

DISERTACION DEL ACADEMICO CORRESPONDIENTE  
**DR. BRUCE DANIEL MURPHY**  
EFECTOS DE LA HORMONA PROLACTINA SOBRE  
LA REPRODUCCION DE LOS MAMIFEROS

**INTRODUCCION**

La prolactina es una hormona proteica, descrita originalmente como un factor de la hipófisis con efectos sobre el cuerpo lúteo de la rata hipofisectomizada (Astwood, 1941). Fue denominada hormona luteotrófica porque si bien contribuía al mantenimiento del cuerpo lúteo no poseía los efectos de las hormonas Folículo Estimulante (FSH) y Luteinizante (LH).

Actualmente se conoce que la prolactina tiene variados efectos en los vertebrados, y que está involucrada en mecanismos tan diversos como la regulación osmótica en los peces, la inducción del comportamiento materno en los pájaros, y la secreción de leche por la glándula mamaria (Murphy y Rajkumar, 1985).

La prolactina tiene variados efectos sobre la reproducción de los mamíferos. Los mismos varían dependiendo del fenómeno reproductivo como así también del momento del ciclo estral. En algunos casos puede actuar como una hormona inhibitoria, en otros intensifica determinados fenómenos, o puede constituir un requisito absoluto para la función reproductiva.

La secreción de prolactina por la hipófisis puede ser provocada o espontánea. Las señales que provocan su secreción incluyen el amamantamiento (Nelli, 1974), el estrés (Nelli, 1970) y los estrógenos (Neill, 1974). La secreción espontánea sigue diversos ciclos los que varían entre las especies y aún dentro de una misma especie du-

rante diferentes condiciones fisiológicas. La elevación de prolactina en el suero durante la gestación en algunos roedores se produce en forma de ritmos diurnos. En la rata se observa un pico de máxima secreción durante el día (Smith et al. 1976) y en el hamster se observan dos picos por día. En el visón existe un ciclo anual donde las elevaciones de los niveles de prolactina se producen durante cinco meses, correspondientes con el fin del invierno, primavera y principio de verano (Martinet et al. 1982). En esta última especie la prolactina en el suero se eleva cuando se somete a los animales a condiciones de luminosidad que superan las 13 ó 14 horas por día (Murphy et al. 1990).

En el presente trabajo se presenta información concerniente a los efectos estimulatorios e inhibitorios de la prolactina en la reproducción de los mamíferos, con especial enfoque sobre las especies domésticas y algunas referencias a primates y roedores de uso en el laboratorio.

**EFECTOS INHIBITORIOS  
DE LA PROLACTINA SOBRE  
LA REPRODUCCION**

Es bien conocido que un aumento en la secreción de prolactina puede interrumpir determinados eventos reproductivos. En las mujeres, como así también en las hembras de algunos roedores y posiblemente en los rumiantes, la prolactina puede interferir con

la reanudación de los ciclos ováricos luego del parto.

La prolactina ejerce sus efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis y en el ovario. En rumiantes, la reanudación de la secreción episódica de LH es el factor responsable del desarrollo folicular después del parto (Malven, 1984). La frecuencia y magnitud de los episodios de secreción de LH son influidos por la prolactina o por los mecanismos que participan en su secreción (Butler y Smith, 1989). En la mujer durante la lactancia el bloqueo farmacológico de la secreción de prolactina provoca la reanudación de la secreción de LH en pocos días (Klein y Mishell, 1979).

En el ovario, la prolactina inhibe la actividad de las enzimas esteroidogénicas y de esta forma reduce la síntesis de estrógenos (Dorrington y Gore-Langton, 1981). Este fenómeno se produce especialmente a través de la aromataasa que es la enzima que convierte los andrógenos en estrógenos (Tsai-Morris et al. 1983). Recientemente se ha demostrado que la prolactina inhibe la expresión del gen para esta enzima en el ovario (Krasnow et al. 1990).

Una de los efectos demostrados de la prolactina es la inducción de la esterificación de colesterol para su almacenamiento (Behrman et al. 1970). La disponibilidad de colesterol es el factor limitante en la síntesis de esteroides en el ovario (Murphy y Silavin, 1989). Es así que la prolactina puede inducir la síntesis de los ésteres del colesterol y de esta forma disminuir su disponibilidad para la síntesis de progesterona o de los otros esteroides.

### **EFFECTOS ESTIMULATORIOS DE LA PROLACTINA**

Los efectos estimulatorios de la prolactina sobre el cuerpo lúteo son los mejores conocidos y, tal como se mencionó anteriormente, es de donde se originó su nombre de luteotrofina. Ha sido bien demostrado que en la mayoría de las especies de mamíferos es necesaria la presencia de la prolactina para el mantenimiento normal del cuerpo lúteo y la ulterior secreción de progesterona. En la rata, la prolactina es necesaria durante los primeros días de la fase luteal al comienzo de la gestación (Morishige y Rothchild, 1974). En

el hamster, la prolactina debe estar presente durante la primera mitad de la gestación (Harris y Murphy, 1981a) mientras que en los carnívoros como el visón (Murphy et al. 1981) y el hurón (Murphy, 1979; Agu et al. 1986) la prolactina es la hormona pituitaria de mayor importancia en el mantenimiento del cuerpo lúteo. En la cerda (du Mesnil du Buisson y Denamur, 1969) y en la oveja (Denamur et al. 1966) parecería que la prolactina participa en mecanismos involucrados en la sobrevivencia del cuerpo lúteo. Por el contrario, en bovinos no se ha demostrado hasta el momento ninguna función de la prolactina sobre el cuerpo lúteo (Nilswender y Nett, 1988).

### **EFFECTOS CELULARES DE LA PROLACTINA**

El mecanismo de acción celular de la prolactina es completamente desconocido hasta el momento. Se sabe que existen receptores para la prolactina en numerosos tejidos, incluyendo el hígado, los ovarios, la glándula mamaria, etc. (Boutin et al. 1988). La unión de la prolactina a su receptor es suficiente para provocar la correspondiente respuesta celular. Sin embargo, el mecanismo de traducción de esa señal es desconocido (Jolicoeur et al. 1989). En células de la glándula mamaria, donde la prolactina induce la producción de leche, se postuló que esta hormona produciría un segundo mensaje cuyos efectos tendrían lugar a través de la enzima proteína quinasas C (Rillema et al. 1988). Si bien este anuncio despertó la atención de numerosos investigadores aún no existen suficientes pruebas que lo confirmen.

En el cuerpo lúteo de la rata se ha demostrado que la prolactina mantiene la secreción de progesterona inhibiendo su degradación. Es así que la administración de prolactina en esta especie produce una disminución de la producción de  $\alpha$ -dihidroprogesterona, un metabolito de la degradación de la progesterona. Este efecto se limita a esta especie y a muy pocas otras, y no ocurre en el hamster (Harris y Murphy, 1981b) ni en los carnívoros (Murphy et al. resultados no publicados).

En investigaciones *in vitro* realizadas en nuestro laboratorio hemos demostrado que la prolactina tiene un efecto directo, y dependiente de su concentración, sobre la síntesis de progesterona. En las células del cuerpo lúteo del hurón (McKibbin et al. 1984 y el visón (Fig. N° 1) la prolactina

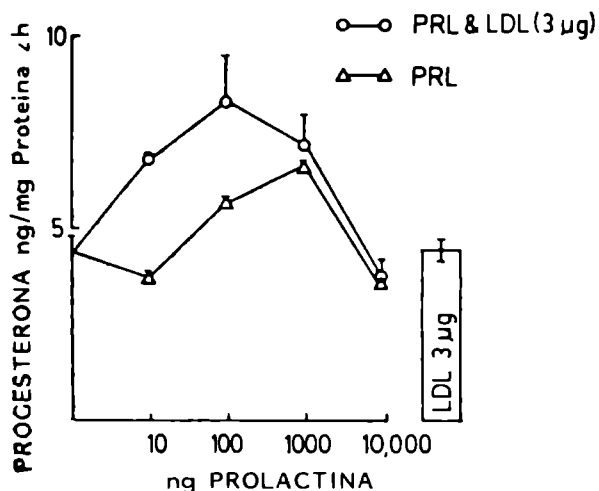


FIGURA 1. Efecto de la prolactina sobre la secreción de progesterona, en células luteales de visón. El tejido luteal fue reunido de animales en el período de post-implantación y dissociado con colegenasa. Las células así obtenidas fueron incubadas con prolactina (0-100 µg) en ausencia o en presencia de lipoproteína de baja densidad (LDL) canina. La producción de progesterona en el medio de incubación fue medida por radioinmunoanálisis.

induce aumento de la producción de progesterona cuando es incubada en presencia de colesterol extracelular, como es la lipoproteína de baja densidad (LDL) extraída del suero. El mismo efecto se demostró en las células granulosas porcinas luteinizadas *in vitro* (Fig. N° 2) (Chedrese et al. 1988).

También se estudiaron los efectos celulares de la prolactina, especialmente aquellos relacionados con el metabolismo de LDL. El proceso de utilización de LDL por las células esteroideogénicas tiene múltiples etapas. Estas incluyen la interacción con su receptor en la membrana celular, la incorporación dentro dentro del citoplasma y finalmente la degradación por las enzimas proteolíticas. Estudios realizados con células luteales (Murphy and Rajkumar, 1985) y células granulosas luteinizadas (Rajkumar et al. 1988) de cerdas demostraron que la prolactina aumenta la fijación de LDL a las membranas. En estos experimen-

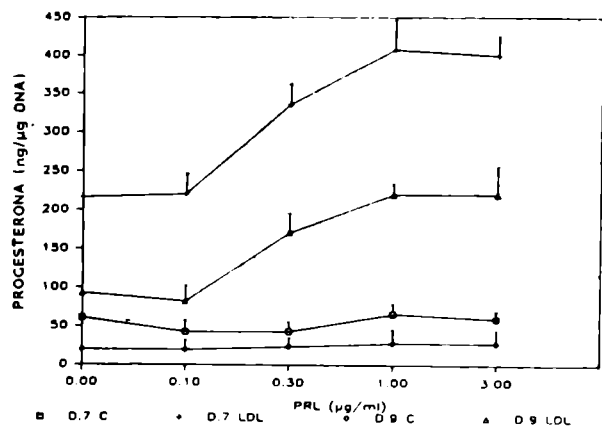


FIGURA 2. Efecto de la prolactina sobre la secreción de progesterona en células granulosas luteinizadas de la cerda. Estas células fueron cultivadas durante períodos de cinco y siete días al cabo de los cuales fueron tratadas con prolactina (0-3 µg/ml), en ausencia (C) o en presencia (C) de lipoproteína de baja densidad (LDL) porcina, durante 48 horas. La acumulación de progesterona en el medio de cultivo en el séptimo (D. 7) y noveno día del experimento fue medida por radioinmunoanálisis. Tomado de Chedrese et al. (1988)

tos se encontró que si bien la prolactina no afecta la incorporación de LDL, aumenta tres veces su tasa de degradación (Fig. N° 3) (Rajkumar et al. 1988).

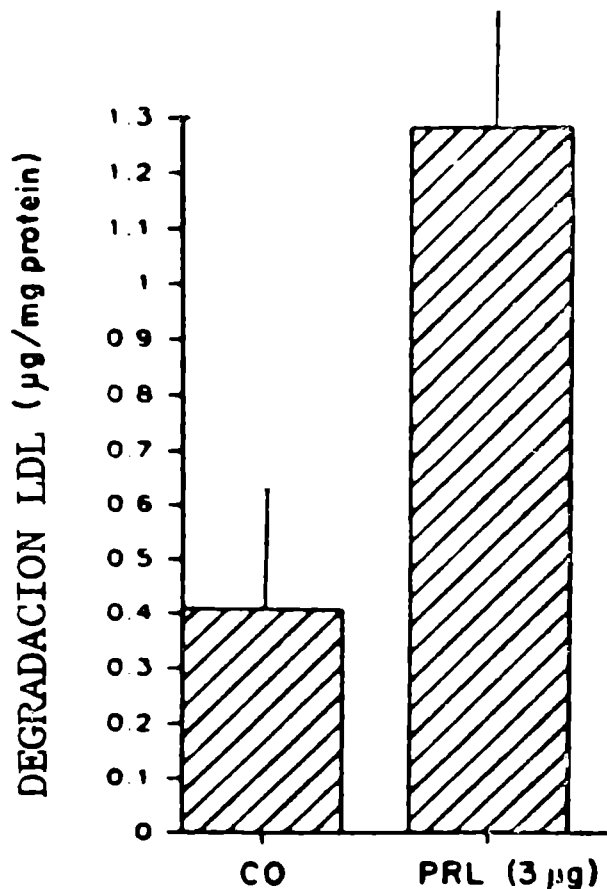


FIGURA 3. Efecto de la prolactina sobre la degradación de la lipoproteína de baja densidad

(LDL) en células granulosas luteinizadas de la cerda. Las células granulosas fueron cultivadas como se describió en la Fig. 2. La prolactina fue administrada en el medio de cultivo en dosis de 0,03 a 3  $\mu\text{g/ml}$  durante 48 horas, al cabo de las cuales se agregó lipoproteína de baja densidad marcada con yodo radiactivo ( $^{125}\text{I}$ -LDL). La degradación de LDL se midió por la cantidad de  $^{125}\text{I}$ , liberado durante 12 horas. Tomado de Rajkumar et al. (1988).

En los experimentos realizados *in vitro* con tejido luteal de hurones, también se demostró que la prolactina afecta la tasa de utilización de LDL (Rajkumar et al. 1987). Células luteales obtenidas de animales a los que previamente se le redujeron los niveles plasmáticos de prolactina por medios farmacológicos, mostraron una profunda reducción en la producción de progesterona y en su capacidad para utilizar LDL como fuente externa de colesterol (Rajkumar et al. 1987). Este fenómeno fue acompañado por cambios en el metabolismo de LDL que incluyeron una disminución en el número de sus receptores en la membrana y en su tasa de degradación. Como conclusión de estos resultados se sugiere que la prolactina participa en el mantenimiento del cuerpo lúteo a través de mecanismos que favorecen el suministro de colesterol extracelular para la síntesis de progesterona.

#### **APLICACIONES PRACTICAS SURGIDAS DE LAS INVESTIGACIONES SOBRE LOS EFECTOS DE LA PROLACTINA EN LA REPRODUCCION**

Permanentemente en la ciencia se ha buscado la aplicación práctica de los resultados obtenidos en la investigación básica. En este caso hemos utilizado herramientas farmacológicas que permiten modificar la secreción de prolactina. El neurotransmisor dopamina y sus agonistas se han utilizado para reducir la secreción de prolactina (Neill, 1974). Una terapia muy común es el uso de bromocriptina, un compuesto semisintético derivado de un alcaloide del cornezuelo de centeno, que es utilizado en la mujer para reducir la secreción de prolactina (Moult et al. 1982) y restablecer los ciclos menstruales después del parto.

#### **INDUCCION DE LA IMPLANTACION DE LOS EMBRIONES EN EL VISON**

El comienzo del desarrollo embrionario en los visones está caracteriza-

do por un período en el cual el embrión interrumpe su desarrollo en la etapa de blastocisto (Hanson, 1947). Esta interrupción se ha denominado de implantación demorada y dura aproximadamente dos semanas. Al cabo del mismo, los blastocitos se fijan a la pared del endometrio dando comienzo a la invasión del útero, el establecimiento de la placenta y la continuación de la gestación. El parto ocurre treinta o cuarenta días después. Se ha sugerido que los embriones son más vulnerables durante el período de implantación demorada y que la mayor proporción de muertes embrionarias ocurren durante ese tiempo. Es así que un método que facilite la inducción precoz de la implantación permitiría reducir la mortalidad embrionaria.

Desde el punto de vista endocrínológico, los estudios realizados por diferentes autores coinciden en indicar que durante la implantación demorada el cuerpo lúteo es pequeño y produce poca progesterona (reseñado por Sundqvist, 1988). Como se mencionó anteriormente la prolactina es la señal que estimula el funcionamiento del cuerpo lúteo de los visones (Murphy et al. 1981). Si a los animales se los somete a un aumento del régimen lumínico se estimula la secreción de prolactina y en consecuencia se induce una activación del cuerpo lúteo, lo que es seguido por la implantación durante los siguientes seis días (Murphy et al. 1990).

La administración parenteral de prolactina, en forma de inyección diaria (Papfke et al. 1980) o infusión, mediante dispositivos subcutáneos de liberación (Murphy et al. 1990) induce la implantación en visones. Obviamente ninguno de estos métodos tiene aplicación práctica debido a que requieren demasiada mano de obra y un mayor manipuleo de los animales por lo que se buscaron alternativas prácticas que posibiliten provocar la secreción de prolactina endógena durante un lapso suficiente para activar el cuerpo lúteo e inducir la implantación.

En el primer trabajo se demostró que la pimozida, un antagonista de la dopamina, inyectado en visones cuatro veces durante seis días produce una inducción precoz de la secreción de progesterona seguida de implanta-

ción embrionaria (Fig. 4) (Murphy, 1983). En ensayos posteriores se demostró que una sola inyección de 0,1

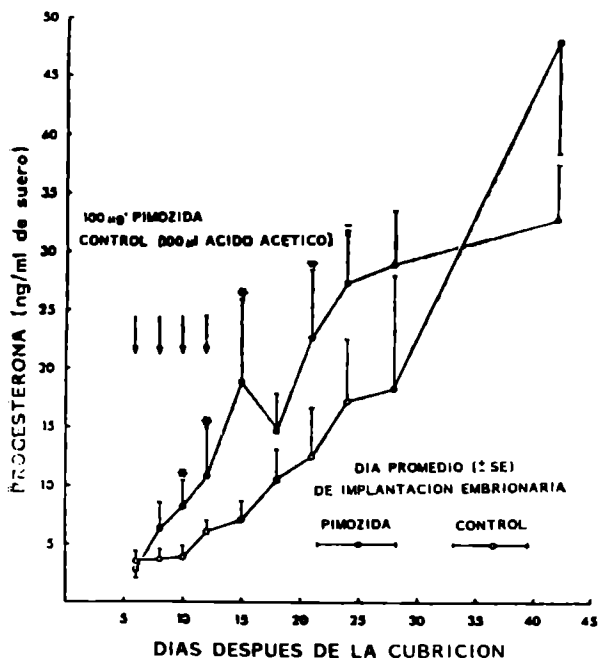


FIGURA 4. Efecto de pimozida sobre los niveles de progesterona en el suero de visones. Estos animales fueron tratados con cuatro inyecciones de 0,1 mg de pimozida o de ácido acético (testigos) después de la cubrición. Los promedios obtenidos, en términos de periodo de implantación, fueron de 25 y 35 días respectivamente. Los símbolos (\*) indican una diferencia significativa ( $< 0,05$ ) entre el grupo control y el tratado. Tomado de Murphy (1983)

mg de pimozida produce una elevación de prolactina durante más de 48 horas (Fig. 5) y que tres inyecciones con la misma dosis son suficientes para inducir implantación precoz (Murphy et al. 1984).

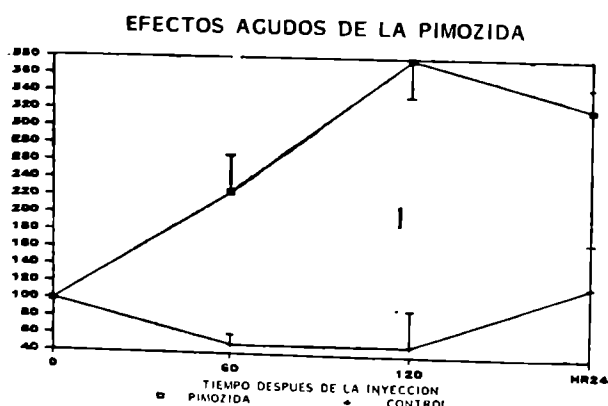


FIGURA 5. Efecto de pimozida sobre los niveles de prolactina en visones hembra. Estos animales fueron tratados con 0,1 mg de pimozida o ácido acético (testigos). Los datos muestran los niveles de prolactina, medida por radiolnmuensayo, durante 24 horas.

La siguiente alternativa estudiada fue la administración oral de pimozida, de forma de poder administrarla con la alimentación. Se observó que animales tratados con pimozida mediante una sonda estomacal mostraron elevación de la concentración de prolactina en suero (Murphy, datos no publicados). Es así que se diseñaron experimentos en los que se administró pimozida, disuelta en ácido acético a la concentración de 3 mg/ml, a la dosis de 0,3 mg/100 g de alimento. Los ensayos se iniciaron el 22 de marzo, fecha en que los animales fueron alimentados con esta mezcla cada dos días, comenzando a la 72 horas después del último apareamiento. Durante los días entre tratamientos los animales recibieron 150 g de alimento sin pimozida. El grupo de testigos fue tratado con la misma cantidad de alimento conteniendo solamente ácido acético. El día del parto fue utilizado como indicación para calcular la fecha de implantación. La figura 6 muestra los resultados de este ensayo. En la

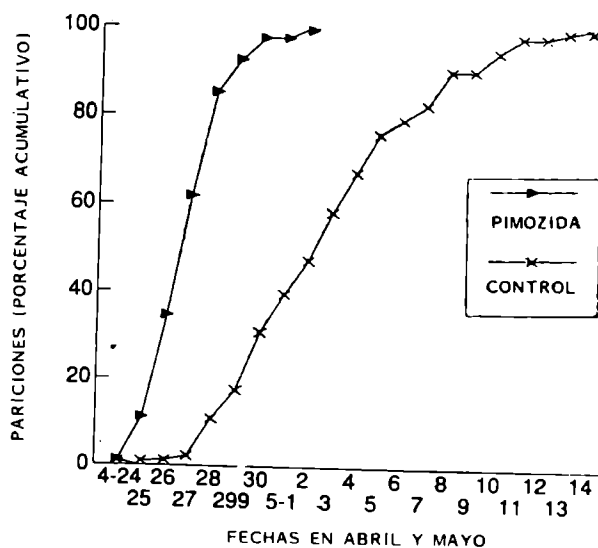


FIGURA 6. Efecto de cuatro dosis de pimozida sobre los porcentajes acumulados de las pariciones en visones. Los animales fueron tratados con cuatro dosis de 0,3 mg de pimozida administradas en el alimento, una cada dos días, durante el periodo de implantación demorada. Los tratamientos comenzaron el 22 de marzo.

misma se observa que los animales del grupo control parieron al cabo de 42,4 días luego de iniciado el tratamiento, mientras que en el grupo tratado con pimozida lo hicieron luego de 36,5 días. El dato más significativo

obtenido de este ensayo es que todas las pariciones de los animales tratados se produjeron en un período de seis días, mientras que el grupo control lo hicieron en un período de 18 días. Similares resultados se obtuvieron con dos dosis de la misma cantidad de pimozida, administradas en el alimento cada dos días.

De estos experimentos se concluyó que la administración de pimozida en los visones reduce el estadio de implantación demorada e induce una sincronización de la implantación. Por el momento no existen suficientes ensayos como para poder demostrar un efecto de este tratamiento sobre el número de crías por hembra. Sin embargo, se considera que en el largo plazo este tratamiento podrá contribuir a mejorar la producción por medio de una reducción de la mortalidad embrionaria.

## RESUMEN

La prolactina es una hormona proteica producida por la hipófisis que induce la secreción láctea por la glándula mamaria. Si bien se sabe que la prolactina ejerce su acción uniéndose a receptores específicos en la membrana celular, el mecanismo por el cual la señal es transmitida al citoplasma y al núcleo es desconocido. La prolactina tiene efectos inhibitorios y estimulatorios en la reproducción de los mamíferos. Entre los primeros se encuentra la inhibición de la síntesis de los estrógenos por el folículo ovárico, y cuando sus niveles se encuentran elevados inhibe la secreción de las gonadotropinas por la hipófisis. Sus efectos estimulatorios incluyen un incremento de la secreción de progesterona en el cuerpo lúteo. En algunos roedores este efecto es mediado por una disminución de la degradación

de progesterona. La prolactina estimula la utilización de lipoproteínas para la síntesis de esteroides en el ovario de los carnívoros y el cerdo. La manipulación farmacológica de los niveles de prolactina permite restablecer la funcionalidad del ovario en algunas especies. De esta forma es posible inducir la implantación de los embriones en el visón, acortando el lapso entre el servicio y el parto. (Fig. N° 7).

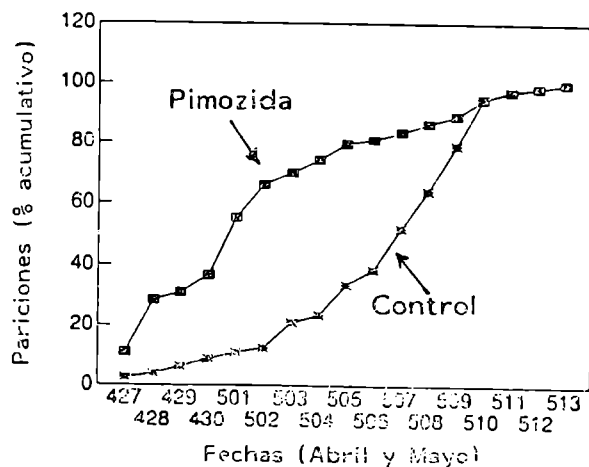


FIGURA 7. Efecto de dos dosis de pimozida sobre los porcentajes acumulados de las pariciones en visones. Los animales fueron tratados con dos dosis de 0,3 mg de pimozida administrada en el alimento, día por medio, durante el período de implantación demorada. Los tratamientos comenzaron el 26 de marzo.

## AGRADECIMIENTO

Los trabajos realizados en el laboratorio del autor fueron financiados por el Natural Science and Engineering Research Council of Canadá, Medical Research Council of Canadá y Canadá Mink Breeders Association. Se agradece la colaboración recibida de los Dres. P. Jorge Chedrese y Augusto V. Juorio en la preparación de este manuscrito.

## B I B L I O G R A F I A

- Agu, G. O.; Rajkumar, K. y Murphy, B. D., 1986: Evidence for dopaminergic regulation of prolactin and a luteotropic complex in the ferret. *Biol. Reprod.* 35:508-515.
- Astwood, E. B., 1941: Regulation of the corpus luteum by hypophyseal luteotrophin. *Endocrinology* 28:309-320.
- Behrman, H. R.; Armstrong D. T., y Greep; R. O., 1970: Prolactin induction of enzymes controlling luteal cholesterol turnover. *Endocrinology* 87:1251-1256.
- Boutin, J.-M.; Jolicoeur, C.; Okamura, H.; Gagnon, J.; Edery, M.; Shirota, M.; Banville, D.; Dusantes-Fourt, I.; Djiane, J., y Kelly, P. A., 1988: Cloning and expression of the rat prolactin receptor, a member of the growth hormone/prolactin receptor gene family. *Cell* 53:69-77.
- Butler, W. R. y Smith, R. D., 1989: Interrelationships between energy balance and post-partum reproductive function in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 72: 767-783.
- Chedrese, P. J.; Rajkumar, K.; Ly, H. y Murphy, B. D., 1988: Dose response of luteinized porcine granulosa cells *in vitro* to prolactin: dependency on pre-exposure to human chorionic gonadotrophin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 66: 1337-1340.
- Denamur, R. J.; Martinet, J., and Short, R. V., 1966: Secretion de la progésterone par les corps jaunes de la brebis après hypophysectomie, section de la tige pituitaire et hystérectomie. *Acta Endocrinol* 52:72-90.
- Dorrington, J. y Gore-Langton, R. E., 1981: Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature* 290:600-602.
- Du Mesnil du Buisson, F. and Denamur, R. 1969.: Mechanismes du control de la fonction luteal chez la truie, la brebis et vache. *Int. Congr. Ser. Excerpta Med.* 184:927-934.
- Hansson, A., 1947: The physiology of reproduction in mink (*Mustela vison* Schreb.) with special reference to delayed implantation. *Acta Zool.* 28:1-136.
- Harris, K. H.; Murphy, B. D. y Grinwich, D. L.: 1981: Characteristics of luteal function in the superovulated; pseudopregnant hamster. *Biol. Reprod.* 25: 699-707.
- Harris, K. H. y Murphy, B. D., 1981a: Prolactin in maintenance of the corpus luteum of early pseudopregnancy in the golden hamster. *J. Endocrinol.* 90:145-150.
- Harris, K. H. y Murphy, B. D., 1981b: Luteolysis in the hamster: abrogation by gonadotropin and prolactin pretreatment. *Prostaglandins* 21:177-187.
- Jolicoeur, C.; Boutin, J.-M.; Okamura, H.; Taguret, S.; Djaine, J. y Kelly, P. A., 1989: Multiple regulation of prolactin receptor gene expression in rat liver. *Molec. Endocrinol.* 3:895-900.
- Klein, T. A. y Mishell, D. R., 1979: Lactation and the puerperium. En Mishell, D. R. and Davajan, V. (redactores) *Reproductive Endocrinology, Infertility and Contraception*. F. A. Davis, Philadelphia, pp. 135-146.
- Krasnow, J. S.; Hickey, G. J. y Richards, J. S., 1990: Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin. *Molec. Endocrinol.* 4:13-21.
- Malven<sup>a</sup> P. V., 1984: Pathophysiology of the puerperium: Definition of the problem. *Proc. IX Int. Cong. Anim. Reprod. A. I.*, pp. 1-10.
- Martinet, L.; Ravault, J. P. y Muenier, M., 1982: Seasonal variations in mink (*mustela vison*) plasma prolactin measured by heterologous radioimmunoassay. *Gen. Comp. Endoc.* 48:71-75.

- McKibbon, P. E.; Rajkumar, K. and Murphy, B. D., 1984: Role of lipoproteins and prolactin in luteal function in the ferret. *Biol. Reprod.* 30, 1160-1166.
- Morinshige, W. K. y Rothchild, I., 1974: Temporal aspects of the regulation of the corpus luteum by luteinizing hormone, prolactin and placental luteotrophin during the first half of pregnancy in the rat. *Endocrinology* 95: 260-274.
- Moult, P. J. A.; Rees, L. H. and Besser, G. M., 1928: Pulsatile gonadotropin secretion in hyperprolactinaemic amenorrhea and the response to bromocriptine therap. *Clin. Endocrinol.* 16:153-162.
- Murphy, B. D., 1983: Precocious induction of luteal activation and termination of delayed implantation in mink with the dopamine antagonist pimozide. *Biol. Reprod.* 29:658-662.
- Murphy, B. D. y Rajkumar, K. 1984. Use of the dopamine antagonist pimozide to shorten gestation in mink. *Proc. III Int. Sci. Anim. Fourrure, Versailles France*, 33:1-8.
- Murphy, B. D.; Concannon, P. W.; Travis, H. F. and Hansel, W., 1981: Prolactin; the hypophyseal factor that terminates embryonic diapause in mink. *Biol. Reprod.* 25:487-491.
- Murphy, B. D., 1979: The role of prolactin in implantation and luteal maintenance in the ferret. *Biol. Reprod.* 21:517-521.
- Murphy, B. D. y Rajkumar, K. 1985: Prolactin as a luteotrophin. *Can. J. Physio. Pharmac.* 63:57-64.
- Murphy, B. D. and Silavin, S. L., 1989: Luteotrophic agents and steroid substrate utilization. *Oxford Rev. Reprod. Biol.* 11:180-223.
- Murphy, B. D.; Di Gregorio, G. B.; Douglas, D. A. and González-Reyna, A. 1990. Interactions between melatonin and prolactin during gestation in mink (*Mustela vison*). *J. Reprod. Fert.* 89:423-429.
- Neill, J. D., 1970: Effect of stress on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the estrous cycle in the rat. *Endocrinology* 87:1192-1196.
- Neill, J. D., 1974: Prolactin, its secretion and control. En: Knobil, E., y Sawyer (redactores). *Handbook of Physiology, Section 7, Volumen 4.* Am. Physio. Soc. Washington.
- Niswender, G. D. and Nett, T. M. 1988. The corpus luteum and its control. En: Knobil, E., and Neill, J. (redactores). *The Physiology of Reproduction.* 1: 498-525. Raven Press. N. Y.
- Pauke, R. L.; Concannon, P. W.; Travis, H. F. y Hansel, W. 1980: Control of luteal function and implantation in mink by prolactin. *J. Anim. Sci.* 50: 1102-1107.
- Rajkumar, K.; Martinuk, S. D.; Agu, G. O. y Murphy, B. D. 1987. *In vitro* binding and utilization of lipoproteins by luteal cells from ferrets treated with dopaminergic drugs during pseudopregnancy. *Gen. Comp. Endocrinol.* 67: 282-291.
- Rajkumar, K.; Ly, H.; Chedrese, P. J. y Murphy, B. D., 1988: Effect of prolactin and cyclic AMP on <sup>125</sup>I-labelled low density lipoprotein uptake and metabolism by luteinized porcine granulosa cells in culture. *Can. J. Physio. Pharmac.* 66: 1450-1454.
- Rillema, J. A.; Etindi, R. N.; Ofensein, J. P.; and Waters, S. P. 1988. Mechanisms of prolactin action. En: Knobil, E. y Neill, J. (redactores) *The Physiology of Reproduction.* 2:2217-2234, Raven Press, N. Y.
- Smith, M. S.; Mclean, B. K. y Neill, J. D., 1976: Urolactin; the initial luteotrophic stimulus of pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology* 98:1370-1377.
- Sundqvist, C.; Ellis, L. C. y Bartke, A., 1988: Reproductive endocrinology of the mink (*Musela vison*). *Endocr. Rev.* 9:247-266.
- Tsai-Morris, C. H.; Khosh, M.; Hirshfield, M.; Wise, P. M. y Brodie, A. M. H.: 1983 Inhibition of ovarian aromatase by prolactin *in vivo*. *Biol. Reprod.* 23: 342-346.
- Wiest, W. G.; Kidwell, W. R. y Balogh, K., 1968: Progesterone catabolism in the rat ovary: a regulatory mechanism for progestational potency during pregnancy. *Endocrinology* 82:844-859.