

Hormona anti-Mülleriana en felinos domésticos

Anti-Müllerian hormone in domestic felids

Camila Lapuente^{1,2}, Cristina Gobello^{1,2}

Centro de Fisiología Reproductiva, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP¹ & CONICET², Argentina

Resumen

La hormona anti-Mülleriana (HAM) es una glicoproteína dimérica de 140 kDa que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β . La HAM es producida por las células de Sertoli de los testículos fetales siendo responsable de la regresión de los conductos müllerianos durante la diferenciación sexual masculina. En la hembra la HAM circula a niveles casi indetectable al nacer, con un ligero aumento en los primeros años de vida hasta la pubertad cuando se expresa en las células de la granulosa de folículos preantrales y antrales pequeños del ovario. En hembras adultas, la HAM actúa como un regulador autocrino y paracrino inhibiendo el reclutamiento de folículos primordiales y reduciendo la respuesta a la hormona folículo estimulante. En el gato doméstico el número de estudios de HAM es muy escaso quedando aún abundantes aspectos por definir en la especie. También la validación de un único inmunoensayo que permita la comparación de valores séricos entre los trabajos es necesaria. El objetivo de esta revisión fue explicar aspectos básicos de la fisiología de la HAM y resumir las principales publicaciones en el gato doméstico. Finalmente, se proponen aplicaciones prácticas para esta hormona en la especie.

Palabras claves: gato, hormona anti-Mülleriana, reproducción

Resumo

O hormônio anti-Mülleriano (HAM) é uma glicoproteína dimérica de 140 kDa que pertence a superfamília do fator de crescimento transformador β . O HAM é produzido pelas células de Sertoli dos testículos fetais, sendo responsável pela regressão dos ductos de Müller durante a diferenciação sexual masculina. Na fêmea, o HAM circula a níveis quase indetectáveis ao nascimento, com um ligeiro aumento nos primeiros anos de vida até a puberdade, quando se expressa nas células da granulosa de folículos pré-antrais e antrais pequenos do ovário. Nas fêmeas adultas, o HAM atua como um regulador autócrino e parácrino inibindo o recrutamento de folículos primordiais e reduzindo a resposta ao hormônio folículo-estimulante. No gato doméstico o número de estudos do HAM é muito escasso, faltando vários aspectos a serem definidos na espécie. Também é necessária a validação de um único imunoensaio que permita a comparação de valores séricos entre trabalhos. O objetivo desta revisão foi explicar aspectos básicos da fisiologia do HAM e resumir as principais publicações no gato doméstico. Finalmente, se propõe aplicações práticas para este hormônio na espécie.

Palavras-chave: gato, hormônio anti-Mülleriano, reprodução

Introducción

La hormona anti-Mülleriana (HAM) es una glicoproteína dimérica de 140 kDa que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante (TGF β). La HAM es producida por las células de Sertoli de los testículos fetales siendo responsable de la regresión de los conductos müllerianos durante la diferenciación sexual del feto masculino (Lee e Donahoe, 1993). En humanos varones prepuberales, las células de Sertoli secretan HAM en altas concentraciones hasta el inicio de la pubertad, cuando la testosterona regula negativamente sus niveles a lo largo del resto de la vida (Grinson e Rey, 2010). En la mujer, la HAM se expresa por primera vez en el ovario fetal al final de gestación y en la rata hembra en los primeros días postnatales (Rajpert-De Meyts et al., 1999; Durlinger et al., 2002). Así, la HAM circula a niveles casi indetectables al nacer, con un ligero aumento en los primeros años de vida hasta la pubertad cuando se expresa fuertemente en las células de la granulosa de folículos preantrales y antrales pequeños del

¹Correspondência: cgobello@fcv.unlp.edu.ar

Recebido: 6 de novembro de 2022

Aceito: 8 de novembro de 2022

ovario (Weenen et al., 2004). En hembras adultas, la HAM actúa como un regulador autocrino y paracrino inhibiendo el reclutamiento de folículos primordiales y reduciendo la respuesta a la hormona folículo estimulante (FSH) en los folículos antrales pequeños (Durlinger et al., 2001; Durlinger et al., 2002).

El objetivo de esta revisión fue explicar aspectos básicos de la fisiología de la HAM y resumir las principales publicaciones en el gato doméstico. Finalmente, se proponen aplicaciones prácticas para esta hormona en esta especie.

Estudios en gatos domésticos

En el gato doméstico el número de estudios de HAM es aún muy escaso (tabla 1). Así, solo 7 publicaciones internacionales se han involucrado con la HAM de los felinos domésticos. Dos de ellos se han llevado a cabo para demostrar que la HAM es útil para distinguir los estados reproductivos intactos de los gonadectomizados, incluido el síndrome del remanente ovárico (Place et al., 2011; Axné y Holst, 2015), otros para describir la alta concentración de HAM en un caso de tumor de células de la granulosa pero no en quistes de ovarios de gatas (Gharagozlou et al., 2014; Heaps et al., 2017). También, la HAM probó poder predecir el éxito de la maduración *in vitro* de ovocitos felinos además de la disminución de las concentraciones de esta hormona con la edad del animal (Snoeck et al., 2017). Recientemente, la HAM evidenció la reactivación ovárica luego de un tratamiento prolongado con un anticonceptivo no esteroide (Ferré-Dolcet et al., 2022) además de concentraciones elevadas en la preñez con respecto a hembras en estro o interestro (Gültiken et al., 2022).

Aplicaciones prácticas

En gatos neonatales y prepuberales la HAM podría servir como un marcador bioquímico temprano para evaluar: la presencia de testículos, el hipogonadismo congénito, la pubertad retrasada y otros trastornos del desarrollo sexual felino (Gustafson et al., 1993). En la hembra felina, al igual que en otras especies, la HAM podría estimar el tamaño de la reserva folicular ovárica (Kevenaar et al., 2006), predecir la respuesta ovárica a las gonadotropinas en biotecnologías reproductivas (Rico et al., 2009) y a los tratamientos contraceptivos (Ferré-Dolcet et al., 2022). También, la elevación de la HAM sérica puede contribuir al diagnóstico de tumores de células granulosa ováricas (Heaps et al., 2017) o de células de Sertoli en el macho (Holst y Dreimanis, 2015).

Conclusiones

Sin bien queda demostrado el amplio potencial de la HAM en la reproducción del gato doméstico, quedan aún abundantes aspectos de esta hormona como las concentraciones séricas en los distintos géneros y estadios reproductivos, el efecto del ciclo estral, el fotoperíodo, entre otros, por definir. También la validación de un único inmunoensayo sensible y específico que permita la comparación de valores séricos entre los distintos trabajos es necesaria. Estudios futuros dilucidarán estos aspectos y la HAM podrá ser ampliamente usada en la práctica teriogenológica diaria felina.

Referencias

- Axné E, Ström Holst B.** Concentrations of anti-Müllerian hormone in the domestic cat. Relation with spay or neuter status and serum estradiol. *Theriogenology*, p.817-821, 2015.
- Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, et al.** Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*, p.4891-4899, 2001.
- Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP.** Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*, p.1076-1084, 2002.
- Ferré-Dolcet L, Ferro S, Contiero B et al.** Clinical use of Anti-Müllerian Hormone to monitor resumption of ovarian activity following removal of a 4.7 mg deslorelin implant in queens. *Vet Res Commun*, (en prensa), 2022.
- Gharagozlou F, Youssefi R, Akbarinejad V, Tohidi V, Atashbaste M, Hasani N, Moradipo H.** Evaluation of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in a Persian queen cat with bilateral cystic ovarian disease. *Comp Clin Pathol*, p.237-239, 2014.
- Grinson RP, Rey RA.** Anti-Müllerian hormone and Sertoli cell function in pediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*, p.81-92, 2010.

Tabla 1. Estudios de la hormona antimülleriana en el gato doméstico

Referencias	Objetivos	n	Inmunométodo	HAM	Conclusión
Place et al., 2011	Evaluar presencia o ausencia de ovarios utilizando un kit AMH-de humana	n=29	AMH ELISA DSL-10-14400, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX	Intactas: 0.7-10 ng/ml Castradas: <0.1 ng/ml	Una única determinación es necesaria para evaluar presencia o ausencia de ovarios en la gata
Gharagozlou et al., 2013	Reporte de un caso de quiste ovárico	1 gato Persa (7 años)	AMH ELISA Beckman Coulter (Beckman Coulter, Brea, CA, USA)	1.8 ng/ml	HAM podría no ser un indicador diagnóstico útil de quiste ovárico en gata
Axnér y Holst 2014	Evaluar HAM sérica en Gatos/as enteros vs. esterilizados	Hembras: Intactas n=16 Castradas n=15 Machos: Intactos n=15 Esterilizados n=12	AMH Gen II ELISA Beckman Coulter with validation.	Intactas: Hembras: 1.3-19ng/ml Machos: 4.8-81.3ng/ml Gonadectomizados: <0.14ng/ml	HAM tiene un 100% de sensibilidad y especificidad para diagnosticar presencia o ausencia de gónadas
Snoeck et al., 2016	Investigar la predictibilidad de la HAM para determinar el éxito de la maduración in vitro de ovocitos	33	AMH (electro quimioluminiscencia, Elecsys®, Cobas, aml, Antwerp.	0-3 meses: 18.71ng/ml 3-12 meses: 9.27ng/ml >12 meses: 4.13ng/ml	Los ovocitos de gatas pre puberales tienen bajo potencial para madurar Los niveles de HAM disminuyen con el aumento de edad y puede predecir el éxito de la maduración nuclear del ovocito
Heaps et al., 2017	Reporte de caso de tumor de células granulosas	1 (15 años)	AMH ELISA para AMH equino	Previo a OVH: 5.47ng/ml 2 meses post OVH: <0.04ng/ml	HAM es una herramienta de diagnóstico y monitoreo de neoplasias funcionales del ovario
Gültiken et al., 2022	Evaluar: -Expresión de HAM -Receptor AMHR II	Gatas: -21 preñadas -6 en interestro -6 en estro	ELISA kit (AL-116, Ansh Labs, Webster, TX, USA) -Western blot -Immunohistochemistry	AMH: Gestación día 30 - 50 valores altos (2.95 ±1.21 ng/mL) y > no-preñadas (0.72-0.84 ±0.4 ng/mL)	Áreas de inmunopositividad: Granulosa de folículos secundarios y antrales, y CL -Alto % a los días 41-46 de gestación -r ² = 0.832 con número de CL Expresión de AMHR II: misma localización que HAM + células intersticiales folículos atresicos -Preñadas > no-preñadas
Ferré-Dolcet et al., 2022	Determinar si la HAM evidencia reanudación de la actividad ovárica luego de un período prolongado de inactividad	Gatas: -6 anestro -5 estro -5 interestro	AMH Gen II Elisa, Immunotech, Prague, Czech Republic	7.3 ± 0.6 ng/mL > 12 meses valores más bajos que > 12 meses	HAM podría ser un indicador de actividad ovárica

- Gültiken N, Yarim M, Aslan S, Gürler H, Yarim GF, Tuncay M, İnal S, Schäfer-Somi S.** Expression of Anti-Müllerian Hormone and Its Type 2 Receptor in the Ovary of Pregnant and Cyclic Domestic Cats. *Animals (Basel)*, p.877, 2022.
- Gustafson ML, Lee MM, Asmundson L, MacLaughlin DT, Donahoe PK.** Mullerian inhibiting substance in the diagnosis and management of intersex and gonadal abnormalities. *J Pediatr Surg*, p.439-444, 1993.
- Heaps LA, Scudder CJ, Lipscomb VJ, Steinbach SM, Priestnall SL, Martineau H, Szlodovits B, Fowkes RC, Garden OA.** Serum anti-Müllerian hormone concentrations before and after treatment of an ovarian granulosa cell tumour in a cat. *JFMS Open Rep*, p.1-5, 2017.
- Holst BS, Dreimanis U.** Anti-Müllerian hormone: a potentially useful biomarker for the diagnosis of canine Sertoli cell tumours. *BMC Vet Res*, p.166, 2015.
- Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BM, de Jong FH, Groome NP, Themmen AP, Visser JA.** Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology*, p.3228-3234, 2006.
- Lee MM, Donahoe PK.** Müllerian-inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev*, p.152-164, 1993.
- Place NJ, Hansen BS, Cheraskin JL, Cudney SE, Flanders JA, Newmark AD, Barry B, Scarlett JM.** Measurement of serum anti-Müllerian hormone concentration in female dogs and cats before and after ovariohysterectomy. *J Vet Diagn Invest*, p.524-527, 2011.
- Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE.** Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*, p.3836-3844, 1999.
- Rico C, Fabre S, Médigue C, di Clemente N, Clément F, Bontoux M, Touzé JL, Dupont M, Briant E, Rémy B et al.** Anti-mullerian hormone is an endocrine marker of ovarian gonadotropin-responsive follicles and can help to predict superovulatory responses in the cow. *Biol Reprod*, p.50-59, 2009.
- Snoeck F, Sarrazin S, Wydooghe E, Van Soom A.** Age and anti-Müllerian hormone levels predict the success of in vitro maturation of cat oocytes. *Reprod Domest Anim*, p.98-102, 2017.
- Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP.** Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*, p.1077-1083, 2004.
-