

Role of interferon-tau in the maternal recognition of pregnancy[ⓧ]

Atuação do Interferon-tau no reconhecimento materno da gestação

Papel del interferón tau en el reconocimiento materno de la gestación

Flavia Caroline Destro^{1*}, MV MSc; Julián Camilo Ochoa¹, MV; Eduardo Trevisol¹, MV MSc; João Carlos Ferreira¹, MV, MSc, PhD.

* Autor para correspondencia: Flavia Caroline Destro. FMVZ/UNESP, Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária; Distrito de Rubião Jr., s/n. CEP 18618-970 krol.destro@gmail.com

¹*Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”. Botucatu, São Paulo, Brasil.

(Recibido: 27 de agosto, 2014; aceptado: 24 de octubre, 2014)

Abstract

Maternal recognition of pregnancy is a process by which the conceptus signals its presence to the mother in order to prolong the life of the corpus luteum (CL) thus maintaining the pregnancy. This process occurs between days 15 and 19 after fertilization and is the most important biological challenge for obtaining satisfactory reproductive indices in bovine. Interferon-tau (IFN- τ) glycoprotein -secreted in the uterus by the conceptus- has a paracrine action inhibiting the expression of estrogen receptors (ESR1) and oxytocin (OXTR) in the endometrium, thus preventing the release of luteolytic pulses of prostaglandin F2 alpha (PGF2 α), hormone responsible for the onset of luteolysis. IFN- τ also increases the expression of several interferon-stimulated genes (ISGs) in the uterus, CL, and blood cells. Direct endocrine action of IFN- τ on extrauterine tissues stimulates ISGs expression, which in the corpus luteum seems to be involved with luteal resistance to luteolytic action of PGF2 α . This review discusses recent findings on the luteolysis mechanism in the bovine and endocrine and paracrine mechanisms such as IFN- τ during the maternal recognition of pregnancy.

Key words

Corpus luteum endocrine action, luteolysis, paracrine action.

[ⓧ]Para citar este artículo: Destro FC, Ochoa JC, Trevisol E, Pinheiro Ferreira JC. Atuação do Interferon-tau no reconhecimento materno da gestação. Rev CES Med Zootec. 2014; Vol 9(2): 338-347.

Resumo

O reconhecimento materno da gestação é o processo pelo qual o concepto sinaliza sua presença à unidade materna, prolongando a vida do corpo lúteo (CL), determinando a manutenção da gestação. Esse processo que ocorre entre os dias 15 e 19 pós-fertilização, representa o desafio biológico mais importante para a obtenção de índices reprodutivos satisfatórios em bovinos. Nesta espécie, uma glicoproteína denominada Interferon-tau (IFN- τ), secretada pelo concepto no ambiente uterino, age de forma parácrina inibindo a expressão dos receptores de estrógenos (ESR1) e de ocitocina (OXTR) no endométrio, evitando a liberação de pulsos luteolíticos de prostaglandina F2 alfa (PGF2 α), hormônio responsável pelo início da luteólise. O IFN- τ também aumenta a expressão de vários genes estimulados por interferons (ISGs) no útero, CL e em células sanguíneas. A ação endócrina direta do IFN- τ em tecidos extrauterinos estimula a expressão de ISGs, que no CL, parecem estar envolvidos com a resistência luteal à ação luteolítica da PGF2 α . Portanto, esta revisão tem como objetivo discutir os achados recentes sobre o mecanismo de luteólise na espécie bovina, e a atuação parácrina e principalmente endócrina do IFN- τ , durante o período de reconhecimento materno da gestação.

Palavras-chave

Ação endócrina, ação parácrina, corpo lúteo, luteólise.

Resumen

El reconocimiento materno de la gestación es un proceso mediante el cual el concepto señala su presencia a la madre, prolongando la vida del cuerpo lúteo (CL), determinando el mantenimiento de la gestación. Este proceso que ocurre entre los días 15 y 19 después de la fertilización, representa el desafío biológico más importante para la obtención de índices reproductivos satisfactorios en bovinos. En esta especie, una glicoproteína denominada Interferon-tau (IFN- τ), es secretada por el concepto en el ambiente uterino, actúa de forma parácrina inhibiendo la expresión de los receptores de estrógenos (ESR1) y de oxitocina (OXTR) en el endometrio evitando la liberación de pulsos luteolíticos de prostaglandina F2 alfa (PGF2 α), hormona responsable por el inicio de la luteólisis. El IFN- τ también aumenta la expresión de varios genes estimulados por interferon (ISGs) en el útero, CL y en las células sanguíneas. La acción endocrina directa del IFN- τ en tejidos extrauterinos estimula la expresión de ISGs, que en el cuerpo lúteo parece estar involucrados con la resistencia luteal a la acción luteolítica de la PGF2 α . Por lo tanto esta revisión tiene como objetivo discutir los hallazgos recientes sobre el mecanismo de luteólisis en la especie bovina, así como el mecanismo paracrino y principalmente endocrino del IFN- τ durante el período de reconocimiento materno de la gestación.

Palavras chave

Acción endocrina, acción paracrina, cuerpo lúteo, luteólisis.

Introdução

Entre as principais causas de perdas gestacionais em bovinos encontra-se a morte embrionária precoce, que ocorrem antes dos dias 15-17 da gestação, em um período crítico para o reconhecimento materno da gestação e manutenção do corpo lúteo (CL)⁴⁷. O reconhecimento da gestação é um processo pelo qual o concepto sinaliza sua presença para a unidade materna. Em ruminantes, este fenômeno acontece conjuntamente com o alongamento do embrião, que está positivamente associado com a sua máxima produção de IFN- τ ¹.

O IFN- τ é classificado como interferon do tipo I e sua principal função é evitar o retorno à ciclicidade pelo bloqueio da luteólise e preservação do funcionamento do CL⁴³. O desenvolvimento comprometido do embrião e o subdesenvolvimento da trofotoderma, por resultarem em produção deficitária de IFN- τ , provocam luteólise prematura, inviabilizando a gestação^{1,47}.

Um modelo proposto da ação lúteo protetora do IFN- τ é a de atuar de forma parácrina no útero, inibindo a expressão de receptores de estradiol (ESR1) e de ocitocina (OXTR) no endométrio, evitando a liberação dos pulsos luteolíticos de PGF2 α ⁵⁰. Contudo nos últimos anos, também têm se estudado as ações endócrinas do IFN- τ , tais como a expressão dos genes estimulados por interferon (ISGs) em tecidos extrauterinos, como o CL, e a modulação desencadeada por esses genes nos mecanismos de proteção luteal à PGF2 α durante o reconhecimento materno em ruminantes^{2,20,54}.

Diante da evidente importância econômica global da bovinocultura e das perdas financeiras acarretadas pelas falhas reprodutivas durante o período crítico do reconhecimento materno da gestação, há a necessidade cada vez maior de se conhecer a fisiologia parácrina e endócrina nesta fase, a fim de se gerar estratégias que maximizem o potencial luteoprotetor do IFN- τ , evitando-se uma possível luteólise. Portanto, esta revisão tem como objetivo discutir os achados recentes sobre o mecanismo de luteólise na espécie bovina e a atuação parácrina e, principalmente, endócrina do IFN- τ durante o período de reconhecimento materno da gestação.

Mecanismo de liberação da PGF2 α e luteólise

Após a ovulação do folículo dominante, há a formação de uma glândula endócrina temporária, o corpo lúteo (CL), que tem como principal função a secreção de progesterona (P4), hormônio indispensável à regulação da ciclicidade ovariana e ao estabelecimento e manutenção da gestação nos mamíferos^{11,35,40}.

Na ausência do embrião, o CL regride, sendo esse fenômeno parte de um evento necessário para o começo de um novo ciclo estral. A regressão espontânea do CL em bovinos é resultado da liberação pulsátil de PGF2 α pelo endométrio entre dia 16 e 19 do ciclo estral^{17,19}. Ainda que a PGF2 α seja amplamente utilizada como ferramenta farmacológica para dar início a regressão luteal e sincronização do estro, o mecanismo pelo qual a PGF2 α causa a luteólise ainda não foi totalmente elucidado^{7,32,37}.

Dentro do contexto dos mecanismos que determinam a duração do ciclo estral é conhecido que as concentrações de 17 β -estradiol (E2) e de P4 têm um papel importante nos mecanismos que regulam a luteólise. Ensaios prévios têm demonstrado que a exposição do endométrio ao E2 na segunda metade do diestro desempenha um papel crítico no mecanismo da luteólise. Nesses modelos experimentais as concentrações crescentes de P4 têm uma ação inibitória sobre a expressão de ESR1 no endométrio na fase lútea média^{34,52}. Por outro lado a P4 tem um efeito inibitório na expressão do gene do OXTR na vaca durante a fase inicial e média do ciclo²⁶. No final da fase luteal, a P4 causa inibição de seus próprios receptores, permitindo um retorno da ação central e periférica do E2, respectivamente, no hipotálamo e no útero³⁵, levando a um aumento na expressão de ESR1⁵⁰, permitindo que o E2 determine o incremento da expressão de OXTR no endométrio^{8,24,25}. Com a ligação da ocitocina (OXT) ao seu receptor, há a estimulação da síntese e secreção de PGF2 α , responsável pelo início da luteólise⁵³ (Figura 1).

O mecanismo descrito anteriormente tem sido testado em condições *in vivo* e *in vitro* a fim de avaliar a importância individual desses hormônios na luteólise. Em um estudo

in vivo utilizando aspiração folicular, concluiu-se que as concentrações circulantes de estradiol parecem não ser um fator determinante para o desencadeamento da luteólise³. Nesse estudo foi demonstrado que o E2 de origem folicular regula a secreção de PGF2 α do útero apenas até certo estágio da fase luteal. Portanto, o E2 parece ser um agente permissivo, mas não absoluto para o início da luteólise em vacas³. Por outro lado, em

cultivos primários de células epiteliais do endométrio bovino foi demonstrado que a OXT induz o acúmulo de PGF2 α ⁶. Também foi observado que a OXT estimula a expressão gênica de ciclooxigenase 2 (COX 2) e, conseqüentemente, a secreção de PGF2 α ⁵. Os mecanismos endócrinos e parácrinos que regulam a expressão de OXTR nas células epiteliais do endométrio ainda não são bem compreendidos¹⁵.

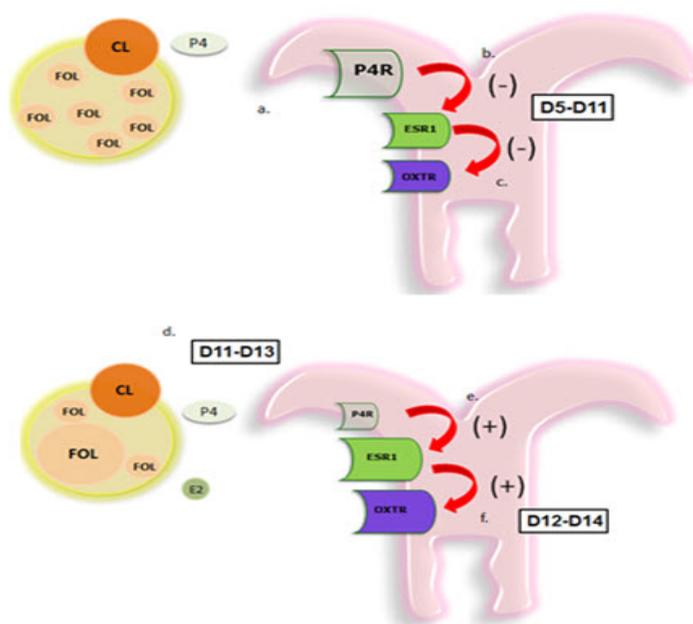


Figura 1. Mecanismo de ação da luteólise em bovinos. (a) A progesterona (P4) é liberada pelo corpo lúteo (CL) e age, através de seus receptores (P4R) endometriais, (b) bloqueando (-) a expressão de receptores de estradiol (ESR1) e, conseqüentemente, (c) bloqueado (-) também a formação dos receptores de ocitocina (OXTR) entre os dias 5-11 (D5-D11) do ciclo estral em vacas. (d) A partir de D11-13, a liberação contínua de P4 causa diminuição numérica dos seus próprios receptores, (e) permitindo o aumento da expressão dos ESR1s a partir do D12 (f) e dos OXTRs a partir do D14.

O principal metabolito da PGF2 α , 13,14-dihydro-15-keto-PGF (PGFM)²⁸, tem sido utilizado como um indicador da liberação de PGF2 α na circulação sistêmica²⁹ e a sua dosagem permitiu o descobrimento de que para desencadear a luteólise, a secreção endometrial da PGF2 α ocorre na forma pulsos sequenciais^{12,18,15}.

Ainda que exista variabilidade individual na amplitude e na frequência desse pulsos, já é conhecido que a luteólise em ruminantes é desencadeada quando são liberados 4 a 8 pulsos sequenciais com intervalos de 6 a 14 horas entre eles^{30,49}. A PGF2 α produzida no endométrio é transportada ao ovário através de um mecanismo de contracorrente existente entre a veia uterina e a artéria ovariana¹⁶.

Adicionalmente, em várias espécies, já foi descrita a produção de prostaglandinas pelo CL^{11,35,40} sugerindo a existência de um sistema intraluteal de síntese, ação e metabolização de prostaglandina E2 e PGF2 α , indicando que as prostaglandinas de origem luteal também contribuem para a regulação da manutenção ou lise do CL^{4,22}.

Estudos realizados com CL bovino demonstraram a presença de receptores de PGF2 α (PGR), em pequena quantidade em células endoteliais e células luteais pequenas, ao contrário das células luteais grandes, nas quais esses receptores são abundantes¹⁴. A *downregulation* desses receptores no CL parece não ser o mecanismo pelo qual este se torna resistente à ação

luteolítica da PGF2 α durante o reconhecimento materno, uma vez que tem sido demonstrado que a expressão do mRNA do receptor de PGF2 α aumenta progressivamente desde a fase inicial até a fase tardia do ciclo estral e que mantém-se constante no CL no início da gestação ⁴⁶.

A avaliação transcriptômica do CL bovino após desafio com PGF2 α nos dias 11 ou 04 do ciclo estral, quando ele é, respectivamente, responsivo ou não a ação luteolítica da PGF2 α sugere que a melhor resposta luteolítica observada no CL de 11 dias está relacionada em parte com a maior infiltração de células imunes mononucleares nesta fase, devido a uma resposta mais duradoura na síntese de moléculas responsáveis pela quimiotaxia, adesão e diapedese dessas células ³⁷. Esses resultados, associados com outras descobertas anteriores ⁴² demonstram de modo cada vez mais convincente que as células imunes e suas moléculas de sinalização (citocinas) são elementos essenciais para o adequado desencadeamento da luteólise.

Relação materno-embriônica antes do reconhecimento materno da gestação

Nos bovinos, apesar de pouco compreendida, existe uma extensa sinalização molecular entre o endométrio e o embrião, sendo o desenvolvimento inicial da gestação completamente dependente dessa interação. Um capítulo especial das relações materno-embriônicas é a regulação do sistema imune materno de modo a não rejeitar o embrião, que expressa antígenos paternos ³⁹.

O ambiente uterino no dia five da gestação, caracterizado pela tolerância imunológica ao embrião, vem sendo objeto de estudos. Achados recentes, baseados na análise proteômica do fluido uterino de receptoras contendo múltiplos embriões de oito dias de idade, sugerem uma *downregulation* da expressão do complexo proteico NF κ B, que está envolvido nas atividades pró-inflamatória e pró-apoptótica. Essa regulação do NF κ B, provavelmente relacionada a presença de moléculas secretadas pelo embrião, como TNF e IL-1 β , contribui para o estabelecimento do privilégio imunológico do embrião ³⁹.

Como no início da gestação o concepto não implantado encontra-se flutuando livremente dentro do lúmen uterino, ele é exclusivamente dependente da nutrição

histotrófica para sua manutenção e crescimento ⁵¹. O estudo da composição protéica do histotrofo aos dias 7 e 13 do ciclo estral, em novilhas identificadas como de alta fertilidade, demonstrou que a concentração proteica aumenta na medida em que o ciclo estral progride. Além disso foram identificadas 29 proteínas como mais abundantes no dia 13 em relação ao dia 7, incluindo 13 que foram expressas exclusivamente no dia 13. A análise funcional das principais proteínas identificadas no fluido intrauterino revelou ainda que elas participam de distintas funções biológicas, incluindo a remodelação do ambiente uterino em preparação à implantação, metabolismo de nutrientes, crescimento embrionários, desenvolvimento e proteção, manutenção da sanidade uterina e modulação imune materna. O conhecimento dessas moléculas apresenta um grande potencial para o descobrimento de biomarcadores que sinalizem a adequação do ambiente intrauterino e da capacidade de sobrevivência do embrião ³⁸.

Reconhecimento materno da gestação

A expressão “*reconhecimento materno da gestação*” foi empregada pela primeira vez por Roger Short ⁴⁸, que a utilizou para definir o processo pelo qual o concepto sinaliza sua presença à unidade materna, prolongando a vida do CL e mantendo a gestação. Esse processo nos ruminantes ocorre devido à secreção embrionária de IFN- τ , que nas fêmeas bovinas é detectado pela primeira vez durante as fases de mórula tardia e blastocisto inicial nos dias 6 a 7 do desenvolvimento do embrião, quando a trofoectoderma já é evidente ²³.

Assim como os demais tipos de IFN tipo I, o IFN- τ se liga às duas subunidades que compõem o seu receptor IFNAR (subunidades IFNR1 e IFNR2), que é expresso em todos os tecidos corporais, incluindo o útero, e tem como principal função nos processos reprodutivos, mediar respostas antivirais e de reconhecimento materno do IFN- τ produzido pelo concepto ⁴⁵.

A expressão gênica e protéica do IFN- τ aumenta drasticamente entre os dias 14 e 19 da gestação, diminuindo posteriormente, em uma fase coincidente com a adesão do embrião ao endométrio ¹². A expressão gênica do IFN- τ pelo embrião ocorre também em sistemas *in vitro*, onde apesar de ser independente do ambiente uterino, é ampliada na presença de tecido endometrial ²⁷. A capacidade

do embrião em se alongar parece estar intimamente relacionada à sua habilidade de produzir IFN- τ , sendo portanto o alongamento fundamental para a manutenção da prenhez nas vacas.⁰⁹ O processo de alongamento do concepto parece ser regulado, entre outros agentes, pelo fator estimulador de colônia-2 (CSF2)³³.

Ações parácrinas do IFN- τ

Uma vez produzido pelo concepto, IFN- τ é secretado no lúmen uterino onde se liga aos seus receptores endometriais, dando início à cascata de sinalização Jak/STAT, que resulta na formação do fator de transcrição ISGF3, que é transportado ao núcleo da célula onde inibe a transcrição gênica do ESR1 e, conseqüentemente, a formação dos OXTRs^{1,13}.

A falta de interação da OXT com seus receptores altera a cascata de síntese e atenua os pulsos secretórios de PGF2 α endometrial, inibindo assim a lise do CL³⁶.

Apesar do mecanismo proposto acima ser o mais difundido, o assunto permanece contraditório na literatura científica. Robinson *et al.*⁴⁴ trabalhando com hibridação *in situ* e imunohistoquímica verificaram que a inibição gerada pelo IFN τ sobre os OXTR, não estava temporalmente relacionada com a inibição dos ESR1s na fêmea bovina. Adicionalmente, Krishnaswamy *et al.*³¹ observaram que a regulação do IFN τ sobre os

OXTR não é indispensável para diminuir a liberação pulsátil de PGF2 α , induzida pela OXT em um cultivo de células do epitélio endometrial bovino. Nesse trabalho, o IFN- τ reduziu em 50% o acúmulo de PGF2 α nas células endometriais em resposta ao estímulo com OXT, sem contudo afetar a produção da COX2. Esses achados sugerem que o IFN τ pode também atuar no acoplamento das sintases terminais da COX2 e não somente na *downregulation* dos OXTR³¹.

Ações endócrina do IFN- τ

Atualmente vem sendo construída uma segunda hipótese para a ação antiluteolítica do IFN- τ , que envolve uma atuação endócrina. Dessa forma, durante o início da gestação, o IFN- τ alcançaria o corpo lúteo por meio da circulação sanguínea onde estimularia a expressão dos genes induzido por interferon (ISGs) contribuindo assim para o aumento da resistência luteal à ação luteolítica da PGF2 α ²¹. Essa hipótese vem sendo comprovada por vários estudos que demonstraram inicialmente a presença do IFN- τ na veia uterina, e desencadearam uma série de investigações sobre suas ações em tecidos extrauterinos, principalmente no CL, e que estariam envolvidas no reconhecimento materno da gestação em ruminantes (Figura 2).

A partir de estudos que envolveram a administração de uma dose única de IFN- τ recombinante (roIFN- τ) na

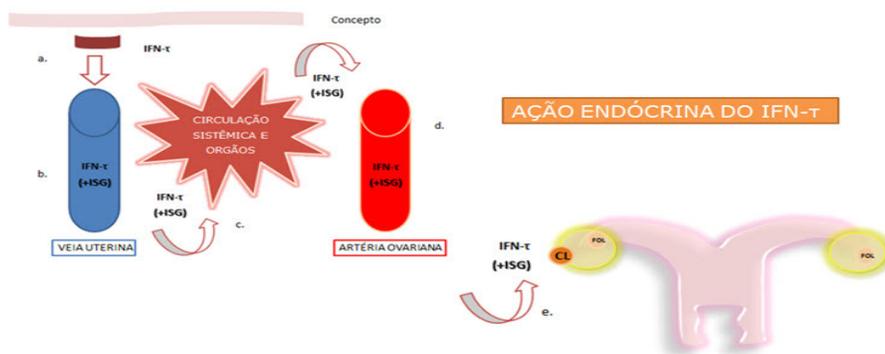


Figura 2. Modelo de ação endócrina do interferon-tau (IFN- τ). (a) O IFN- τ produzido pelo concepto é liberado na veia uterina (b), alcança a circulação sistêmica onde estimula nas células sanguíneas e em outros órgãos extrauterinos a expressão dos genes estimulados pelos IFN (ISG) (c). Um vez na circulação sistêmica o IFN- τ alcança o CL pela artéria ovariana (d) onde também estimula a expressão do ISG, protegendo-o contra a luteólise (e).

artéria ovariana ou a instalação de uma bomba osmótica para infusão contínua de roIFN- τ na veia uterina, observou-se que os dois procedimentos induziram a expressão de ISG no CL. Contudo, a infusão contínua de roIFN- τ na veia uterina resultou em maior expressão de ISG15 luteal quando comparada a injeção única na artéria ovariana¹⁰ e induziu nos animais tratados o prolongamento do intervalo entre estros e a manutenção de elevadas concentrações séricas de progesterona por até para 32 dias.

A infusão de 200 μ g/dia ou 20 μ g/dia de roIFN- τ , respectivamente, nas veias uterina ou jugular por 72 horas a partir do dia dez do ciclo estral aumentou as concentrações de RNAm de ISG15 no CL, protegendo-o contra o desafio exógeno de PGF2 α e impedindo a diminuição dos níveis séricos de P4².

O mecanismo de proteção luteal exercido pelo IFN- τ sobre o CL está relacionado com a estabilização de genes envolvidos com a sobrevivência do CL, como o BCL2-like 1, serine/ threonine kinase (AKT), e X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) e diminuição na concentração do RNAm do receptor de PGF (PTGFR). Como esses genes são *regulado negativamente* durante a luteólise essas alterações, provavelmente são as reponsáveis pela maior resistência luteal que o IFN- τ confere durante a gestação precoce².

Além de estabilizar o CL tornando-o mais resistente a luteólise, o IFN- τ aumenta a atividade antiviral do soro de animais gestantes e do soro dos animais tratados exogenamente^{10,41} fato este que pode significar que o IFN- τ tem também um importante papel na manutenção da sanidade dos animais gestantes, tornando-os mais resistentes às infecções.

Considerações finais

A luteólise é um fenômeno inexorável que acontece na segunda metade o ciclo estral e permite que as fêmeas não fecundadas retornem ao estro e tenham assim uma nova chance de serem inseminadas e se tornarem prenhes. Contudo, uma vez que ocorra a fertilização, uma série de fenômenos desencadeados pelo diálogo molecular entre a mãe e o conceito, bloqueia a luteólise e permite a manutenção da gestação. Um importante agente neste diálogo molecular é o IFN- τ produzido pelo

concepto que, atuando de modo parácrino no ambiente intrauterino, inibe a secreção endometrial pulsátil de PGF2 α e garante a manutenção do CL. Entretanto, fica cada vez mais evidente, a partir de estudos realizados em ovelhas, que as ações do IFN- τ não se restringem a apenas estas.

Uma vez liberado no interior do útero o IFN- τ alcança a circulação sistêmica e, por meio desta, modula o sistema imune e atinge o ovário onde desencadeia uma série de eventos transcricionais de genes intraluteais que modificam a sensibilidade do CL à ação da PGF2 α , tornando-o mais resistente a luteólise.

A perda embrionária precoce acontece quando os mecanismos luteoprotetores, gerados pela presença do embrião, falham e a luteólise se estabelece. O conhecimento profundo dos mecanismo associados à manutenção e às perdas gestacionais nesse período apresenta um grande potencial para o desenvolvimento de técnicas e/ou procedimentos que possam, em algumas situações limítrofes, evitar perdas gestacionais, aumentando assim a eficiência reprodutiva nos animais de produção.

Referências

1. Antoniazzi AQ, Henkes LE, Oliveira JFC, Hansen TR. Função do interferon-tau durante o reconhecimento materno da gestação em ruminantes. *Ciênc. Rural* 2011; 41:176-185.
2. Antoniazzi AQ, Webb BT, Romero JJ, Ashley RL, Smirnova NP, *et al.* Endocrine Delivery of Interferon Tau Protects the Corpus Luteum from Prostaglandin F2 Alpha-Induced Luteolysis in Ewes. *Biol reprod* 2013, 88(6):144, 1–12.
3. Araujo RR, Ginther OJ, Ferreira JC, Palhão MM, Beg MA, *et al.* Role of Follicular Estradiol-17 beta in Timing of Luteolysis in Heifers. *Biol reprod* 2009, 81:426-347.
4. Arosh JA, Banu SK, Chapdelaine P, Madore E, Sirois J, *et al.* Prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling in corpus luteum: a basis for autoregulation of luteal function. *Endocrinology* 2004; 145(5): 2551-2560.

5. Asselin E, Drolet P, Fortier MA. Cellular mechanisms involved during oxytocin-induced prostaglandin F2 production in endometrial epithelial cells *in vitro*: role of cyclooxygenase-2. *Endocrinology* 1997; 138: 4798–4805.
6. Asselin E, Drolet P, Fortier MA. In vitro response to oxytocin and interferon- in bovine endometrial cells from caruncular and inter-caruncular areas. *Biol Reprod* 1998; 59: 241–247.
7. Atli MO, Bender RW, Mehta V, Bastos MR, Luo W, *et al.* Patterns of gene expression in the bovine corpus luteum following repeated intrauterine infusions of low doses of prostaglandin F2alpha. *Biol Reprod* 2012; 86: 130.
8. Beard AP, Lamming GE. Oestradiol concentration and the development of the uterine oxytocin receptor and oxytocin-induced PGF release in ewes. *J Reprod Fertil* 1994; 100: 469-475.
9. Binelli M, Thatcher WW, Mattos R, Baruselli PS. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. *Theriogenology* 2001; 56: 1451–1463.
10. Bott RC, Ashley RL, Henkes LE, Antoniazzi AQ, Bruemmer JE, *et al.* Uterine vein infusion of interferon tau (IFNT) extends luteal life span in ewes. *Biol Reprod.* 2010; 82: 725-735.
11. Davis JS, Rueda BR. The corpus luteum: an ovarian structure with maternal instincts and suicidal tendencies. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* 2002; 7: 1949-1978.
12. Ealy AD, Larson SF, Liu L, Alexenko AP, Winkelman GL, *et al.* Polymorphic forms of expressed bovine interferon-tau genes: relative transcript abundance during early placental development, promoter sequences of genes and biological activity of protein products. *Endocrinology* 2001;142: 2906-15.
13. Fleming JG, Spencer TE, Safe SH, Bazer FW. Estrogen Regulates Transcription of the Ovine Oxytocin Receptor Gene through GC-Rich SP1 Promoter Elements. *Endocrinology* 2006; 147: 899-911.
14. Fukui H, Fujimoto K, Mizuguchi H, Sakamoto K, Horio Y, *et al.* Molecular cloning and expression of a cDNA of the bovine prostaglandin F2 alpha receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 3881-3886.
15. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629–683.
16. Ginther OJ. Internal regulation of physiological processes through venoarterial pathways, a review. *J. Anim. Sci.* 1974;. 39:550-564.
17. Ginther OJ, Knopf L, Kastelic JP. Temporal associations among ovarian events in cattle during estrous cycles with two and three follicular waves. *J Reprod Fertil* 1989; 87: 223–230.
18. Ginther OJ, Araujo RR, Palhao MP, Rodrigues BL, Beg MA. Necessity of sequential pulses of prostaglandin F2alpha for complete physiologic luteolysis in cattle. *Biol Reprod* 2009; 80: 641–648.
19. Ginther OJ, Shrestha HK, Fuenzalida MJ, Shahiduzzaman AKM, Beg MA, 2010: Characteristics of pulses of 13,14-Dihydro-15-Keto-Prostaglandin F2alpha before, during, and after spontaneous luteolysis and temporal intrapulse relationships with progesterone concentrations in cattle. *Biol Reprod* 82, 1049–1056.
20. Green JC, Okamura CS, Poock SE, Lucy MC. Measurement of interferon-tau (IFN- τ) stimulated gene expression in blood leukocytes for pregnancy diagnosis within 18–20 d after insemination in dairy cattle. *Anim Reprod Sci* 2010; 121: 24–33.
21. Hansen TR, Henkes LK, Ashley RL, Bott RC, Antoniazzi AQ, *et al.* Endocrine actions of interferon-tau in ruminants. In: VII Reproduction in domestic ruminants. 2010, Anorage. Anorage: Society of reproduction and fertility; 2010.
22. Hayashi K, Acosta TJ, Berisha B, Kobayashi S, Ohtani M, *et al.* Changes in prostaglandin secretion by the regressing bovine corpus luteum. *Prostag Oth Lipid M* 2003; 70: 339-349.

23. Hernández-Ledezma JJ, Sikes JD, Murphy CN, Watson AJ, Schultz GA, *et al.* Expression of bovine trophoblast interferon in conceptuses derived by in vitro techniques. *Biol Reprod* 1992; 47: 374-80.
24. Hixon JE, Flint APF. Effects of luteolytic dose of oestradiol benzoate on uterine oxytocin receptor concentrations, phosphoinositide turnover and prostaglandin F-2a secretion in sheep. *J Reprod Fertil* 1987; 78: 457-467.
25. Homanics GE, Silvia WJ. Effects of progesterone and estradiol-17P on uterine secretion of prostaglandin F2 α in response to oxytocin in ovariectomized ewes. *Biol Reprod* 1988; 38: 804-811.
26. Ivell R, Fuchs AR, Bathgate R, Tillmann G, Kimura T. Regulation of oxytocin receptor in bovine reproductive tissues and the role of steroids. *Reprod Domest Anim* 2000; 35: 134-141.
27. Kerbler TL, Buhr, MM, Jordan LT, Leslie KE, Walton JS. Relationship between maternal plasma progesterone concentration and interferon-tau synthesis by the conceptus in cattle. *Theriogenology* 1997; 47: 703-714.
28. Kindahl H, Edqvist LE, Bane A, Granstrom E. Blood levels of progesterone and 15-keto-13, 14-dihydroprostaglandin F2 α during the normal oestrous cycle and early pregnancy in heifers. *Acta Endocrinol* 1976; 82:134-149.
29. Kindahl H, Edqvist LE, Granstrom E, Bane A. The release of prostaglandin F2 α as reflected by 15-keto-13, 14-dihydroprostaglandin F2 α in the peripheral circulation during normal luteolysis in heifers. *Prostaglandins* 1976; 11:871-876.
30. Kindahl H, Edqvist LE, Granstrom E, Bane A. Release of prostaglandin- F2 alpha as reflected by 15 - keto-13,14 - dihydroprostaglandin F2alpha in Peripheral - circulation during normal luteolysis in heifers. *Prostaglandins* 1976; 11:871-878.
31. Krishnaswamy N, Danyod G, Chapdelaine P, Fortier MA. Oxytocin receptor down-regulation is not necessary for reducing oxytocin-induced prostaglandin F2 α accumulation by interferon- τ in a bovine endometrial epithelial cell line. *Endocrinology* 2009; 150: 897-905.
32. Lauderdale JW. ASAS centennial paper: contributions in the Journal of Animal Science to the development of protocols for breeding management of cattle through synchronization of estrus and ovulation. *J Anim Sci* 2009; 87: 801-812.
33. Loureiro, B, Block J, Favoreto MG, Carambula S, Pennington KA, Ealy AD, *et al.* Consequences of conceptus exposure to colony-stimulating factor 2 on survival, elongation, interferon-t secretion, and gene expression. *Reproduction* 2011a; 141: 617-624.
34. Martin I, Torres Neto R, Oba E, Buratini Jr. J, Binelli M, *et al.* Immunohistochemical detection of receptors for oestrogen and progesterone in endometrial glands and stoma during the oestrous cycle in Nelore (*Bos Taurus indicus*) cows. *Reprod Domest Anim* 2008; 43(4): 415:421.
35. McCracken JA, Custer E, Lams JC. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiol Rev* 1999; 79: 263-323.
36. Meyer MD, Hansen PJ, Thatcher WW, Drost M, Badinga L, *et al.* Extension of corpus luteum lifespan and reduction of uterine secretion of prostaglandin F2 alpha of cows in response to recombinant interferon-tau. *J Dairy Sci* 1995; 78: 1921-1931.
37. Mondal M, Schilling B, Folger J, Steibel JP, Buchnick H, *et al.* Deciphering the luteal transcriptome: potential mechanisms mediating stage-specific luteolytic response of the corpus luteum to prostaglandin F. *Physiol Genomics* 2011; 43: 447-456.

38. Mullen MP, Elia G, Hilliard M, Parr MH, Diskin MG, *et al.* Proteomic characterization of histotroph during the preimplantation phase of the estrous cycle in cattle. *Journal of proteome research* 2012, 11(5), 3004-3018.
39. Muñoz M, Corrales FJ, Caamaño JN, Díez C, Trigal B, *et al.* Proteome of the Early Embryo–Maternal Dialogue in the Cattle Uterus. *J Proteome Res* 2011; 11: 751-766.
40. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev.* 2000; 80: 1-29.
41. Oliveira JF, Henkes LE, Ashley RL, Purcell SH, Smirnova NP, Rao DN, *et al.* Expression of interferon (IFN)-stimulated genes in extrauterine tissues during early pregnancy in sheep in the consequence of endocrine IFN-tau release from the uterine vein. *Endocrinology* 2008; 149: 1252-1259.
42. Pate JL, Landis Keyes P. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? *Reproduction* 2001;122: 665–676.
43. Roberts RM, Chen Y, Ezashi T, Walker AM. Interferons and the maternal-conceptus dialog in mammals. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 170-177.
44. Robinson RS, Mann GE, Lamming GE, Whates DC. Expression of oxytocin, oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrous cycle and early pregnancy in cows. *Reproduction* 2001; 122: 965-979
45. Rosenfeld CS, Han C, Alexenko AP, Spencer TE, Roberts RM. Expression of Interferon Receptor Subunits, IFNAR1 and IFNAR2, in the Ovine Uterus. *Biol Reprod.* 2002; 67: 847–853.
46. Sakamoto K, Miwa K, Ezashi T, Okuda-Ashitaka E, Okuda D, *et al.* Expression of mRNA encoding the prostaglandin F2a receptor in bovine corpora lutea throughout the oestrous cycle and pregnancy. *J Reprod Fertil* 1995; 103: 99–105.
47. Santos JEP, Thatcher WW, Chebel RC, Cerri RLA, Galvão KN. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. *Anim Reprod Sci* 2004; 82–83: 513–535.
48. Short RV. Implantation and the maternal recognition of pregnancy. In: *Ciba Foundation Symposium on Foetal Autonomy; 1969, London; 1969.* p. 2–26.
49. Silvia WJ, Lewis GS, McCracken JA, Thatcher WW, Wilson L Jr. Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin F2 alpha during luteolysis in ruminants. *Biol Reprod* 1991; 45:655–663.
50. Spencer TE, Bazer FW. Temporal and spatial alterations in uterine estrogen receptor and progesterone receptor gene expression during the estrous cycle and early pregnancy in the ewe. *Biol Reprod* 1995; 53: 1527-1543.
51. Spencer TE, Johnson G A, Bazer F W, Burghardt RC, Palmarini M. Pregnancy recognition and conceptus implantation in domestic ruminants: roles of progesterone, interferons and endogenous retroviruses. *Reprod. Fertil. Dev.* 2006, 19 (1), 65–78.
52. Wathes DC, Hamon M. Localization of oestradiol, P4 and oxytocin receptors in the uterus during the oestrus cycle and early pregnancy of the ewe. *J Endocrinol* 1993; 138: 479–491.
53. Wathes DC, Lamming GE. The oxytocin receptor, luteolysis and the maintenance of pregnancy. *J Reprod Fertil Suppl* 1995; 49: 53-67.
54. Yang L, Wang XL, Wan PC, Zhang LY, Wu Y, *et al.* Up-regulation of expression of interferon-stimulated gene 15 in the bovine corpus luteum during early pregnancy. *J. Dairy Sci* 2010; 93: 1000–1011.