F. and Catt, K.J. Steroid biosynthetic lesions in gonadotropin-desensitized Leydig cells. *J. Steroid Biochem.* 11: 193-199, 1979.
21. Eldridge, J.C., Mc Pherson III, J.C. and Mahesh, V.B. Maturation of the negative feedback control of gonadotropin secretion in the female rat. *Endocrinology* 94: 1536-1540, 1974.
22. Forest, M.G. Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49: 132-137, 1979.
23. Germain, B.J., Campbell, P.S. and Anderson, J.N. Role of the serum estrogen-binding protein in the control of tissue estradiol levels during postnatal development of the female rat. *Endocrinology* 103: 1401-1410, 1978.
24. Glass, A.R., Harrison, R. and Swerdloff, R.S. Effects of undernutrition and amino acid deficiency on the timing of puberty in rats. *Pediat. Res.* 10: 951-955, 1976.
25. Glass, A.R. and Swerdloff, R.S. Serum gonadotropins in rats fed a low-valine diet. *Endocrinology* 101: 702-707, 1977.
26. Glitzer, M.S. and Steelman, S.L. The effect of the implantation of *Spirometra mansonoides* Spargana in the growing rat. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* 138: 610-613, 1971.
27. Holt, J.A., Richards, J.S., Midgley, A.R. and Reichert, L.E. Effects of prolactin on LH receptor in rat luteal cells. *Endocrinology* 98: 1005-1013, 1976.
28. Hsueh, A.J.W., Erickson, G.F. and Lu, K.H. Changes in uterine estrogen receptors and morphology in aging female rats. *Biol. Reprod.* 21: 793-800, 1979.
29. Kato, J., Atsumi, Y. and Inaba, M. Estradiol receptors in female rat hypothalamus in the developmental stages and during pubescence. *Endocrinology* 94: 309-317, 1974.
30. Kennedy, G.C. and Mitra, J. Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J. Physiol.* 166: 408-418, 1963.
31. Ketelslegers, J.M., Ketzel, W.D., Shering, R.J. and Catt, K.J. Developmental changes in testicular gonadotropin receptors, plasma gonadotropins and plasma testosterone in the rat. *Endocrinology* 103: 212-222, 1978.
32. Knudsen, J.F., Costoff, A. and Mahesh, V.B. Correlation of serum gonadotropins, ovarian and uterine histology in immature and prepubertal rats. *Anat. Rec.* 180: 497-508, 1974.
33. Knudsen, J.F. and Mahesh, V.B. Initiation of precocious sexual maturation in the immature rat treated with dehydroepiandrosterone. *Endocrinology*, 97: 458-467, 1975.
34. Kraulis, I., Traikov, H., Sharpe, M., Ruf, K.B. and Naftolin, F. Steroid induction of gonadotropin surges in the immature rat. I. Priming effects of androgens. *Endocrinology* 103: 1822-1828, 1978.
35. Korach, K.S. and Muldoon, T.G. Comparison of specific 17 β -estradiol-receptor interactions in the anterior pituitary of male and female rats. *Endocrinology* 92: 322-326, 1973.
36. Korach, K.S. and Muldoon, T.G. Studies on the nature of the hypothalamic estradiol concentrating mechanism in the male and female rat. *Endocrinology* 94: 785-793, 1974.
37. Levasseur, M.C. Thoughts on puberty initiation of the gonadotropic function. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.* 17(3A): 345-361, 1977.
38. Mahesh, V.B., Muldoon, T.G., Eldridge, J.C. and Korach, K.S. The role of steroid hormones in the regulation of gonadotropin secretion. *J. Steroid Biochem.* 6: 1025-1036, 1975.
39. McCann, S.M., Ojeda, S. and Negro Vilar, A. Sex steroid pituitary and hypothalamic hormones during puberty in experimental animals. In *Control of the Onset of Puberty*. Ed. by M. Grumbach; G. Grave and F. Mayer. John Wiley Sons Inc. New York, 1974, p. 1-31.
40. McCarty, K.S., Jr. and McCarty K.S.Sr., Steroid hormone receptors in the regulation of differentiation. *Am. J. Pathol.* 86: 705-744, 1977.
41. Meijs-Roelofs, H.M.A., Vilenbroek, J.T.J., Degreff, W.J., Dejong, F. and Kramer, P. Gonadotropin and steroid levels around the time of first ovulation in the rat. *J. Endocrinol.* 67: 275-282, 1975.
42. Odell, W.D., Swerdloff, R.S., Jacobs, H.S. and Hescoc, M.A. FSH induction of sensitivity to LH: One cause of sexual maturation in the male rat. *Endocrinology* 92: 160-165, 1973.
43. Odell, W.D., Swerdloff, R.S., Bain, J., Wollesen, F. and Grover, P.K. The effect of sexual maturation on testicular response to LH stimulation of testosterone secretion in the intact rat. *Endocrinology* 95: 1380-1384, 1974.
44. Odell, W.D. and Swerdloff, R.S. Etiologies of sexual maturation: A model system based on the sexually maturing rat. *Recent Prog. Horm. Res.* 32: 245-288, 1976.
45. Ojeda, S.R., Kalra, P.S. and McCann, S.M. Further studies on the maturation of the estrogen negative feedback on gonadotropin release in the female rat. *Neuroendocrinology* 18: 242-255, 1975.
46. Ojeda, S.R., Wheaton, J.E., Jameson, H.E. and McCann, S.M. The onset of puberty in the female rat: changes in plasma prolactin, gonadotropins, luteinizing hormone-releasing-hormone (LH-RH), and hypothalamic LH-RH content. *Endocrinology* 98: 630-637, 1976.
47. Ojeda, S.R., Jameson, H.E. and McCann, S.M. Development changes in pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in the female rat: Ovarian-adrenal influence during the infantile period. *Endocrinology* 100: 440-451, 1977.
48. Ojeda, S.R. and Jameson, H.E. Developmental patterns of plasma and pituitary growth hormone (GH) in the female rat. *Endocrinology* 100: 881-889, 1977.
49. Ojeda, S.R., Advis, J.P. and Andrews, W.W. Neuroendocrine control of the onset of puberty in the rat. *Federation Proc.* 39: 2365-2371, 1980.
50. Parker, C.R., Costoff, A., Muldoon, T.G. and Mahesh, V.B. Actions of pregnant mare serum gonadotropin in the immature female rat: correlative changes in blood steroids, gonadotropins, and cytoplasmic estradiol receptors of the anterior pituitary and hypothalamus. *Endocrinology* 98: 129-138, 1976.
51. Parker, C.R. and Mahesh, V.B. Hormonal events surrounding the natural onset of puberty in female rats. *Biol. Reprod.* 14: 347-353, 1976.
52. Parker, C.R. and Mahesh, V.B. Dehydroepiandrosterone (DHA) induced precocious ovulation: correlative changes in blood steroids, gonadotropins and cytosol estradiol receptors of anterior pituitary gland and hypothalamus. *J. Steroid. Biochem.* 8: 173-177, 1977.
53. Peluso, J.J., Stegn, R.W. and Hafez, E.S.E. Development of gonadotropin-binding sites in the immature rat ovary. *J. Reprod. Fertil.* 47: 55-59, 1976.
54. Poindexter, A.N., Buttram, V.C., Besch, P.K. and Smith, R.G. Prolactin receptors in the ovary. *Fertil. Steril.* 31: 273-277, 1979.
55. Ramaley, J.A. and Phares, C.K. Delay of puberty onset in females due to suppression of growth hormone. *Endocrinology* 106: 1989-1993, 1980.
56. Ramirez, V.D. and McCann, S.M. Comparison of the regulation of LH secretion in immature and adult rats. *Endocrinology* 72: 452-464, 1963.
57. Ramirez, V.D. and McCann, S.M. Inhibitory effect of testosterone on luteinizing hormone secretion in immature and adult rats. *Endocrinology* 76: 412-417, 1965.
58. Ramirez, V.D. and Sawyer, C.H. Advancement of puberty in the female rat by estrogen. *Endocrinology* 76: 1158-1168, 1965.
59. Rao, M.C., Richards, J.S., Midgley, R. Jr., and Reichert, L.E. Jr. Regulation of gonadotropin receptors by luteinizing hormone in granulosa cells. *Endocrinology* 101: 512-523, 1977.
60. Richards, J.S., Ireland, J., Rao, M.C., Bernath, G.A., Midgley, A.R., Jr. and Reichert, L.E., Jr. Ovarian follicular development in the rat: hormone receptor regulation by estradiol follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *Endocrinology* 99: 1562-1570, 1976.
61. Rippel, R.H. and Johnson, E.S. Inhibition of hCG induced ovarian and uterine weight augmentation in the immature rat by analogs of GnRH (39413). *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* 152: 432-436, 1976.
62. Rojas, F.J. and Bhalla, V.K. Studies on gonadotropin binding to testicular receptors. Meeting of the Society of Experimental Biology and Medicine. Abstract. 17: p. 13, 1976.
63. Rojas, F.J., Lindeman, J.G., Chen, C.J.H. and Bhalla, V.K. A new proposal to advance a concept of receptor dissociation in the mechanism of gonadotropin binding to testicular receptors. Meeting of the Endocrine Society. p. 284, 1977.
64. Rojas, F.J. and Bhalla, V.K. A modified radioimmunoassay for cAMP and the relationship between gonadotropin binding and cAMP production in rat testis. *Biol. Reprod.* 20: 1085-1092, 1979.
65. Ronnekleiv, O.K., Ojeda, S.R. and McCann, S.M. Undernutrition, puberty and development of estrogen positive feedback in the female rat. *Biol. Reprod.* 19: 414-424, 1978.
66. Roth, G.S. Hormone action during aging: alterations and mechanism. *Mech. Ageing Dev.* 9: 497-514, 1979.
67. Sen, K.K., Azhar, S. and Menon, K.M.J. Receptor mediated gonadotropin action in the ovary. *J. Biol. Chem.* 254: 5664-5671, 1979.
68. Shigeo, A.C., Toran-Allerand, D., Ferin, M. and Vandeviele, R.L. Immunoreactive gonadotropin releasing hormone (Gn-RH) during maturation in the rat: ontogeny of regional hypothalamic differences. *Endocrinology* 97: 693-697, 1975.
69. Vilchez-Martinez, J.A., Arimura, A., Debeljuck, L. and Shally, A.V. Biphasic effect of estradiol benzoate on the pituitary responsiveness to LH-RH. *Endocrinology* 94: 1300-1303, 1974.
70. Voogt, J.L., Clemens, J.A. and Collins, W.D. Effect of subcutaneous injections of implants of prolactin into the median eminence on onset of puberty and gonadotropin release in immature female rats. *Federation Proc.* 28: 437-441, 1969.
71. Watanabe, S. and McCann, S.M. Alterations in pituitary follicle-stimulating hormone and hypothalamic FSH-releasing factor during puberty. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* 132: 195-201, 1969.
72. Wuttke, W., Dohler, K.D. and Gelato, M. Oestrogens and prolactin as possible regulators of puberty. *J. Endocrinol.* 68: 391-396, 1975.
73. Wuttke, W., Honma, K., Lamberts, R. and Hong, G. The role of monoamines in female puberty. *Federation Proc.* 39: 2378-2383, 1980.
74. Ying, S., Fang, V.S. and Greep, R.O. Estradiol benzoate (EB) induced changes in serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in immature female rats. *Fert. Steril.* 22: 799-801, 1971.