

UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO CUARTO
FACULTAD DE AGRONOMÍA Y VETERINARIA

Proyecto de Trabajo Final presentado para optar al Grado de Médico Veterinario

Modalidad: Monografía

**TITULO: “IMPORTANCIA DE LA ANGIOGÉNESIS PLACENTARIA EN LA
EFICIENCIA PRODUCTIVA EN CAPRINOS”**

Nombre del Alumno: Daiana Espamer

DNI: 37177390

Director: Prof. Andrea Bozzo

Co-Director: Lic. Débora Cots

Río Cuarto – Córdoba

Diciembre de 2017

El presente trabajo final de grado fue realizado en la cátedra de Biología Celular y Embriología General, Departamento de Anatomía Animal de la Facultad de Agronomía y Veterinaria en la Universidad Nacional de Río Cuarto. Se presenta como requerimiento para obtener el título de Medica Veterinaria.

Tesista: Espamer, Daiana Jessie

Directora: Dra. Andrea Bozzo

Codirectora: Dra. Débora Cots

Aprobado por el tribunal evaluador:

Dra. Andrea Bozzo

MSc. Carlos Motta

Dra. María Carolina Grosso

Diciembre 2017

INDICE

Introducción	6
Objetivos	7
Producción Caprina	8
Reproducción Caprina	9
Placenta	10
Vasculogénesis y Angiogénesis	19
Conclusión	27
Referencias	28

ÌNDICE DE FIGURAS

Figura 1	13
Figura 2	14
Figura 3	14
Figura 4	17

ÌNDICE DE TABLAS

Tabla 1

23

Introducción

Los beneficios de la cría de animales de granja dependen de la eficiencia en la producción, del crecimiento y desarrollo después del nacimiento. Para optimizar esto es importante partir de un eficiente crecimiento fetal y un buen peso al momento del nacimiento (Greenwood *et al.*, 2010; Blair *et al.*, 2010). El tamaño, la estructura y la eficiencia placentaria, son factores determinantes del desarrollo fetal, incidiendo directamente sobre el peso al nacimiento. Estudios realizados en animales han mostrado que la capacidad uterina influye marcadamente en el peso y tamaño al nacimiento (Sharma *et al.*, 2012). A su vez, estos parámetros influyen sobre la producción de leche, lana y las características de la carcasa (Blair *et al.*, 2010). Por otro lado, la disminución del peso al nacimiento está asociado con incrementos en la mortalidad neonatal (Morel *et al.*, 2008), escasa productividad y alta morbilidad a largo plazo (Sharma *et al.*, 2012; Kenyon and Blair, 2013).

OBJETIVOS

1. Describir morfológica e histológicamente la placenta caprina
2. Conocer los principales mecanismos involucrados en la angiogénesis placentaria y su relación con la eficiencia placentaria
3. Adquirir destreza en la búsqueda de bibliografía actualizada y en la organización y jerarquización de la información.

Producción caprina

Dentro de la ganadería, la especie caprina constituye, una especie de singulares características, con necesidades y exigencias totalmente diferentes al resto de los rumiantes criados por el hombre de intereses económicos (De la Rosa Carbajal., 2011). Los sistemas productivos caprinos en nuestro país se caracterizan por desarrollarse en forma extensiva sobre pastizales naturales muy degradados como consecuencia del sobre pastoreo y la tala indiscriminada. En muchas regiones de Argentina, incluida la provincia de Córdoba, la crianza de ganado caprino tiene relevancia por cuanto es uno de los pocos recursos que permite obtener ingresos a muchas familias campesinas desarrollando la actividad con un nivel tecnológico tradicional. Estos sistemas de cría extensiva de cabras, con escasos insumos externos y con poco manejo dan como resultado una baja eficiencia reproductiva/productiva, más aún si se considera, que las cabras son susceptibles a abortos frecuentes (Paz *et al.*, 2000).

Asimismo, la problemática del sector caprino es integradora de limitantes sociales, productivas y ambientales, que al interactuar le confieren al sistema particularidades casi exclusivas (Chagra Dip *et al.*, 2010). Este sistema no sólo comprende la producción cárnica, sino también de otros productos como leche y cuero que responden a una economía de subsistencia, de carácter familiar, con grandes carencias de registros técnicos y económicos, además se distribuyen en zonas marginales poco aptas para otras actividades por dos razones: por un lado, porque esta especie se adapta a cualquier terreno, permitiendo realizar actividades generadoras de ingresos en lugares poco utilizados para otros fines económicos rentables y por otro lado, porque la producción caprina genera desajustes en el medio ambiente por lo cual no se la realiza en tierras con altos rendimientos forrajeros (De Gea *et al.*, 2006).

Argentina, representa el 1,7% de la producción mundial, siendo las principales razas carniceras: Criolla, Anglo-Nubian, Boer; lecheras: Criolla, Saanen, Anglo-Nubian, Pardo Alpina, Toggenburgo; para utilización de fibras: Angora, Cashmere (De Gea *et al.*, 2006). Cuenta con un stock de aproximadamente 4,8 millones de cabezas, que están muy dispersas geográficamente. Según el censo de estratificación caprina del SENASA del 2013, los pequeños productores se distribuyen un 28,4% en la región del Noroeste, un 22,78% en la Patagonia, un 21,86% en Cuyo, un 17,96% en el Noreste y un 8,16%

en el centro del país. Con respecto a su distribución a nivel provincial, en Mendoza se encuentra el 18% del sector caprino argentino, Neuquén posee el 18%, mientras que Córdoba sólo posee el 4% del total de la producción caprina del país (Dayenoff *et al.*, 2015).

En el país, se comercializa el “cabrito”, un animal mamón de 10 a 12 kg de peso vivo, de 45 a 120 días de edad (ADEC, 2007). Existen actualmente 42 frigoríficos en el país, de los cuales sólo 2 se encuentran en el Noroeste. Sin embargo, a nivel nacional, la producción de carne caprina no tiene un gran impacto económico pero es importante para las economías regionales, ya que permite la subsistencia de los productores familiares (Zimmerman, 2013).

En lo referente a la producción láctea caprina, existen 30 plantas elaboradoras de queso, dentro de las cuáles, el 70% se encuentran en el Noroeste, con una producción de 10.000 kg anuales de queso (De Gea *et al.*; 2006).

La producción de fibra cashemere, por su parte, ocupa el tercer puesto de relevancia debido a que es apreciada por su suavidad y finura. Esta producción se encuentra en desarrollo en sistemas tradicionales que utilizan animales de raza criolla descendientes de animales asiáticos productores de fibra (Lanari, 2004).

Reproducción caprina

Las cabras (*Capra hircus*) presentan estacionalidad reproductiva comprendida entre el final del verano y el otoño, época que se caracteriza por una disminución de las horas luz (fotoperiodo negativo). Esto representa un mecanismo de adaptación por el cual las crías nacen en estaciones favorables para su supervivencia y crecimiento (Cueto *et al.*, 2000; Bedotti *et al.*, 2007), ya que la duración de la gestación es, en promedio, de 149 días (144-151) (Lindsay, 1991). La gestación en ovejas y cabras durante el primer trimestre depende de la funcionalidad del cuerpo lúteo. Sin embargo, estas especies se diferencian en que posteriormente, en las ovejas, la placenta pasa a ser la principal fuente de progesterona, mientras que en las cabras el cuerpo lúteo es indispensable para el mantenimiento a lo largo de toda la gestación (Cueto *et al.*, 2000).

La actividad reproductiva comienza con el inicio de la pubertad, variando la edad de aparición en relación con el peso vivo del animal. Los ciclos estrales, con ovulación comienzan cuando la hembra púber alcanza aproximadamente del 45 al 65% del peso de una hembra adulta. El ciclo reproductivo se caracteriza por ser poliéstrico estacional, con estros que se presentan cada 19 – 21 días con una duración media de 18 a 36 horas. Durante este periodo, las hembras muestran hipersensibilidad, búsqueda del macho, movimiento de la cola, micción frecuente, edematización y enrojecimiento de la vulva e inmovilización frente al macho (De la Rosa Carbajal, 2011).

Existen distintos factores que condicionan el éxito reproductivo, como el fotoperiodo, el estrés, la nutrición, las feromonas y el medio social del hato. El papel estimulante de la presencia del macho sobre la actividad sexual de las hembras en anestro se le conoce como “efecto macho”, (Martin *et al.*, 1986; Chemineau, 1987) mientras que cuando dicha estimulación obedece a la presencia de hembras activas sexualmente, al fenómeno se le conoce como “efecto hembra” (Zarco *et al.*, 1995; Álvarez *et al.*, 1999). Las hembras detectan estos cambios y condicionan su respuesta de manera que se establece una “estrategia” que asegura el éxito de la concepción, la preñez y la lactación (Cueto *et al.*, 2000).

Para lograr una producción eficiente, es fundamental tener un buen crecimiento fetal y un óptimo peso al momento del nacimiento (Greenwood *et al.*, 2010; Blair *et al.*, 2010) ya que la disminución del peso al nacimiento está asociada con incrementos en la mortalidad neonatal (Morel *et al.*, 2008).

El tamaño, la estructura placentaria y la capacidad de intercambio de gases, nutrientes y desechos entre los sistemas materno y fetal son fundamentales para lograr una gestación exitosa y dependen de la capacidad uterina, que ha sido definida como el número de conceptos que pueden ser mantenidos por el útero hasta el momento del parto (Vallet *et al.*, 2002).

Placenta

La placenta es un órgano transitorio que se forma durante la gestación y desarrolla funciones altamente especializadas que son críticas para la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo normal de los feto (Adams *et al.*, 2000). Constituye la

interfase entre la circulación materna y fetal. El componente materno está representado por la zona más superficial del endometrio uterino y el componente fetal, por el corion que posteriormente se va a unir con el alantoides, el cual le proporciona la vascularización y forma la placenta definitiva corioalantoidea. Existen diferentes criterios para clasificar este tejido. De acuerdo a la distribución de las vellosidades coriales: difusa, cotiledonaria, zonal y discoidal. De acuerdo a los tejidos que forman la barrera placentaria y se interponen entre la sangre fetal y la materna: epiteliochorial, sinepiteliochorial, endoteliochorial y hemochorial (Roa *et al.*, 2012). De acuerdo al grado de contacto entre el corioalantoideo y el endometrio se clasifica en: placenta verdadera o decidua y semiplacenta o adecidua (Barbeito *et al.*, 2010).

Teniendo en cuenta estos criterios de clasificación, la cabra posee una placenta sinepiteliochorial, cotiledonaria y adecidua (Wooding y Burton, 2008).

La clasificación sinepiteliochorial responde a que el epitelio uterino no se pierde, sino que se fusiona con algunas células trofoblásticas para formar sincitios. El proceso de fusión ocurre porque en el trofoblasto hay células gigantes que frecuentemente son binucleadas y migran desde el epitelio coriónico para alcanzar el epitelio endometrial. En este proceso, se genera el trofoectodermo por división celular, se forma el sincitiofetomaternal por migración de las células binucleadas (figura 1 a-b) y se produce la fusión apical (figura 1 c) con el consecuente derrame del contenido celular (figura 1 c-d). Además, el epitelio coriónico presenta células mononucleadas que se encuentran en la interfase y participan principalmente en el intercambio de nutrientes, y células binucleadas (Wooding *et al.*, 1996; Igwebuike, 2006). Estas últimas, se caracterizan por tener una ultraestructura, tamaño y forma diferente a las células mononucleadas circundantes (Santos *et al.*, 1998; Wooding y Burton, 2008). Representan aproximadamente entre el 15% al 20% de las células del trofoblasto al comienzo de la implantación y durante la preñez, aunque este porcentaje disminuye a finales de la misma (Klisch *et al.*, 2010; Igwebuike, 2006). Se originan a partir de las células mononucleadas del trofoblasto por mitosis sin citoquinesis posterior (Wooding y Flint, 1994; Igwebuike, 2006). Durante las etapas iniciales de su desarrollo, las células binucleadas inmaduras, son pequeñas y esféricas; están distribuidas al azar y ubicadas en la capa profunda del trofoectodermo en una posición intraepitelial (Wango *et al.*,

1990). Cuando maduran, migran fuera del trofoectodermo y se fusionan con el tejido epitelial uterino para producir un sincitio materno-fetal. Durante esta migración, las células binucleadas pasan a través de las uniones estrechas existentes entre las células mononucleadas adyacentes, sin interrumpir estas uniones (Morgan y Wooding, 1983).

Las características ultraestructurales de las células binucleadas maduras incluyen la presencia de retículo endoplásmico rugoso, numerosas mitocondrias, un aparato de Golgi muy desarrollado a partir del cual se forman gran número de gránulos rodeados por membrana, que ocupan más del 50% del volumen celular (Wooding, 1992). Los gránulos son positivos a la tinción con ácido periódico de Schiff (PAS) y por impregnación de plata (Klisch *et al.*, 2010).

Las células pueden estar ubicadas dentro del placentoma o en la región interplacentomal, ambos grupos son similares morfológicamente pero tienen diferente capacidad sistémica y especialización funcional (Wooding *et al.*, 1996).

La función de las células binucleadas es liberar hormonas contenidas en los gránulos de secreción, como el lactógeno placentario, glicoproteínas asociadas a la preñez, proteína -1 asociadas a prolactina, estradiol y progesterona (Igwebuike, 2006; Wooding y Burton, 2008). Hay grandes evidencias que el lactógeno placentario puede modificar el metabolismo materno y la angiogénesis placentaria favoreciendo la nutrición y el crecimiento fetal (Corbacho *et al.*, 2002).

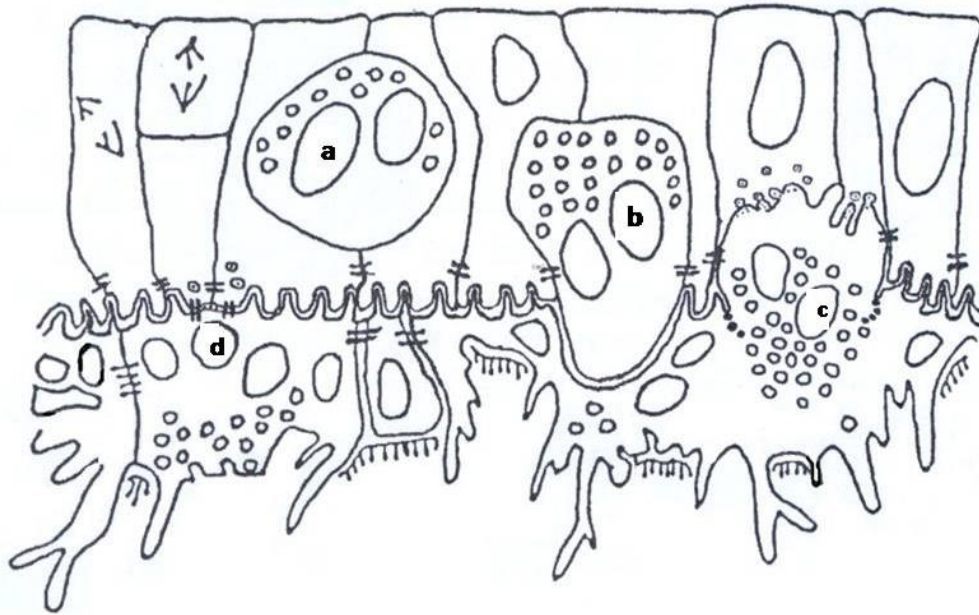


Figura 1. Esquema de la placenta sinepeliocorial. Tomado de Wooding and Burton, 2008.

Desde el punto de vista morfológico la placenta es considerada cotiledonaria debido al desarrollo de áreas restringidas de interdigitación entre el tejido materno y fetal, conocidas como placentomas (Santos *et al.*, 1998). Los mismos oscilan en número de 70 a 120 por gestación (Turiello, 2012). Cada placentoma es el sitio de intercambio de nutrientes fetomaternos y está constituido por el tejido fetal cotiledonario (COT) que forma vellosidades que se corresponden con criptas maternas carunculares (CAR) (Wooding y Burton, 2008, figura 2 y 3). En las áreas de corion liso entre los cotiledones se encuentran vellosidades muy pequeñas, y frente a ellas se opone la mucosa intercaruncular, la cual posee muchas glándulas (Rojas y Rodríguez, 1987).

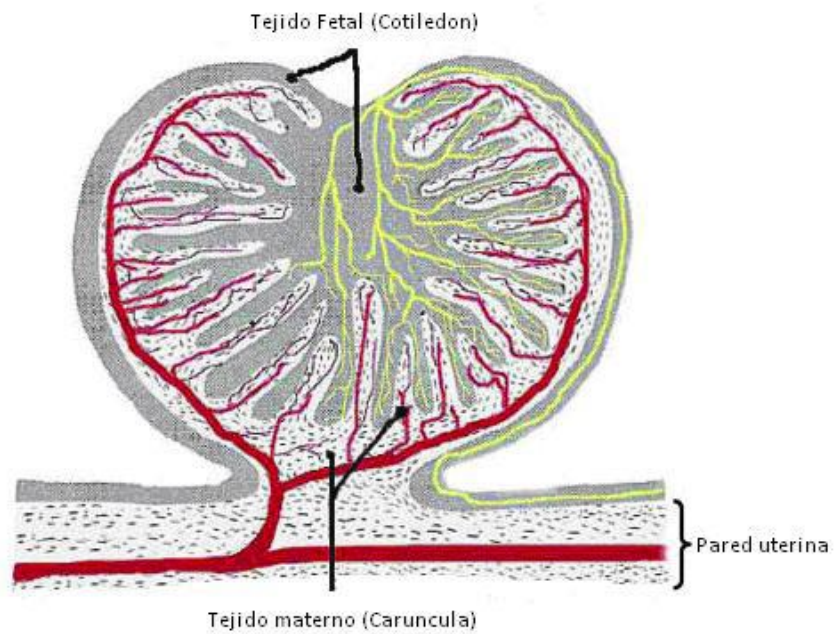


Figura 2. Esquema de un placentoma de rumiante. Tomado de Reynolds *et al.*, 2005.



Figura 3. Placenta caprina de 100 días de gestación, vista desde el lado fetal. Se observan los placentomas completos y la región interplacentomal. Tomado de Laboratorio de Biología Celular y Embriología, UNRC.

Por último, en relación a la eliminación de los tejidos maternos durante el parto se clasifica como adecidua debido a que la reacción decidual es leve o no ocurre y no se eliminan restos del endometrio en el parto (Barbeito *et al.*, 2010).

Por medio de la microscopia óptica se evidenció que la estructura placentaria caprina concuerda con lo descrito para los rumiantes. Mura (2017), describió la morfología placentaria de cabras en tres estadios gestacionales, 50, 100 y 135 días. El tejido CAR emite tabiques que se proyectan hacia el lado fetal y forma criptas que están invadidas por vellosidades fetales, en todos los periodos analizados. Estos tabiques se van ramificando, lo que da como resultado un aumento de la superficie de contacto con el tejido COT. A diferencia de los dos primeros periodos, a los 135 días, se observó escaso tejido conectivo materno con presencia de vasos sanguíneos que irrigan al mismo (figura 4 C). Esta disminución hace que los tabiques del tejido CAR tengan apariencia de ser más delgados.

Por otro lado, el epitelio materno ubicado en contacto con el epitelio fetal, es delgado y está conformado por células mononucleadas intercaladas con células multinucleadas. Las primeras son de forma cúbica y cuentan con un núcleo de color claro, en cambio, las células multinucleadas, también llamadas sincitios, son planas, presentan un número variado de núcleos y cuentan con muy poco citoplasma (figura 4 A₂, B₂ y C₂). Con respecto al tejido conectivo, se observó que presenta los vasos sanguíneos de diferentes tamaños que lo irrigan (figura 4 A₂, B₂ y C₂).

El epitelio fetal es de apariencia pseudoestratificada y está constituido por células mononucleadas que se intercalan con células binucleadas, las cuales están presentes en menor cantidad y se disponen a diferente profundidad y altura. Las primeras, son de forma columnar altas en las bases de las vellosidades fetales, y se van haciendo cubicas en el resto de la vellosidad. Las células mononucleadas contienen un núcleo de gran tamaño y su citoplasma es de color claro. La base de estas células se apoya sobre la membrana basal, mientras que su parte apical está en contacto con la zona en la que se unen la parte materna con la fetal. Además, se observaron algunos capilares que se invaginan en la cara basal de las mismas (figura 4 A₂ y B₂). Por su parte, las células binucleadas son de gran tamaño, de forma redondeada, contienen dos núcleos de gran tamaño y son de color claro. Se observó que su citoplasma adopta una coloración más

oscura que la de las mononucleadas que se encuentran adyacentes a las mismas. Estas células no se distribuyen uniformemente, algunas están ubicadas hacia la superficie del tejido y salen hacia el lado materno, mientras que hay otras que no contactan con la membrana basal y se ubican en la profundidad del epitelio fetal (figura 4 A₂, B₂ y C₂).

En placentas de 135 días de gestación, se observó que el epitelio COT en la base de las vellosidades es cúbico alto pseudoestratificado, compuesto principalmente por células mononucleadas y algunas binucleadas. A medida que va avanzando hacia la parte materna este epitelio se ramifica y se transforma en un epitelio cúbico bajo con una mayor cantidad de células binucleadas (figura 4 C₂). En cuanto al tejido conectivo, el mismo es laxo en el origen de las vellosidades con gran cantidad de vasos sanguíneos de gran calibre. Este tejido disminuye en las vellosidades secundarias y terciarias y los vasos sanguíneos también disminuyen su diámetro para formar capilares pequeños ubicados en contacto con la membrana basal (figura 4 C₁).

La descripción morfológica del epitelio trofoblástico observada es concordante con lo identificado por Igwebuike y Ezeasor (2012) quienes lo describen como pseudoestratificado y constituido por dos tipos de células, mononucleadas y binucleadas. A medida que avanza el tiempo gestacional, la placenta adquiere una estructura más compleja, con interdigitalización de los tejidos maternos y fetales. Las vellosidades cada vez más ramificadas van invadiendo al tejido materno con disminución del tejido conectivo, lo que podría ocasionar que el intercambio de nutrientes, gases, y otras moléculas sea más eficiente ya que mejora el contacto de los vasos sanguíneos con el epitelio trofoblástico.

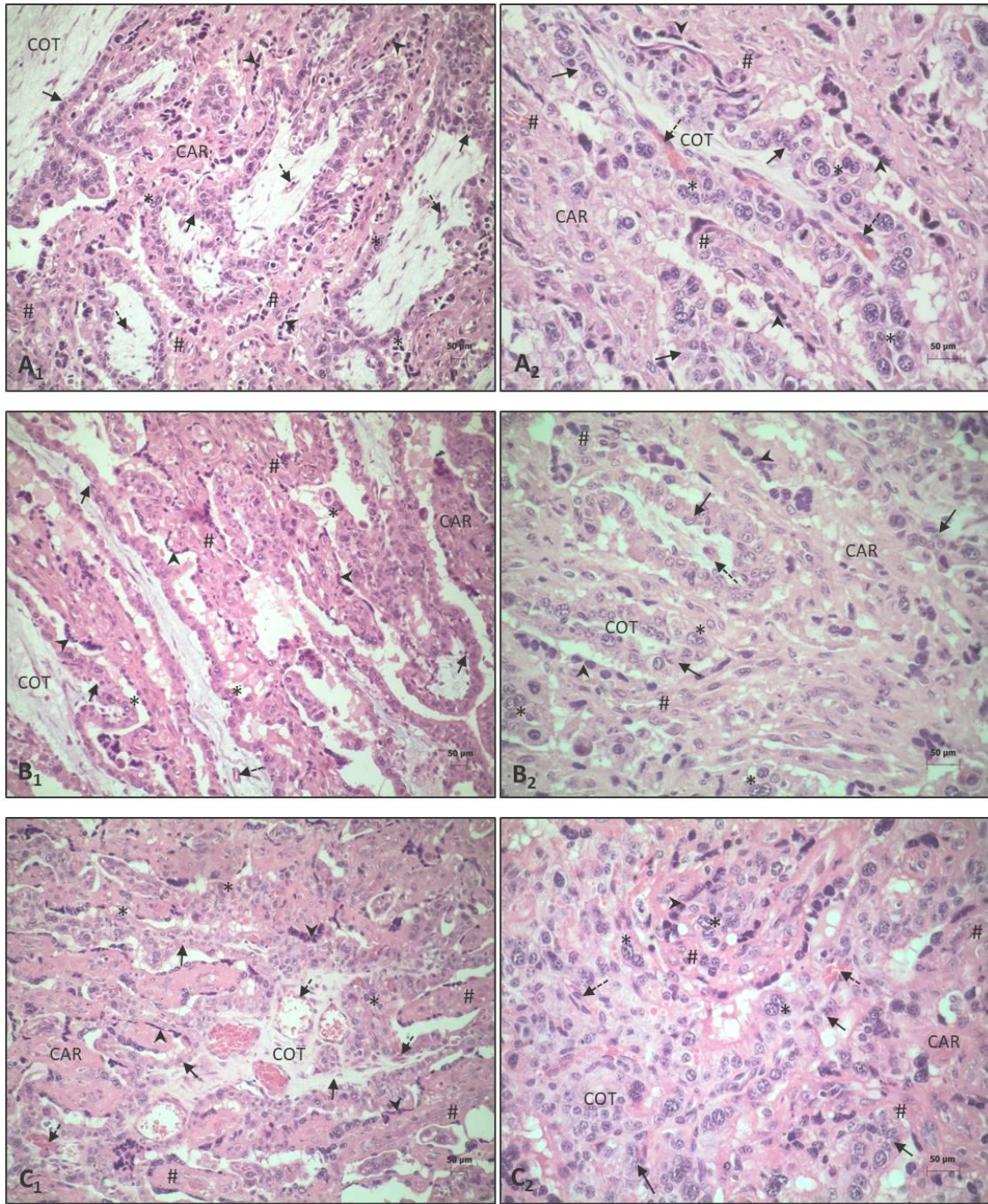


Figura 4. Microfotografías de placentas caprinas con hematoxilina/eosina **A1 y A2:** placentas de 50 días. **B1 y B2:** placentas de 100 días. **C1 y C2:** 135 días. A1, B1 y C1: 200X. A2, B2 y C2: 400X. **COT:** cotiledón; **CAR:** carúncula; **flecha continua:** epitelio trofoblástico; **cabeza de flecha:** epitelio materno, **flecha entrecortada:** capilares fetales; **#:** capilares maternos, ***** células binucleadas. Tomado de Mura, 2017.

Una de las funciones esenciales de la placenta es el intercambio fisiológico entre la madre y el feto, que involucra el transporte gaseoso, la absorción de nutrientes y la excreción de productos de desecho (Watson y Cross, 2005). En este tejido existe una intensa actividad de intercambio y de síntesis, pasando de la madre al feto sustancias nutritivas tales como el O₂, agua, glucosa, lactato, aminoácidos, ácidos grasos libres, vitaminas, electrolitos, hormonas, algunos medicamentos y patógenos (Roa *et al.*, 2012). Del feto a la madre, en cambio, pasan productos finales del metabolismo, como urea y CO₂ (Gudea *et al.*, 2004).

Otra función de este tejido es la producción de hormonas requeridas para el mantenimiento de la gestación y el desarrollo fetal (Malassiné *et al.*, 2003). Estas sustancias actúan directamente en los tejidos fetales para regular su crecimiento y diferenciación e indirectamente a través de la placenta favoreciendo el suministro nutricional materno al feto (Fowden, 2003). Además, regulan la remodelación placentaria a través de procesos como la proliferación celular y la apoptosis (Fowden y Forhead, 2009). La placenta por sí misma produce la insulina, los factores de crecimiento de tipo insulínico (IGFs) y también hormonas que estimulan el crecimiento, incrementando su concentración en el feto con el consecuente aumento en la biodisponibilidad de nutrientes (Czech, 1989; Fowden y Forhead, 2001). Además, sintetiza estrógenos y progesterona. Los estrógenos tienen un efecto proliferativo en los tejidos maternos como el útero, las glándulas mamarias y los genitales externos. La progesterona es sintetizada durante toda la gestación por el cuerpo lúteo; parte de esta es captada por el feto y se utiliza como sustrato para la síntesis de corticoides fetales. (Gudea *et al.*, 2004).

La placenta de los rumiantes tiene la particularidad de producir el lactógeno placentario que es sintetizado en el sincitiotrofoblasto y estimula el desarrollo y la secreción de la glándula mamaria (Pérez y Donoso, 2011), el crecimiento de los órganos fetales y de la placenta (Prieto *et al.*, 2008).

Todas estas hormonas son particularmente sensibles a los cambios en el entorno intrauterino y responden a un amplio rango de estímulos, ya sean metabólicos, endócrinos o neurales (Fowden y Forhead, 2009).

En relación a la función inmune placentaria, es importante destacar que el embrión es considerado como extraño ya que posee información genética aportada por el padre. Existe, por lo tanto, un mecanismo compatibilizador que impide el rechazo del feto mediante una adaptación de la respuesta inmune materna frente a los antígenos de histocompatibilidad fetal, dado principalmente por la producción, en estadios tempranos, de factores inmunosupresores e inmunomoduladores por parte de la placenta (Moffett y Loke, 2006).

La placenta juega un rol fundamental en la provisión de metabolitos al feto que son indispensables para el crecimiento y el desarrollo fetal (Sharma *et al.*, 2012). Esta función está íntimamente relacionada con la eficiencia placentaria, que refiere al cociente entre el peso fetal y el peso placentario (Ford *et al.*, 2002). Uno de los factores que influyen sobre la eficiencia placentaria es la adecuada vascularización de la interfase materno-fetal (Espinosa, 2011). El incremento y desarrollo del lecho vascular es un componente crítico para el crecimiento de la placenta y el mantenimiento de la preñez (Reynolds *et al.*, 2005; Arroyo y Winn, 2008; Reynolds *et al.*, 2010).

Angiogénesis y vasculogénesis

El establecimiento de la circulación fetal y placentaria es uno de los eventos del desarrollo más tempranos (Borowicz *et al.*, 2007) y se lleva a cabo a través de dos procesos: la angiogénesis y la vasculogénesis (Reynolds y Redmer, 2001). En el transcurso de la gestación estos procesos son desencadenados por el citotrofoblasto y las células estromales activan el desarrollo de los vasos sanguíneos (Reynolds *et al.*, 2005).

Mientras que la vasculogénesis es la formación de vasos sanguíneos “*de novo*”, originados por la diferenciación de células mesenquimales pluripotenciales, la angiogénesis se caracteriza por la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (Espinosa, 2011).

La vasculogénesis comienza con la diferenciación de las células endoteliales a partir de los angioblastos (de origen mesodérmico) y de los hemangioblastos que representan células endoteliales embrionarias no organizadas. Posteriormente, estas células comienzan a agruparse y reorganizarse para formar tubos capilares (Risau y Flamme,

1995). Una vez que se forma esta red vascular embrionaria primaria, los nuevos capilares se forman exclusivamente mediante la angiogénesis (Kurz *et al.*, 2003; Kaufmann *et al.*, 2004). Este proceso se desencadena y realiza en varias etapas. La primera es la dilatación de vasos preexistentes, el aumento de la permeabilidad vascular y la degradación de la matriz extracelular, posteriormente ocurre la proliferación y migración de células endoteliales que se organizan en forma lineal y forman los tubos endoteliales. Por último, los nuevos vasos son cubiertos por células periendotheliales reconstituyendo la matriz extracelular y la lámina basal (Reynolds y Redmer, 2001). En las vellosidades placentarias, el proceso angiogénico ocurre en presencia de un gradiente de oxígeno y de nutrientes que se extienden desde la circulación materna, pasando a través del trofoblasto y por la circulación fetal, de la cual se extraen los nutrientes y el oxígeno para ser transferidos al feto en desarrollo (Kingdom *et al.*, 2000).

La vascularización placentaria comienza al principio de la preñez y es imprescindible para la supervivencia embrionaria temprana y el crecimiento (Grazul-Bilzca *et al.*, 2013). En esta etapa la angiogénesis progresa en el tejido placentario acompañado por el incremento del flujo sanguíneo uterino y umbilical (Reynolds y Redmer, 1995).

Dado que la placenta crece rápidamente para satisfacer las crecientes demandas necesarias del crecimiento fetal, su vasculatura se incrementa a lo largo de la gestación con el consecuente aumento de la eficiencia en el transporte materno-fetal (Reynolds y Redmer, 2001; Hewitt *et al.*, 2006). Diversos estudios en modelos animales, demostraron que un flujo sanguíneo placentario adecuado es esencial para el crecimiento normal del feto. De este modo, las condiciones que afecten el crecimiento fetal como el genotipo, el exceso o privación de nutrientes, el aumento en el número de fetos y el estrés ambiental afectan el crecimiento de la placenta, desencadenando la disminución del oxígeno fetal, la captación de nutrientes, la angiogénesis y el flujo sanguíneo placentario (Vonnahme *et al.*, 2001, 2002; Wallace *et al.*, 2005; Reynolds *et al.*, 2006).

Se han desarrollado numerosos métodos morfométricos para investigar el patrón de desarrollo vascular placentario de rumiantes (Borowicz *et al.*, 2007; Vonnahme *et al.*, 2008; Díaz *et al.*, 2015). Los mismos concluyeron que la vascularización, medida como

la densidad del área vascular (que representa el área vascular en relación al área total del tejido) del tejido CAR se incrementa continuamente desde el día 50 de la gestación hasta el día 140 y la del tejido COT se incrementa el doble que ésta, durante el mismo período. El crecimiento en el tejido CAR se acompaña por un pequeño aumento del número de capilares y un gran incremento del diámetro capilar, mientras que en el tejido COT hay un gran aumento del número de capilares con una disminución en el diámetro capilar (Borowicz *et al.*, 2007). Esto adquiere relevancia dado que, para una misma área de sección transversal, muchos vasos de pequeño calibre permiten una mayor eficiencia de intercambio capilar en comparación con pocos vasos de gran diámetro, porque el área superficial (perímetro o área de superficie de los capilares por unidad de tejido) disponible para el intercambio es mayor (Reynolds y Redmer, 1992).

Para que el proceso de angiogénesis placentaria se desarrolle de manera adecuada se necesita de un balance positivo entre mediadores químicos que promuevan la angiogénesis, los factores proangiogénicos y los factores antiangiogénicos (Ribatti, 2008). Dentro de los factores proangiogénicos, los principales reguladores son el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), las angiopoyetinas 1 y 2 (Ang-1 y Ang-2) (Reynolds *et al.* 2004) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) que tiene una expresión diferencial durante la gestación (Regnault *et al.*, 2003; Di Salvo *et al.*, 1995).

El VEGF es una glicoproteína homodimérica de aproximadamente 45 kDa que actúa como un potente estimulador específico de la permeabilidad de la microvasculatura (siendo una propiedad única de esta molécula) (Vonnahme y Ford, 2004), de la quimiotaxis de las células endoteliales y como un promotor del crecimiento de los vasos sanguíneos (Neufeld *et al.*, 1999; Bogic *et al.*, 2000; Fraser *et al.*, 2002). También se ha demostrado que participa en la estimulación del crecimiento y desarrollo del citotrofoblasto al final de la preñez cuando disminuye la angiogénesis (Bogic *et al.*, 2000). Se han descrito diferentes subtipos de VEGF: A, B, C, D, E y F (Lohela *et al.*, 2009), sin embargo, estudios llevados a cabo en ratas (Rutland *et al.*, 2007) y en la placenta humana determinaron que el VEGF-A es el regulador primario de la angiogénesis en procesos normales y patológicos, incluyendo el crecimiento vascular placentario.

Este factor de crecimiento actúa a través de los receptores de tipo tirosin quinasa VEGFR-1 y VEGFR-2. El VEGFR-1 es el receptor para PlGF, VEGF-A y VEGF-B, mientras que el VEGFR-2 es el receptor para VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Se ha demostrado que ambos receptores están involucrados en la formación de capilares y en el desarrollo vascular durante la embriogénesis (Breier, 2000; Hiratsuka *et al.*, 2005).

El VEGF y sus receptores han sido localizados en placentas de muchas especies incluyendo placentas de cerdos, ovejas y humanas (Shore *et al.*, 1997; Bogic *et al.*, 2000; Reynolds y Redmer, 2001; Vohnname *et al.*, 2008; Sanchis *et al.*, 2012). En placentas humanas ha sido identificado en las células del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto (Ahmed *et al.*, 1995; Shiraishi *et al.*, 1996). En la placenta ovina y porcina por su parte, es producido y almacenado en las células del citotrofoblasto (Bogic *et al.*, 2000; Espinosa 2011).

Por otra parte, en placentas de cabras de 50, 100 y 135 días de gestación, el VEGF se inmunomarcó en el citoplasma de las células tanto del tejido COT como CAR. A los 50 y 100 días, las células endoteliales de los vasos sanguíneos y las células trofoblásticas que delimitan las vellosidades se colorearon intensamente, particularmente las células mononucleadas y algunas binucleadas. Las células del tejido conectivo de las vellosidades placentarias no fueron inmunoreactivas. En el tejido CAR las células se observaron débilmente inmunomarcadas. A los 135 días de la gestación, en el tejido COT se inmunomarcó intensamente el epitelio trofobástico a excepción de las células binucleadas que no inmunoreaccionaron al igual que las células del tejido conectivo del estroma de las vellosidades placentarias. Las células endoteliales de los capilares fetales presentaron una inmunocoloración débil. En la región CAR las células epiteliales se inmunomarcaron moderadamente pero no se observó reacción en las células del estroma ni en las endoteliales. En todos los placentomas analizados de los distintos periodos se observó un patrón de distribución e intensidad de VEGF similar (Díaz *et al.*, 2015) (Tabla 1).

Tabla 1: Intensidad de inmunomarcación de los tejidos embrionarios con el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF).

Días de gestación	Tejido	
	Cotiledonario (COT)	Caruncular (CAR)
50	Marcación intensamente en células mononucleadas y algunas binucleadas.	Marcación débil en células mononucleadas y binucleadas.
100		
135	Marcación intensa en el epitelio trofoblástico (excepto en las células binucleadas).	Marcación moderada en las células epiteliales.

De acuerdo a los hallazgos obtenidos en placentas caprinas (Díaz *et al.*, 2015), ovinas y humanas (Bogic *et al.*, 2000) se podría concluir que el VEGF localizado en las células del trofoblasto actuó en forma parácrina sobre sus receptores en las células endoteliales, para mediar el crecimiento de los vasos sanguíneos de las vellosidades placentarias. Además, participa en la regulación de la proliferación trofoblástica actuando como un mitógeno autocrino (Ahmed *et al.*, 1995; Kaczmarek *et al.*, 2009) y este efecto podría estar mediado por el receptor Flt-1 de las células trofoblásticas. Hacia el final de la preñez, en la que se produce una disminución de la angiogénesis (Bogic *et al.*, 2000), la presencia de VEGF en las células del citotrofoblasto indicaría que puede estar involucrado en el crecimiento y desarrollo de este tejido.

Se ha demostrado que con la inhibición de la expresión de VEGF durante el desarrollo embrionario temprano en ratones (Ferrara, 2004) y en ausencia del VEGFR-2 (Schuh *et al.*, 1999) no se observa diferenciación de las células endoteliales. Otros resultados han evidenciado que la mutación en el locus del VEGFR-1 (Hiratsuka *et al.*, 1998) no altera la formación de células endoteliales, pero produce una desorganización de las mismas y una consecuente formación de vasos sanguíneos anormales. Estos experimentos demuestran la importancia del VEGFR-2 para la selección y diferenciación temprana de

las células hemangiogénicas dentro de los capilares placentarios y del VEGFR-1 para la formación de los vasos sanguíneos (Schuh *et al.*, 1999; Fong *et al.*, 1999).

La alteración en la angiogénesis afecta la expresión de varios factores angiogénicos que producen una reducción del flujo sanguíneo. Esto ocurre en varios desórdenes gestacionales tales como la muerte embrionaria intrauterina temprana, la preeclampsia, la placenta acreta, el crecimiento intrauterino restringido y la diabetes en varias especies (Shimizu *et al.*, 2012). Por lo tanto, se puede inferir que la inadecuada expresión placentaria del VEGF y sus receptores pueden contribuir a defectos vasculares y disfunción placentaria causando infertilidad y retraso en el crecimiento fetal (Reynolds y Redmer, 2001).

En las últimas etapas de la angiogénesis el sistema Ang-1 y su receptor Tie-2 actúan complementariamente al VEGF, siendo factores fundamentales para la funcionalidad vascular.

Las Ang son glicoproteínas que se segregan de manera autocrina por las células endoteliales y en forma paracrina por otras células del tejido. Participan en la regulación de la angiogénesis por medio de la activación o el bloqueo de su receptor Tie-2 (Regnault *et al.*, 2003). Este sistema incluye cuatro ligandos (Ang-1, Ang-2, Ang-3 y Ang-4), siendo los mejores caracterizados, Ang-1 y Ang-2, con sus receptores tirosin quinasa correspondientes (Tie-1 y Tie-2). El sistema Ang/Tie-2 juega un papel fundamental en la regulación de la supervivencia celular, la maduración y la estabilidad del endotelio vascular (Kappou *et al.*, 2015). Tanto Ang-1 como Ang-2 se unen a Tie-2, que es un receptor específico de las células endoteliales con una afinidad similar. Sin embargo, sus actividades biológicas difieren significativamente. La Ang-1 se expresa principalmente en pericitos, fibroblastos y células del músculo liso (Davis *et al.*, 1996). Promueve la reorganización de las células endoteliales y la integridad estructural de los vasos sanguíneos mediante el reclutamiento y la interacción con las células peri-endoteliales (Augustin *et al.*, 2009). Además, potencia la función de la barrera endotelial por medio del fortalecimiento de las adhesiones entre las células endoteliales (Fukuhara *et al.*, 2010). Durante el desarrollo vascular, controla el diámetro de los vasos, mientras que en el post-desarrollo, actúa como un inhibidor de la permeabilidad vascular y de la apoptosis endotelial, promoviendo la supervivencia vascular. En contraste, la Ang-2

actúa como un antagonista de la Ang-1, interrumpiendo las conexiones entre las células endoteliales y perivasculares, promoviendo la apoptosis y la regresión vascular, en presencia de bajos niveles del VEGF. Sin embargo, con niveles elevados del mismo, promueve la neovascularización (Scharpfenecker *et al.*, 2005; Augustin *et al.*, 2009).

Los efectos opuestos de la Ang-1 y la Ang-2 apoyan un modelo de interacciones constitutivas Ang-1/Tie-2 que controlan la homeostasis vascular como vía predeterminada (Wong *et al.*, 1997) y la Ang-2 que actúa como una citoquina antagonizante dinámicamente regulada (Korff *et al.*, 2001).

La regulación de la expresión de las Ang, es fundamental para el equilibrio entre la angiogénesis fisiológica y la patológica. En estudios *in vitro* se demostró que la Ang-1, en comparación con el VEGF, posee escasa capacidad inductora de la proliferación de células endoteliales y de la formación de vasos sanguíneos (Davis *et al.*, 1996). Sin embargo, esta proteína actúa como “colaboradora” del VEGF en el proceso angiogénico y es crítica para el desarrollo vascular embrionario. Se ha demostrado que los embriones que carecen de la misma exhiben defectos cardiovasculares y en la remodelación, maduración y estabilización vascular, lo que produce su muerte (Davis *et al.*, 1996; Patan, 1998; Hayes *et al.*, 1999; Holash *et al.*, 1999; Reynolds y Redmer, 2001).

Durante la gestación, las Ang se producen principalmente en la placenta y desempeñan una función similar que en el resto de los tejidos (Kayisly *et al.*, 2006).

Seval *et al.*, (2008) identificaron a Ang-1 y Ang-2 en diversas células hematopoyéticas presentes en los vasos sanguíneos placentarios. Basado en estudios *in vitro* sobre células hematopoyéticas y endoteliales, se evidenció que las Ang y Tie-2 pueden actuar como reguladores primordiales de la formación de progenitores hematopoyéticos y de células endoteliales, de manera sinérgica. Asimismo, Ang-1 y Ang-2, están implicadas en la regulación del comportamiento del trofoblasto mediante distintos mecanismos para la promoción del crecimiento y la migración del trofoblasto (Dunk *et al.*, 2000). Además, Tie-2 también se expresa en el trofoblasto participando en la regulación de su comportamiento.

Reynolds *et al.*, (2004) y Koh *et al.*, (2002) demostraron que la vascularización placentaria materna es dependiente de VEGFR-1 y de Ang-2. En contraste, la

angiogénesis fetal es dependiente de varios factores, entre ellos: VEGF, FGF y Ang-1. Estudios llevados a cabo en placentas caprinas han demostrado que la inmunomarcación de Ang-1 a los 50 y 100 días de gestación responde a un patrón similar al observado para VEGF con marcación moderada de los epitelios maternos y fetales (Díaz *et al.*, 2016). Esto está en concordancia con lo descrito por Seval *et al.*, (2008) en placentas humanas del primer tercio de gestación. Hacia el final de la preñez el patrón inmunohistoquímico fue diferente, observándose una intensa marcación en el sincitio materno y una ausencia en el epitelio trofoblástico al igual que en las células endoteliales maternas y fetales. Esta observación no coincide con lo descrito por Dunket *et al.*, (2000) en placentas humanas donde Ang-1 fue localizada en el endotelio de los vasos vellosos. El receptor Tie-2 se localizó principalmente en el endotelio de los vasos maternos y fetales y también en el epitelio fetal. La localización endotelial del sistema Ang-1/Tie-2 es consistente con su papel en la promoción de la maduración y estabilización vascular. Además, la presencia tanto de Ang-1 como de su receptor Tie-2 en el trofoblasto indicarían que están implicados en la promoción del crecimiento y migración del mismo (Dunk *et al.*, 2000).

Las alteraciones en el desarrollo y el funcionamiento del sistema vascular placentario están sujetos a los efectos negativos de varios factores maternos incluyendo deficiencias nutricionales, edad, genética, gestaciones dobles y de factores externos como el estrés ambiental (Moore, 2003; Reynolds *et al.*, 2010). La desnutrición materna puede condicionar el desarrollo de la vascularización placentaria, afectando el intercambio nutricional materno-fetal (Hafez *et al.*, 2010; Turiello, 2012). Estudios desarrollados en cabras con restricción alimentaria, demostraron que el perímetro de los vasos sanguíneos placentarios fue significativamente mayor en las placentas de cabras restringidas nutricionalmente con respecto a sus controles, mientras que el área de los vasos no presentó diferencias significativas entre los grupos. En este estudio el área de los vasos sanguíneos no presentó cambios en las placentas de los grupos restringidos, por lo que se podría inferir que no se afectaría la angiogénesis. El perímetro de los vasos sanguíneos presentó un aumento significativo en las placentas de los grupos restringidos, lo que podría indicar la presencia de un mecanismo compensatorio que mantendría el área vascular a expensas de un incremento del

tamaño de los vasos y no, mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos (Coniglio *et al.*, 2016).

Por otra parte, en las placentas del grupo con dieta restringida, el índice del VEGF fue mayor con respecto a los controles, coincidiendo con el mayor perímetro de sus vasos (Coniglio *et al.*, 2016). De este modo, se podría inferir que el VEGF estaría estimulando el crecimiento del endotelio vascular, propiedad demostrada por Choi *et al.* (2005) en las placentas de ratas. Sin duda, otros factores de crecimiento contribuyen en la formación y el desarrollo de los vasos sanguíneos, tal lo demostrado por Regnault *et al.* (2003) y por Vonnahme *et al.*, (2001), siendo la angiogénesis el resultado de la influencia de numerosos factores. Se puede concluir que las diferencias encontradas entre los grupos estudiados indican que hubo una adaptación compensatoria en las cabras que fueron sometidas a una dieta restringida, ya que el área vascular se mantuvo sin modificaciones a expensas del aumento del perímetro de los vasos (Coniglio *et al.*, 2016).

Conclusión

La alteración de la angiogénesis afecta la expresión de distintos factores angiogénicos, como ocurre en varios desórdenes gestacionales como la muerte embrionaria intrauterina temprana, la preeclampsia, el crecimiento intrauterino restringido y la diabetes, entre otras (Shimizu *et al.* 2012). Este trabajo pretende contribuir a elucidar los mecanismos que regulan los procesos involucrados en el desarrollo de la vascularización placentaria para lograr un buen crecimiento fetal y un óptimo peso de la cría al nacer y así optimizar la producción caprina teniendo en cuenta el contexto social donde se desarrolla.

REFERENCIAS

- Adams R., Porras A., Alonso G., Jones M., Vintersten K., Panelli S., Valladares A., Perez L., Klein R., Nebreda A (2000). Essential role of p38 alpha MAP kinase in placental but not embryonic cardiovascular development. *Mol Cell*. 6:109–116.
- Agencia para el Desarrollo Económico de la Ciudad de Córdoba (ADEC) (2007). Estrategias comerciales para el sector caprino. Estudio de caso de la cadena caprina. Programa de Desarrollo de Cadenas Productivas en la provincia de Córdoba. pp 20.
- Ahmed A., Li X., Dunk C., Whittle M., Rushton D., Rollason T (1995). Colocalization of vascular endothelial growth factor and its Flt-1 receptor in human placenta. *Growth Factors*. 12(3):235-43.
- Álvarez R., Ducoing W., Zarco Q., Trujillo G (1999). Conducta estral, concentraciones de LH y función lútea en cabras en anestro estacional inducidas a ciclar mediante el contacto con cabras en estro. *Vet Méx*. 30:25-31.
- Arroyo J., Winn V (2008). Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Sem in Perinatol*. 32 172–177.
- Augustin H., Koh G., Thurston G., Alitalo K (2009). Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 10:165-177.
- Barbeito C., Galosi C., Monteavaro C., Portiansky E., Zanuzzi C., Eöry M., Fuentealba N., Woudwyk M., Laube P., Martín Ocampos G., Flamini M., Gimeno E (2010). Patología placentaria conocimientos generados por estudios experimentales. Facultad de Ciencias Veterinarias. La Plata, Argentina
- Bedotti D., Gómez A., García A., Sánchez M., Perea J., Rodríguez V (2007). Estructura productiva de las explotaciones caprinas del oeste pampeano (Argentina). *Archivos de Zootecnia*. Universidad de Córdoba. España 56 (213): 91-94.
- Blair H., Jenkinson C., Peterson S., Kenyon P., Van Der Linden D., Davenport L., Mackenzie D., Morris S., Firth E (2010). Dam and granddam feeding during pregnancy

in sheep affects milk supply in offspring and reproductive performance in grand offspring. *J. of Anim. Sci.* 88: 40–50.

-Bogic L., Brace R., Cheung C., (2000). Cellular localization of vascular endothelial growth factor in ovine placenta and fetal membranes. *Placenta.* 21, 203–209.

-Borowicz P., Arnold D., Johnson M., Grazul-Bilska A., Redmer D., Reynolds L. (2007). Placental growth throughout the last two thirds of pregnancy in sheep: vascular development and angiogenic factor expression. *Biol. Reprod.* 7: 259-267.

-Breier G (2000). Angiogenesis in embryonic development -a review. *Placenta.* 21(Suppl):11-15.

-Chagra Dip E., Leguiza H., Cortéz S., Aguilar G., Varas M (2010). Evaluación de los pesos al nacimiento, el crecimiento y consumo de leche de cabritos criollos en un sistema de manejo intensivo. *Revista Argentina de Producción Animal.* 2: 131 - 132.

-Chemineau P (1987). Possibilities for using bucks to stimulate ovarian and oestrus cycles in anovulatory goats - a review. *Livest. Prod. Sci.* 17:135-147.

-Choi W., Cho G., Won C., Koh P (2005). Expression of placenta growth factor mRNA in the rat placenta during mid-late pregnancy. *J Vet Sci.* 6: 179 – 183.

-Coniglio M., Merkis C., Diaz T., Romanini M.; Turiello M.; Bozzo A., Cots D., Rolando A (2016). Efectos de la restricción alimentaria sobre el desarrollo de los vasos sanguíneos placentarios en cabras. *In Vet.* 18 (1): 29-37.

-Corbacho A., Martínez De La Escalera G., Clapp C (2002). Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol.* 173: 219 - 238.

-Cueto M., Gibbons A., Abbad M (2000). Reproducción en caprinos. INTA, EEA, Bariloche. Centro Regional Patagonia Norte.

-Czech M (1989) Signal transmission by the insulin-like growth factors. *Cell.* 59: 235.

- Davis S., Aldrich T., Jones P., Acheson A., Compton, D., Jain, V., Ryan, T., Bruno, J. Radziejewski C., Maisonpierre P., Yancopoulos, G (1996) Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*. 8: 1161–1169.
- Dayenoff P., Pizarro Castano J., Accorinti C., Morales M (2015). Industria de la carne caprina en Argentina. Segundo Congreso Argentino de Producción Caprina. La Rioja, Argentina. 277-278.
- De Gea G., Petryna A., Mellano A., Bonvilliani A (2006). El ganado caprino en la Argentina. 1ª ed. Edit. UNRC. I.S.B.N. 950-665-338-0
- De la Rosa Carbajal, S., 2011. Manual de producción caprina. 1ª ed. Formosa. 1 – 4. ISBN 978-987-33-0421-7.
- Díaz T., Merkis C., Cots D., Sanchis E., Cristofolini A., Romanini M., Bozzo A., Rolando A (2015). Angiogenesis at different stage of pregnancy in goat placenta. *J. Life Sci*. 9: 391-398.
- Díaz T., Mura N., Flores Bracamonte M., Bozzo A., Cots D., Fiorimanti M., Merkis C., Rolando A (2016). Sistema angiopoyetina-Tie-2 en placentas de cabras (*Capra hircus*) a lo largo de la gestación. Estudio preliminar. Libro de resúmenes de la I Reunión Transdisciplinaria en Ciencias Agropecuarias. Universidad Nacional de Rosario. Pág 35.
- DiSalvo J., Bayne M., Conn G., Kwok P., Trivedi P., Soderman D., Palisi T., Sullivan K., Thomas K (1995). Purification and characterization of a naturally occurring vascular endothelial growth factor.placenta growth. *J. Biol. Chem*. 270 (13): 7717-7723.
- Dunk C., Shams M., Nijjar S., Rhaman M., Qiu Y., Bussolati B., Ahmed A (2000). Angiopoietin 1 and angiopoietin 2 activate trophoblast Tie 2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol*. 156: 2185-2199.
- Espinosa C (2011). Angiogénesis en la placenta de los animales domésticos. *Rev Vet*. 22: 2, 131-138.
- Ferrara N (2004). Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocrinol. Rev*. 25:581-611.

-Fong G., Zhang L., Bryce D., Peng J (1999). Increased heman-gioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt-1 knock-out mice. *Develop.* 126:3015-3025.

-Ford S., Vonnahme K., Wilson M (2002). Uterine capacity in the pig reflects a combination of uterine environment and conceptus genotype effects. *J. Anim. Sci.* 80 (1): 66-73.

-Fowden A (2003) The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta.*24: 803–812.

-Fowden A, Forhead A (2001) The role of hormones in intrauterine development. *Lung Biol Health Disease* 151: 199–228.

-Fowden A, Forhead, A (2009) Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm. Res.* 72: 257-265.

-Fraser S., Ogawa M., Yu R., Nishikawa S., Yoder M., Nishikawa S (2002). Definitive hematopoietic commitment within the embryonic vascular endothelial-cadherin population. *Exp Hematol.*30: 1070 - 1078.

-Fukuhara S., Sako K., Noda K., Zhang J., Minami M., Mochizuki N (2010). Angiopoietin-1/tie 2 receptor signaling in vascular quiescence and angiogenesis. *Histol. Histopathol.* 25: 387-396.

-Garite T., Clark R., Thorp J (2004). Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am. J. of Obs. and Gynecol.* 191:481–487.

-Grazul-Bilska A., Johnson M., Borowicz P., Minten M., Wroblewski R., Coupe L., Redmer D., Reynolds L (2013). Placental development during early pregnancy in sheep: effects of embryo origin on fetal and placental growth and global methylation. *Theriogenol.* 79: 94-102.

-Greenwood P., Thompson A., Ford S (2010). Postnatal consequences of the maternal environment and of growth during prenatal life for productivity of ruminants. Managing the prenatal environment to enhance livestock productivity. *J. Anim. Sci.* 90:1338-1348.

-Gudea N., Roberts C., Kalionis B., King R (2004). Growth and function of the normal human placenta. *Throm Res.* 114:397-407.

-Hafez S., Borowicz P., Reynolds P., Redmer D (2010). Maternal and fetal microvasculature in sheep placenta at several stages of gestation. *J Anat.* 216: 292–300.

-Hayes A., Huang W., Mallah J., Yang D., Lippman M., Li L (1999). Angiopoietin-1 and its receptor Tie-2 participate in the regulation of capillary-like tubule formation and survival of endothelial cells. *Microvasc Res.* 58: 224-37.

-Hewitt D., Mark P., Waddell B (2006). Glucocorticoids prevent the normal increase in placental vascular endothelial growth factor expression and placental vascularity during late pregnancy in the rat. *Endocrinol.* 147(12): 5568–5574.

-Hiratsuka S., Minowa O., Kuno J., Noda T., Shibuya M (1998). Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Nat Acad Sci. EE.UU.* 95:9349-9354

-Hiratsuka S., Nakao K., Nakamura K., Katsuki M., Maru Y., Shibuya M (2005). Membrane fixation of vascular endothelial growth factor receptor 1 ligand-binding domain is important for vasculogenesis and angiogenesis in mice. *Mol Cell Biol.* 25:346-354.

-Holash J., Maisonpierre P., Compton D., Boland P., Alexander D., Zagzag D., *et al.* (1999) Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 284:1994-8.

-Igwebuike, U (2006). Trophoblast cells of ruminant placentas - A minireview. *Anim Reprod Sci.* 93: 185 - 198.

-Igwebuike U., Ezeasor D (2012). Morphological assessment of placentomal trophoblastic epithelium in the placenta of West African Dwarf goats: A light and electron microscopic study. *Anim Reprod. Sci.* 136: 61– 68.

- Kaczmarek M., Kiewisz J., Schams D., Ziecik A (2009). Expression of VEGF-receptor system in conceptus during peri-implantation period and endometrial and luteal expression of soluble VEGFR-1 in the pig. *Theriogenol.* 71: 1298-1306.
- Kappou D., Sifakis S., Konstantinidou A., Papantoniou N., Spandidos D (2015). Role of the angiopoietin/Tie system in pregnancy. *Exp. Therapeutic Med.* 9(4): 1091-1096.
- Kaufmann P., Mayhew T., Charnock-Jones D (2004). Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 25:114–126.
- Kayisli U., Cayli S., Seval Y., Tertemiz F., Huppertz B., Demir R (2006). Spatial and temporal distribution of Tie-1 and Tie-2 during very early development of the human placenta. *Placenta.* 27(6), 648-659.
- Kenyon P., Blair H (2013). Foetal programming in sheep – effects on production. *Small Rum. Res.* 118:116-30.
- Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P (2000). Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 92:35-43.
- Klisch, K; Wooding, P., Jones. C (2010). The glycosylation pattern of secretory granules in binucleate trophoblast cells is highly conserved in ruminants. *Placenta*, 31: 11 - 17.
- Koh G.; Kim I.; Kwak H., Leem L (2002). Biomedical significance of endothelial cell specific growth factor, angiopoietin. *Exp Molec Med.* 34: 1 - 11.
- Korffet T., Kimmina S., Martiny-Baron G., Augustin H (2001). Blood vessel maturation in a 3-dimensional spheroidal coculture model: direct contact with smooth muscle cells regulates endothelial cell quiescence and abrogates VEGF responsiveness. *FASEB J.* 447-457.
- Kurz H., Burri P., Djonov V (2003). Angiogenesis and vascular remodeling by intussusception: from form to function. *News Physiol Sci.* 18:65–70.

- Lanari M (2004). Variación y diferenciación genética y fenotípica de la cabra criolla neuquina en relación con su sistema rural campesino. Tesis Doctoral. Facultad de Biología. Centro Regional Universitario Bariloche, Universidad Nacional del Comahue.
- Lindsay D (1991) Reproduction in the sheep and the goat. *Reprod. Dom. Anim.* pp 491-515.
- Lohela M., Bry M., Tammela T., Alitalo K (2009) VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Curr Opin Cell Biol.* 21:154-165.
- Malassine A., Frenzo J., Evain-Brion D (2003). A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reprod Update.* 9 (6): 531-539.
- Martin G., Oldham C., Cognié Y., Pearce D (1986). The physiological response of anovulatory ewes to the introduction of rams - a review. *Livest Prod Sci.* 15: 219-247.
- Moffett A., Loke C (2006) Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nature Rev Immunol.* 584-94.
- Moore L (2003). Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *Med. Biol.* 4 (2): 141 - 156.
- Morel P., Morris S., Kenyon P (2008).Effect of birthweight on survival in triplet-born lambs. *Aus. J. of Exp. Agr.* 48:984–987.
- Morgan. G., Wooding. F (1983).Cell migration in the ruminant placenta. *J Ultrastruct. Res* 83:148 - 160.
- Mura N (2017). Inmunolocalización de Angiopoyetina-1 y su receptor Tie-2 en placentas de cabras a lo largo de la gestación. Tesis de grado para optar al título de Lic. en Ciencias Biológicas. UNRC.
- Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB Journal.*13:9–22.

- Patan S (1998). Tie 1 and Tie 2 receptor tyrosine kinases inversely regulate embryonic angiogenesis by the mechanism of intussusceptive microvascular growth. *Microvasc Res.* 56:1-21.
- Paz R., Alvarez R, Castaño L (2000). Parámetros técnico-productivos y tipologías en los sistemas caprinos tradicionales en áreas de secano. *Arch. Latinoam. Prod. Anim.* 2000. 8(2): 59-68.
- Pérez S., Donoso S (2011). Obstetricia. 4 ed. Santiago, Chile. Ed. Mediterráneo.
- Prieto R.; Smok C., Rojas M (2011). Experiencias de blog: placenta comparada. *Int. J. Morphol.* 29(2):432-5.
- Regnault T., Vrijer B., Galan H., Davidsen M., Trembler K., Battaglia F., Wilkening R., Anthony R (2003). The relationship between transplacental O₂ diffusion and placental expression of PlGF, VEGF and their receptors in a placental insufficiency model of fetal growth restriction. *J. Physiol.* 550 (2): 641–656.
- Reynolds L.; Redmer D (1992). Growth and microvascular development of the uterus during early pregnancy in ewes. *Biol Reprod.* 47: 698 – 708.
- Reynolds L., Redmer D (2001). Angiogenesis in the Placenta. *Biol. Reprod.* 64:1033–1040.
- Reynolds L.; Borowicz P.; Vonnahme K.; Johnson M.; Grazul-Bilska A.; Wallace J.; Caton J., Redmer D (2004). Animal Models of Placental Angiogenesis. *Placenta*, 26: 689 - 708.
- Reynolds L., Borowicz P., Vonnahme K., Johnson M., Grazul-Bilska A., Wallace J., Caton J., Redmer D (2005). Animal Models of Placental Angiogenesis. *Placenta*. 26: 689-708.
- Reynolds L., Caton J., Redmer D., Grazul-Bilska A., Vonnahme K., Borowicz P., Luther J., Wallace J., Wu G., Spencer T (2006). Topical review: evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *J. Physiol.* 572: 51-58.

- Reynolds L., Borowicz P., Caton J., Vonnahme K., Luther J., Buchanan D., Hafez S., Grazul-Bilska A., Redmer D (2010). Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *Int. J. Develop. Biol.* 54 355–366.
- Ribatti D (2008). Transgenic mouse models of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 266: 1-35.
- Risau W., Flamme I (1995) Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 11: 73–91.
- Roa I., Smok S., Prieto R (2012). Placenta: Anatomía e histología comparada. *Int. J. Morphol.* 30(4):1490-1496.
- Rojas M., Rodríguez A (1987). Placenta. Embriología para Medicina Veterinaria. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- Rutland C., Latunde-Dada A., Thorpe A., Plant R., Langley-Evans S., Leach L (2007). Effect of gestational nutrition on vascular integrity in the murine placenta. *Placenta* 28: 734 -742.
- Sanchis E., Cristofolini A., Merkis C (2012). Matriz extracelular y vascularización en la placenta porcina. OPN, Fg, colágeno y VEGF EAE, Editorial Académica Española. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. ISSN 978-3-659-00805-4. Saarbrücken, Alemania.
- Santos R., Barreto Filho J., Marques A., Andrade J (1998). Volumetric proportions of the goat placenta structural components throughout gestation. *Braz J Vet. Res. Anim. Sci.* 35 (4): 156-160.
- Scharpfenecker M., Fiedler U., Reiss Y. Augustin H (2005). The Tie 2 ligand angiopoietin 2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Sci.* 118: 771 780.
- Schuh A., Faloon P., Hu Q., Bhimani M., Choi K(1999). In vitro hematopoietic and endothelial potential of flk-1(-/-) embryonic stem cells and embryos. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96:2159-2164.

-Seval Y., Sati L., CelikOzenci C., Taskin O, Demir R (2008). The distribution of angiopoietin 1, angiopoietin 2 and their receptors tie 1 and tie 2 in the very early human placenta. *Placenta* 29: 809-815.

-Sharma R., Blair H., Jenkinson C., Kenyon P., Cockrem J., Parkinson T (2012). Uterine environment as a regulator of birth weight and body dimensions of newborn lambs. *J. of Anim. Sci.* 90:1338-1348.

-Shimizu T., Hoshino Y., Miyazaki H., Sato E (2012). Angiogenesis and microvasculature in the female reproductive organs: physiological and pathological implications. *Curr Pharm Des.* 18:303–309.

-Shiraishi S., Nakagawa K., Kinukawa N., Nakano H., Sueishi K (1996). Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the human placenta. *Placenta*. 17 (2–3): 111–121.

-Shore V., Wang T., Wang C., Torry R., Caudle M., Torry D (1997). Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta*. 18 (8): 657-665.

-Turiello P (2012). Incidencia del nivel nutricional sobre el estado metabólico y hormonal de cabrillonas y su repercusión sobre la eficiencia reproductiva. Tesis doctoral. UNRC.

-Vallet J., Leymaster K., Christenson R (2002). The influence of uterine function on embryonic and fetal survival. *J Anim. Sci.* 80 (2): 115-125.

-Vonnahme K., Wilson M., Ford S (2001). Relationship between placental vascular endothelial growth factor expression and placental/endometrial vascularity in the pig. *Biol. Reprod.* 64: 1821-1825.

-Vonnahme K., Wilson M., Ford S (2002). Conceptus competition for uterine space: different strategies exhibited by the Meishan and Yorkshire pig. *J. Anim. Sci.* 80: 1311-1316.

- Vonnahme K., Ford S (2004). Placental vascular endothelial growth factor receptor system mRNA expression in pigs selected for placental efficiency *J. Physiol.* 554:194–201.
- Vonnahme K., Arndt W., Johnson M., Borowicz P., Reynolds L (2008). Effect of morphology on placentome size, vascularity, and vasoreactivity in late pregnant sheep. *Biol of Reprod.* 79: 976–982.
- Wallace J., Regnault T., Limesand S., Hay W., Anthony R (2005). Investigating the causes of low birth weight in contrasting ovine paradigms. *J. Physiol.* 565 (1). 19-26.
- Wango, E; Wooding, P. and Heap, R (1990). Implantation in the goat. A quantitative study. *Placenta.* 11: 381 - 394.
- Watson E., Cross J (2005) Development of structures and transport functions in the mouse placenta. *Physiol.* 20: 180-193.
- Wong A., Haroon Z., Werner S., Dewhirst M., Greenberg C., Peters K (1997) Tie2 expression and phosphorylation in angiogenic and quiescent adult tissues. *Circ Res.* 81: 567-574.
- Wooding P (1992). The synepitheliochorial placenta of ruminants: binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta*, 13: 101 - 113.
- Wooding P., Flint A (1994). Placentation. In Marshall's Physiology of Reproduction. London: Chapman and Hall. V. III part 1: 230 - 466.
- Wooding F., Morgan G., Monaghan S., Hamon M., Heap R (1996). Functional specialization in the ruminant placenta: evidence for two populations of fetal binucleate cells of different selective synthetic capacity. *Placenta.* 17(1): 75 - 86.
- Wooding P. Burton G. (2008). Comparative placentation: structure, functions and evolution. Springer. Verlag Berlin Heidelberg. 1-291.
- Zarco Q., Rodríguez E., Angulo M., Valencia M (1995). Female to female stimulation of ovarian activity in the ewe. *Anim Reprod Sci.* 39:251-258.

-Zimmerman M (2013). Carne caprina argentina. Primer Congreso Argentino de Producción Caprina. 116-125.