

177 Enjeed.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**ALTERACIONES DEL DESARROLLO TESTICULAR
EN LA RATA PREPUBER INDUCIDAS POR
3-METOXI-6-FORMIL-3,5-PREGNADIEN-17-ALFA
ACETATO-20-ONA -OXIMA. (OXYMA)**

**TESIS DONADA POR
D. G. B. - UNAM**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A

RODOLFO LUIS REVILLA BEST

**asesor Dr. ROBERTO DOMINGUEZ CASALA
co-asesor Dr. JAVIER VALENCIA MENDEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EL PRESENTE TRABAJO SE

REALIZO

EN EL

LABORATORIO DE

VIROLOGIA F INMUNOLOGIA

I N D I C E

- I. INTRODUCCION
- II. HIPOTESIS
- III. OBJETIVOS
- IV. MATERIAL Y METODOS
- V. RESULTADOS
- VI. DISCUSION
- VII. CONCLUSION
- VIII. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

El sistema genital masculino está controlado, tanto en su desarrollo morfológico como funcional, por los andrógenos segregados por el testículo. Durante la etapa puberal, la secreción de andrógenos aumenta como respuesta al aumento de la secreción de gonadotrofinas.

Estas afirmaciones generales están fundamentadas en hechos experimentales y hallazgos clínicos que han sido formulados desde hace ya mucho tiempo. Sin embargo, es relativamente poco el conocimiento que se tiene sobre la acción de los andrógenos sobre el túbulo seminífero prepuber. La mayoría de los estudios se han basado en los efectos de la administración de gonadotrofinas exógenas, o en lesiones del hipotálamo que producen alteraciones de la secreción interna de las gonadotrofinas hiposifariarias 3/ 6/ 7/ 10/ 24/ 35/ 36/ 53/ 54/.

El desarrollo del túbulo seminífero de la rata, durante el período prepuberal, ha sido utilizado como modelo para estudiar la participación de diferentes factores que regulan la evolución normal del testículo 1/.

La participación de los andrógenos segregados por el testículo en este proceso es tema de discusión, ya que la administración de andrógenos exógenos en dosis muy pequeñas no modifica -

substancialmente la estructura testicular. Sin embargo, dosis un poco mayores producen disminución del peso testicular y detención de la maduración tubular 1/.

Es por ello que el desarrollo de moléculas con acciones antian drogénicas es de gran utilidad para el estudio de la participación de los andrógenos en la maduración estructural y funcional del tubulo seminífero 34/ 40/ 44/ 46/.

La demostración de que la progesterona posee acciones antian drogénicas 45/ ha llevado a la búsqueda de productos derivados de ella en los cuales se realce la actividad antiandrogénica de la molécula y se disminuya en grado máximo su actividad pro gestacional. En el presente trabajo se estudiaron las características de un nuevo derivado de la progesterona, el 3-METOXI-6-FORMIL-3, 5-PREGNADIEN-17 ALFA ACETATO-20-ONA-OXIMA (OXYMA), que por sus características estructurales debe poseer acciones antiandrogénicas.

Otros niveles de interés para el desarrollo de compuestos antian drogénicos son: su uso como contraceptivos 14/ 27/, ya que - podría obtenerse un anticonceptivo para uso masculino si se logra detener, en forma reversible, la producción de espermatozoides sin que la libido se vea afectada. En reproducción animal podría establecerse un "efecto rebote", con mayor producción de espermatozoides después de un tratamiento temporal de freno. También es de interés el uso de estas substancias en aquellos -

procesos patológicos andrógeno-dependientes 14/, como el cáncer de próstata 57/, el acné o el hirsutismo femenino en cuya patogenia se involucra a los andrógenos 51/.

Dado que en el presente trabajo nos ocupamos de las acciones de los andrógenos y antiandrógenos, es pertinente hacer una breve descripción de los conceptos fundamentales sobre ellos antes - de plantear nuestra hipótesis y nuestros objetivos.

ANDROGENOS, DEFINICION E HISTORIA.

Se define a los andrógenos como un grupo de compuestos esteroi-
deos, biológicamente activos, responsables del desarrollo y -
mantenimiento de las características sexuales masculinas 55/,
que son sintetizados a nivel de testículos, ovarios y suprarre-
nales 2/ 3/ 4/ 22/ 28/ 37/ 45/.

Se conoce desde hace mucho tiempo la relación existente entre los testículos y los caracteres sexuales secundarios. En 1771 se lleva a cabo el primer trasplante de testículos de un gallo a una gallina, observándose la aparición de los efectos masculinizantes de la operación. Según Forbes (1947) 2/ este experimento fue hecho por John Hunter, quien no lo publicó, lo que permite a Berthold en 1849 ser el primero en demostrar que el testículo es una glándula de secreción interna, al describir - el trasplante de los testículos de un gallo a otro, previamente castrado, evitando la aparición de los efectos de castración en este último 26/.

ANTIANDROGENOS, DEFINICION E HISTORIA.

Se define a los antiandrógenos como aquellas sustancias que impiden que los andrógenos ejerzan sus funciones biológicas sobre los tejidos efectores, actuando en forma competitiva sobre los sitios de acción en los órganos blanco 1/ 14/. Esta definición excluye a los compuestos del tipo de los estrógenos, quienes bloquean la síntesis y liberación de los andrógenos actuando sobre el eje hipotálamo-hipófisis-testículo, disminuyendo así la secreción de gonadotrofinas y con ello la secreción de andrógenos por el testículo 30/ 32/.

Uno de los puntos iniciales en la búsqueda de los antiandrógenos ha sido la existencia de problemas clínicos que requieren, para su solución, de algún mecanismo inhibitor de la acción de los andrógenos 16/ 17/ 37/ 39/ 56/ 57/.

Mientras más se avanza en la búsqueda, mas campos se abren a la investigación y a las aplicaciones de sus productos. Sin embargo, consideramos que las interrogantes que la investigación plantea son sumamente importantes. Entre ellas está la obtención de una substancia que permita modificar exclusivamente la acción de los andrógenos sobre el tubo seminífero, haciendo posible controlar la espermatogénesis de manera reversible, sin modificar la libido o el metabolismo general. Estas serían características ideales de un anticonceptivo para uso masculino 27/ 50/.

Ya han sido sintetizados productos que inhiben total o parcialmente la acción androgénica 4/ 9/ 12/ 13/ 14/ 16/ 17/ 18/ 20/ 24/ 27/ 32/ 38/ 41/ 42/ 45/ 52/ 56/ y se han obtenido otros que provocan la esterilización química del macho 23/ 24/.

ACCION FISIOLOGICA DE LOS ANDROGENOS.

Durante la vida prepúber del individuo, el testículo inmaduro segrega una pequeña cantidad de testosterona, suficiente para inhibir la secreción de gonadotrofinas. Cuando el animal llega a la pubertad, se modifica el umbral de los centros nerviosos a la acción inhibitoria de los andrógenos y se eleva la secreción gonadotrófica y como resultado de ello, la de andrógenos 2/. Su acción se manifiesta por un conjunto de cambios muy llamativos tanto en el funcionamiento como en la apariencia del individuo. El testículo aumenta de tamaño, crece el pene, hay marcado aumento en peso corporal y talla, la estructura ósea se engrosa. En los huesos se estimula el crecimiento en longitud, espesor y la diferenciación del cartílago de conjugación. El crecimiento en longitud cesa cuando este es substituido totalmente por tejido óseo. Durante este último lapso se completa el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios 2/ 25/. Como parte de su acción estimulante del crecimiento, los andrógenos son altamente anabólicos, promoviendo la síntesis protéica 2/ 37/. Además de las acciones de las acciones metabólicas generales que poseen los andrógenos, actúan directamente en el control de la función del --

testículo y de la secreción de gonadotrofinas. En 1971, Rubinstein y Kurland ^{48/} demostraron que el peso del testículo se modifica en forma diferente según la cantidad de testosterona exógena que se aplique ^{48/}. Una dosis de 5 µg administrada a animales jóvenes, provoca incremento en el peso del testículo, sin modificar la espermatogénesis, mientras que la dosis de 50 µg, en las mismas condiciones provoca un descenso en el peso del mismo y alteración en la estructura testicular. Estos resultados refuerzan la necesidad de buscar otras formas de estudio de la participación de los andrógenos en la maduración del testículo.

METABOLISMO DEGRADATIVO DE LOS ANDRÓGENOS.

La llamada "concentración efectiva neta de andrógenos", es el resultado de la interacción de varios factores tendientes a incrementar o disminuir la concentración de andrógenos y la sensibilidad de los sitios donde estos actúan ^{14/ 55/}.

Estos sitios de acción, donde la concentración efectiva neta de andrógenos puede ser vulnerable, son: hipófisis, hipotálamo, gónadas, tejido efector (en los puntos donde se llevan a cabo las reacciones específicas) ^{13/ 14/}, y aquellas reacciones de tipo metabólico efectuadas dentro del organismo en general y que también son conocidas como "formas de inactivación metabólica" ^{55/ 56/}, esta inactivación puede ser de las siguientes maneras:

- A. METABOLISMO DE LAS DOBLES LIGADURAS: Cuando se reducen las dobles ligaduras existentes en estos compuestos, se obtiene una mezcla de esteroides 5 alfa y 5 beta, y de su proporción relativa depende la naturaleza de los substituyentes de la molécula. La importancia del hecho es que los derivados 5 beta dihidro son compuestos inactivos 55/ 56/.
- B. METABOLISMO DE LAS CETONAS Y DE LOS GRUPOS HIDROXILO: El andrógeno natural más potente, la testosterona, posee un hidroxilo en la posición 17, mientras que la androstenediona, uno de los más débiles, tiene una cetona en la misma posición 2/ 8/ 12/. En hígado, riñón y otros tejidos se ha comprobado experimentalmente la reacción reversible entre ambos 2/ 12/, lo cual demuestra la importancia del grupo hidroxilo en posición 17 beta con relación a la actividad metabólica oxidativa de los andrógenos 8/.
- C. CONJUGACION DE LOS GRUPOS HIDROXILO: Se había pensado que los tejidos endócrinos sintetizaban las hormonas en forma de esteroides libres, y que posteriormente estos eran conjugados o metabolizados, lo cual permitía su excreción por la orina. Sin embargo, se hace necesario buscar otra explicación debido al hallazgo de la secreción de sulfato de dehidroepiandrosterona, esteroide conjugado, por parte de la glándula adrenal 8/ 33/.
- D. AROMATIZACION DE ANDROGENOS: La demostración de que la tes-

tosterona puede convertirse en estradiol, y la comprobación de ello como un paso normal en la formación de estrógenos nos indica que esta reacción puede considerarse como otro elemento metabólico capaz de reducir la concentración efectiva neta de andrógenos en el organismo. De hecho, la simple remoción del grupo angular metilo da como resultado la inactivación o reducción del sustrato 8/.

E. OTROS FACTORES METABOLICOS: Aparte del metabolismo degradativo de los andrógenos 14/ 55/, existen otros casos donde la concentración efectiva neta puede ser alterada. Estos casos son:

1. Bloqueo de la hormona liberadora de LH (LH-RH) por medio de progestágenos, a nivel de hipotálamo 14/.
2. Bloqueo del sitio de acción de la LH-RH sobre la hipófisis. (aún por confirmarse) 14/.
3. Bloqueo de los lugares donde la LH interviene en la cadena biosintética para producir andrógenos a partir de colesterol 14/. Este bloqueo puede producirse con acetato de ciproterona o con progestágenos del tipo de la medroxyprogesterona 14/.
4. Interferencia de la biosíntesis y secreción de los andrógenos en la gonada.

5. La forma activa de la hormona es la dihidrotestosterona 19/ 33/ 37/, quien al fijarse a una proteína plasmática, es transferida al núcleo, ocasionando un aumento de la actividad de la polimerasa del RNA, y por lo tanto, de síntesis de RNA específico y de proteínas 33/ 37/. Siendo a este nivel donde actuarían el acetato de ciproterona y los productos como el dietilbestrol 55/.

II. HIPOTESIS

1. La actividad antiandrogénica de la oxyma impide la maduración del espermatozoide.
2. El bloqueo que establece la oxyma sobre el túbulo seminífero no es eliminado por la testosterona exógena a la dosis efectiva de mantenimiento elegida, ya que no se lograrían los niveles adecuados de andrógenos alrededor del túbulo.
3. La administración exógena de gonadotrofinas impide el bloqueo de la espermatogénesis, porque los niveles de testosterona peritubulares serían mayores que los que se obtienen con testosterona exógena y por la propia acción de las gonadotrofinas.

III. OBJETIVOS

1. Demostrar que la oxyma tiene propiedades antiandrogénicas.
2. Analizar la actividad progestacional de la oxyma.
3. Analizar la evolución del túbulo seminífero de la rata prepúber cuando se le administra un antiandrógeno como la oxyma.
4. Analizar la respuesta del túbulo seminífero de la rata repuber bloqueado con oxyma, frente a la administración de gonadotrofinas exógenas o testosterona exógena.

IV. MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas de la cepa C II Z - V, mantenidas en condiciones de iluminación controlada (luces encendidas de 05:00 a 19:00 horas), que tuvieron acceso libre a ración balanceada y agua corriente. Todos los animales fueron pesados individualmente cada 48 horas.

1. ESTUDIO DE LA CAPACIDAD ANTIANDROGENICA DE: 3-MEIOXI-6-FORMIL-3.5-PREGNADIENE-17 ALFA ACETATO-20-ONA, OXIMA (OXYMA).

- 1.1. Determinación de las dosis efectiva de propionato de - testosterona (PT) para el mantenimiento del peso de - próstata y vesículas seminales en animales castrados. Cuarenta y siete ratas machos de 30 días de edad fueron castrados por vía escrotal bajo anestesia con éter. Veinticuatro horas post-castración los animales fueron separados en diferentes grupos, siendo inyectados con distintas dosis de PT s.c. durante 14 días consecutivos. Todos los animales fueron sacrificados por sangría bajo anestesia con éter y se practicó la autopsia a los 45 días de edad. Se les disecó próstata y vesículas seminales, mismas que se pesaron en balanza de - precisión al 0.1 mg. Los pesos de próstata y vesículas seminales de los diferentes grupos se compararon con los de ratas machos no gonadectomizados que recibieron 0.1 ml de vehículo (aceite de maíz y benzoato de bencilo al 30%) s. c. entre los días 30 y 44 de vida, y --

animales de 45 días de edad, sin tratamiento. Dado que no existieron diferencias significativas entre estos dos últimos grupos, ambos se incluyeron en el grupo control:

	<u>No. de Animales</u>
1. Castrados	8
2. Castrados + 25 μ g de PT	8
3. Castrados + 50 μ g de PT	8
4. Castrados +100 μ g de PT	12
5. Castrados +200 μ g de PT	11
6. Grupo Control	17

(Ver gráficas 1 y 2)

1.2. Determinación de la actividad antiandrogénica de la - OXYMA frente a la dosis de PT efectiva de mantenimiento.

Veinticinco ratas machos de 30 días de edad fueron castrados, inyectados durante 14 días en forma similar a la descrita en 1.1., separándolos para esta determinación en los siguientes grupos:

	<u>No. de Animales</u>
1. Castrados	8
2. Castrados + PT 25 μ g	8.
3. Castrados + PT 25 μ g + OXYMA 3 mg	9

Los fármacos fueron inyectados en diferente lugar del tejido celular subcutáneo; OXYMA en pliegue del cuello

y PT en pliegue de la axila.

El sacrificio, autopsia, disección y procesamiento de la próstata y las vesículas seminales en los diferentes grupos se realizó de manera similar a la descrita para el inciso 1.1.

2. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD PROGESTACIONAL DE LA OXYMA.

Quince ratas hembras adultas fueron castradas por vía dorsal. Se les dejó evolucionar por 6 días, separándolas después en grupos, mismos que fueron inyectados por vía s.c. de la siguiente manera:

- A. Benzoato de estradiol (BE) 0.5 μ g durante 5 días (5 animales).
- B. BE 0.5 μ g diarios durante 5 días + progesterona 5 mg diarios durante los 5 días subsecuentes. (5 animales).
- C. BE 0.5 μ g diarios durante 5 días + OXYMA 3 mg diarios durante los 5 días subsecuentes. (5 animales).

Estos animales recibieron los distintos fármacos en diferente lugar de la piel. Se sacrificaron por sangría bajo anestesia con éter al decimoprimer día de tratamiento, disecándose el útero; este se fijó en líquido de Bouin se incluyó en parafina, se cortó a 10 micras de espesor y se tiñó con ácido peryódico, Schiff-hematoxilina. Se tomó -

como índice de actividad progestacional la aparición de - gotitas apicales de secreción en el epitelio de las glándulas uterinas.

3. ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LA OXYMA SOBRE LA EVOLUCION DEL TUBULO SEMINIFERO EN LA RATA PREPUBER.

3.1. Once ratas macho en 30 días de edad fueron inyectados - por via s.c. durante 14 días consecutivos con OXYMA 3 mg. A manera de controles, se utilizaron 15 animales de 45 días de edad.

Siguiendo el procedimiento antes descrito, los animales fueron sacrificados y autopsiados al decimoquinto día - de tratamiento. Se disecó próstata, vesículas seminales, testículos, adrenales e hipófisis. Los órganos fueron pesados en balanza de precisión al 0.1 mg. Los testículos fueron fijados en líquido de Bouin, incluidos en parafina, cortados a 5 micras de espesor y teñidos con la técnica de ácido peryódico, Schiff-hematoxilina. Se midió la superficie tubular de 20 túbulos por animal, tomados al azar. Para ello se utilizó un ocular micrométrico, tomando dos diámetros perpendiculares y la superficie se calculó por medio de la fórmula: $Area = r^2$; habiéndose considerado el radio como $r = \frac{d' + d''}{4}$

En 30 túbulos por animal, tomados al azar, se determinó

la existencia o ausencia de las fases IV y VIII de la -
onda espermática de acuerdo con la clasificación propues-
ta por Koosen-Runge & Giesel ^{47/}, y que equivalen a las
fases 8 y 14 que proponen Leblond y Clermont ^{31/}.

- 3.2. Estudio de la reactividad del túbulo seminífero de ratas
prepúberes tratadas con OXYMA frente a la elevación de -
los niveles de andrógenos endógenos (administración de
gonadotropina corionica humana) (HCG) o los exógenos -
(administración de la dosis de PT efectiva de manteni-
miento).

Treinta y nueve ratas machos de 30 días de edad fueron
divididas en grupos e inyectadas por vfa s.c. durante 14
días consecutivos de la manera siguiente:

	<u>No. de Animales</u>
1. Enteros + OXYMA 3 mg	(ver 3.1)
2. Enteros + PT 25 µg	6
3. Enteros + OXYMA 3 mg + PT 25 µg	6
4. Enteros + OXYMA 3 mg + PT 50 µg	6
5. Enteros + OXYMA 3 mg + HCG 10 U.I.	10
6. Grupo control	

Los animales fueron sacrificados y se procedió a la -
autopsia al decimoquinto día de tratamiento, procesán-
dose los órganos de manera similar a 3.1. Se llevaron
a cabo mediciones similares, en el mismo número de -

túbulos al azar por animal.

Los resultados obtenidos fueron recabados por análisis de varianza y prueba de Student. Para que un resultado fuese aceptado como significativo P debió ser menor de 0.05.

V. RESULTADOS

1.-

1.1.- En las gráficas 1 y 2 se presentan los resultados obtenidos, mismos que se llevaron a elegir la dosis de 25 μg de PT como dosis efectiva de mantenimiento, ya que el peso de las vesículas seminales fue el mismo que el de los animales no tratados y que la dosis de 50 μg producía una hipertrofia significativa de las mismas.

2.-El estudio histológico de las hembras castradas tratadas con estrógenos y progesterona, demostró la presencia de gránulos de secreción apicales en todos los animales, y productos de secreción en la luz glandular. Este hecho no se observó en ninguno de los animales tratados con estrógenos y OXYMA.

3.-

3.1.- La administración de oxyma a los animales enteros de 30 días de edad, durante 14 días consecutivos, no modificó su crecimiento ponderal en comparación con los controles, ni tampoco hubo diferencias significativas en el peso testicular de ambos grupos (Cuadro 1).

A nivel de los tubos seminíferos en los animales controles se observaron todos los tipos celulares que

conforman la onda espermática normal. No se encontraron alteraciones en la disposición ni en la estructura celular. Se observaron espermatidas en diferentes estadios de maduración y espermatozoides maduros. En los animales que recibieron oxyma se observó la presencia de todas las fases de la onda espermática, y la basal tiene apariencia normal. A pesar del aspecto normal de los túbulos, también se observa la presencia de numerosos de ellos ocluidos por detritus celulares. Aparecen espermatocitos I cuyo citoplasma es eosinófilo y pas-positivo. Esta célula aparece más grande que el espermatocito I normal y su núcleo es semejante al de una célula en estado de paquiteno. A este tipo de células se les ha denominado célula G 29/. En algunos se observan figuras de mitosis. En otros túbulos, la luz está ocupada por restos celulares y las espermatidas maduras están cerca de la luz, pero han perdido la cola del futuro espermatozoide. La medición de la superficie tubular muestra una disminución significativa si se le compara con la de los animales control (Cuadro 5).

El número de túbulos en fase IV es significativamente mayor que en los animales control, mientras que los túbulos en fase VIII están en menor número que los controles (Cuadro 8).

3.2.- En los animales tratados con oxyma y HCG se observa un descenso significativo en el peso testicular en relación a los controles, y hay aumento significativo del peso de próstata y vesículas seminales e hipófisis. La superficie tubular disminuye en forma significativa, aumenta el número de túbulos de fase IV al mismo tiempo que disminuye el número de tubulos de fase VIII (Cuadros 2, 5 y 8). Hay células con el protoplasma muy eosinófilo y túbulos ocluidos por células que se han desprendido de las paredes del túbulo. Las células de Leydig están hipertróficas.

La administración de PT 50 μ g + oxyma 3 mg durante 14 días consecutivos por vía s. c. a animales machos enteros de 30 días de edad, produjo un descenso muy significativo del peso testicular (1299.59 ± 105.69) ($P < 0.01$) y alteraciones muy marcadas del aspecto histológico del túbulo seminífero en todos los animales tratados. Estas alteraciones son: engrosamiento de la basal, presencia de células multinucleadas, alteraciones nucleares y citoplasmáticas de los espermatocitos y espermátidas, hecho que imposibilitó un estudio crítico de las modificaciones que induce la administración de andrógenos cuando se busca el restablecimiento de los niveles circulantes 'normales'. Por esta razón tratamos a los animales enteros con 25 μ g de PT (dosis efectiva de mantenimiento del peso de vesículas seminales en los animales castrados).

En los animales tratados con 25 ug de PT, el peso testicular fue significativamente más bajo que el de los controles (Cuadro 3). También disminuyó significativamente la superficie tubular, mientras que la frecuencia de la fase IV es significativamente mayor, y la de la fase VIII es menor que en los controles (Cuadros 4 y 9).

La administración conjunta de OXYMA y PT 25 ug produjo un descenso significativo del peso testicular.

No se observaron diferencias significativas entre el peso de próstata, vesículas seminales, adrenales e hipófisis - con relación a los controles absolutos (Cuadro 3).

La superficie tubular es significativamente menor a la de los controles, mientras que la frecuencia de la fase IV - es significativamente mayor a la de la fase VIII y - - significativamente menor con respecto a los controles - (Cuadros 4 y 9). Al corte histológico se aprecia basal normal, células G, células multinucleadas, en algunos - túbulos hay espermatozoides en paquiteno colocados fuera de su posición normal, más cerca de la luz tubular. Las células de Leydig presentan aspecto normal. Se observan túbulos donde parece haberse alterado la velocidad normal de maduración, ya que hay células en diferentes etapas de maduración que no corresponden a las asociaciones celulares descritas por Roosen-Runge & Giesel ^{47/} o Leblond y - Clermont ^{31/}.

CUADRO No. 1

PESO CORPORAL Y DE LOS ORGANOS ENDOCRINOS Y REPRODUCTORES
DE RATAS DE 45 DIAS DE EDAD CONTROL Y TRATADAS CON OXYMA
DURANTE 14 DIAS

TRATAMIENTO	PESO FINAL	TESTICULOS	PROSTATA	VESICULAS SEMINALES	GLANDULAS ADRENALES	HIPOFISIS
CONTROL	125.9	1 299.39	69.68	55.45	21.82	3.53
	± 3.78	± 57.60	± 4.66	± 5.32	± 1.13	± 0.32
OXYMA	117.8	1 259.29	52.69	38.05	19.89	4.25
	± 8.94	± 47.75	± 2.76*	± 3.69**	± 1.68	± 0.7

* P < 0.01

** P < 0.02

CUADRO No. 2

PESO CORPORAL Y DE LOS ORGANOS ENDOCRINOS Y REPRODUCTORES
DE RATAS DE 45 DIAS DE EDAD CONTROL, TRATADAS CON OXYMA
Y CON OXYMA + hCG DURANTE 14 DIAS

TRATAMIENTO	PESO FINAL	TESTICULOS	PROSTATA	SEMINALES	GLANDULAS ADRENALES	HIPOFISIS
CONTROL	125.9 ± 3.78	1 299.39 ± 57.60	69.68 ± 4.66	55.45 ± 5.32	21.82 ± 1.13	3.53 ± 0.32
OXYMA	117.8 ± 8.94	1 259.29 ± 47.75	52.69 ± 2.76*	38.05 ± 3.69**	19.89 ± 1.68	4.25 ± 0.7
OXYMA + h C G	117.4 ± 5.60	1 027.95 ± 40.29*	176.5 ± 8.67*	107.9 ± 10.9*	19.06 ± 2.41	5.22 ± 0.21*

* $P < 0.01$ ** $P < 0.02$

PESO CORPORAL Y DE LOS ORGANOS ENDOCRINOS Y REPRODUCTORES
DE RATAS DE 45 DIAS DE EDAD, CONTROL, TRATADAS CON PROPIONATO
DE TESTOSTERONA 25 μ g Y OXYMA + 25 μ g TP

TRATAMIENTO	PESO FINAL	TESTICULOS	PROSTATA	VESICULAS SEMINALES	GLANDULAS ADRENALES	HIPOFISIS
CONTROL	125.9 \pm 3.78	1 299.39 \pm 57.60	69.68 \pm 4.66	55.45 \pm 5.32	21.82 \pm 1.13	3.53 + 0.32
PROPIONATO DE TESTOSTERONA	118.4 \pm 5.35	911.27 \pm 100.32*	78.65 \pm 3.06	38.25 \pm 10.63	18.29 \pm 0.53*	5.15 \pm 0.31
OXYMA + PROPIONATO DE TESTOSTERONA	127.2 \pm 5.40	884.10 \pm 70.63*	81.32 \pm 3.59	43.34 \pm 3.71	19.40 \pm 0.95	4.37 \pm 0.36

*

P < 0.01

Con respecto al Grupo Control

CUADRO No. 4

SUPERFICIE DE LOS TUBULOS SEMINIFEROS EN ANIMALES
 CONTROL, TRATADOS CON PROPIONATO DE TESTOSTERONA Y
 OXYMA Y PROPIONATO DE TESTOSTERONA (20 TUBULOS POR ANIMAL)

TRATAMIENTO	NUMERO DE ANIMALES	SUPERFICIE TUBULAR EN MICRAS ² x 10 ³
CONTROL	6	78.3 ± 1.9
PROPIONATO DE TESTOSTERONA	6	52.8 ± 0.6*
OXYMA + PROPIONATO DE TESTOSTERONA	6	41.5 ± 2.1*

* P < 0.01

CUADRO No. 5

SUPERFICIE DE LOS TUBULOS SEMINIFEROS EN ANIMALES
 CONTROL, TRATADOS CON OXYMA Y CON OXYMA Y hCG -
 (20 TUBULOS POR ANIMAL)

TRATAMIENTO	NUMERO DE ANIMALES	SUPERFICIE TUBULAR EN MICRAS ² x 10 ³
CONTROL	6	78.3 ± 1.9
OXYMA	6	58.0 ± 1.6*
OXYMA + h C G	6	44.6 ± 2.1*

* $P < 0.01$

Con respecto al control

SUPERFICIE DE LOS TUBULOS SEMINIFEROS EN ANIMALES
CONTROL Y TRATADOS CON OXYMA
(20 TUBULOS POR ANIMAL)

TRATAMIENTO	NUMERO DE ANIMALES	SUPERFICIE TUBULAR EN MICRAS ² x 10 ³
CONTROL	6	78.3 ± 1.9
OXYMA	6	58.0 ± 1.6*

*

 $P < 0.01$

Con respecto al control

NUMERO Y PORCIENTO DE TUBULOS SEMINIFEROS EN FASE IV Y VIII (SEGUN ROOSEN-RUNGE & GIESEL, 1950) EN RATAS DE 45 DIAS CONTROLES Y TRATADAS CON OXYMA DURANTE 14 DIAS - CONSECUTIVOS (30 TUBULOS POR ANIMAL, 6 ANIMALES POR - GRUPO)

TRATAMIENTO	FASE IV		FASE VIII	
	TOTAL	%	TOTAL	%
CONTROL	3	1.67	56	31.11
OXYMA	23	12.78	6	3.33

NUMERO Y PORCIENTO DE TUBULOS SEMINIFEROS EN FASE IV Y VIII (SEGUN ROOSEN-RUNGE & GIESEL 1950) EN RATAS DE 45 DIAS, CONTROLES Y TRATADAS CON OXYMA Y OXYMA + h C G DURANTE 14 DIAS CONSECUTIVOS (30 TUBULOS POR ANIMAL, 6 ANIMALES POR GRUPO)

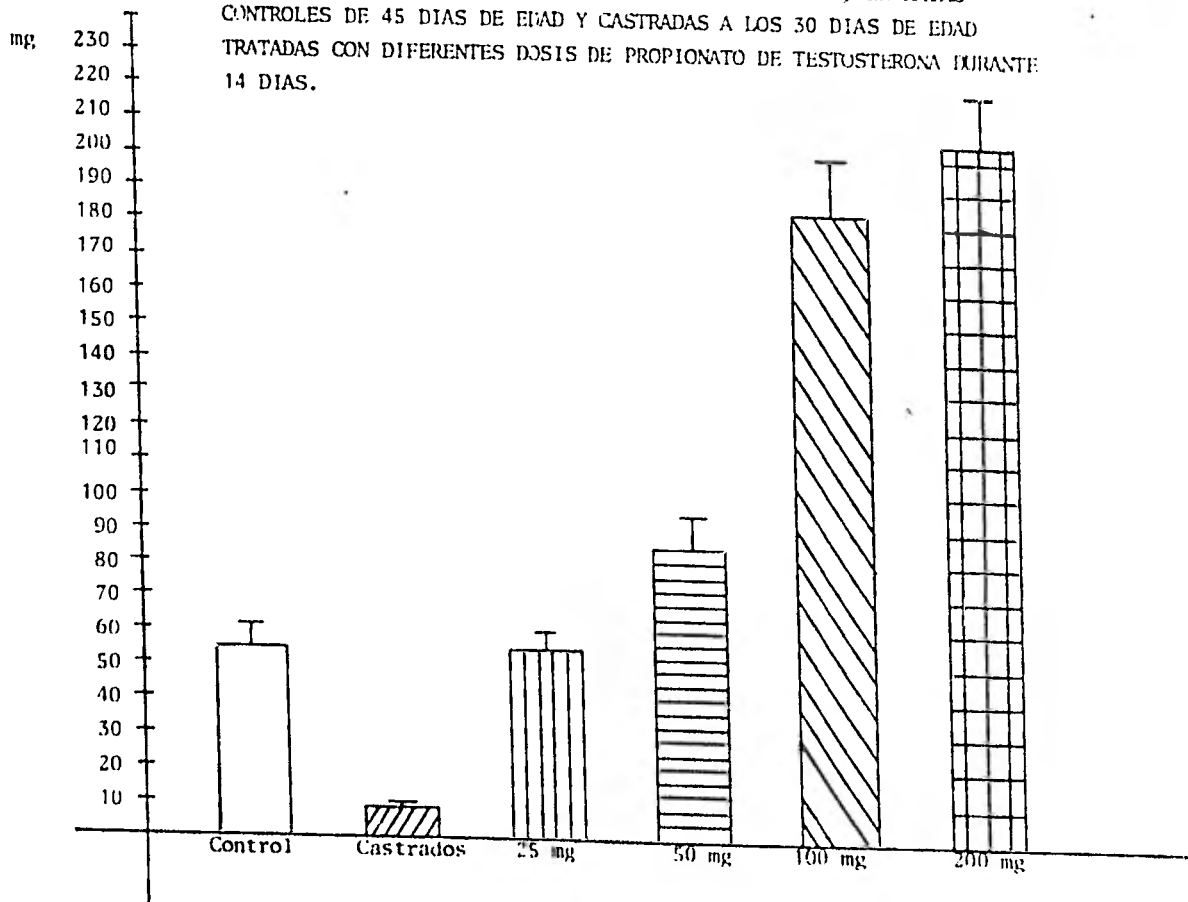
TRATAMIENTO	FASE TOTAL	IV %	FASE TOTAL	VIII %
CONTROL	3	1.67	56	31.11
OXYMA	23	12.78	6	3.33
OXYMA + h C G	24	13.35	9	5.0

NUMERO Y PORCIENTO DE TUBULOS SEMINIFEROS EN FASE IV Y VIII (SEGUN ROOSEN-RUNGE & GIECEL, 1950) EN RATAS DE 45 DIAS, CONTROLES Y TRATADAS CON PROPIONATO DE TESTOSTERONA Y OXYMA + PROPIONATO DE TESTOSTERONA DURANTE 14 DIAS CONSECUTIVOS (30 TUBULOS POR ANIMAL, 6 ANIMALES POR GRUPO)

TRATAMIENTO	FASE TOTAL	IV %	FASE TOTAL	VIII %
CONTROL	3	1.67	56	32.11
PROPIONATO DE TESTOSTERONA	11	6.11	5	2.78
OXYMA + PROPIONATO DE TESTOSTERONA	10	5.56	25	13.89

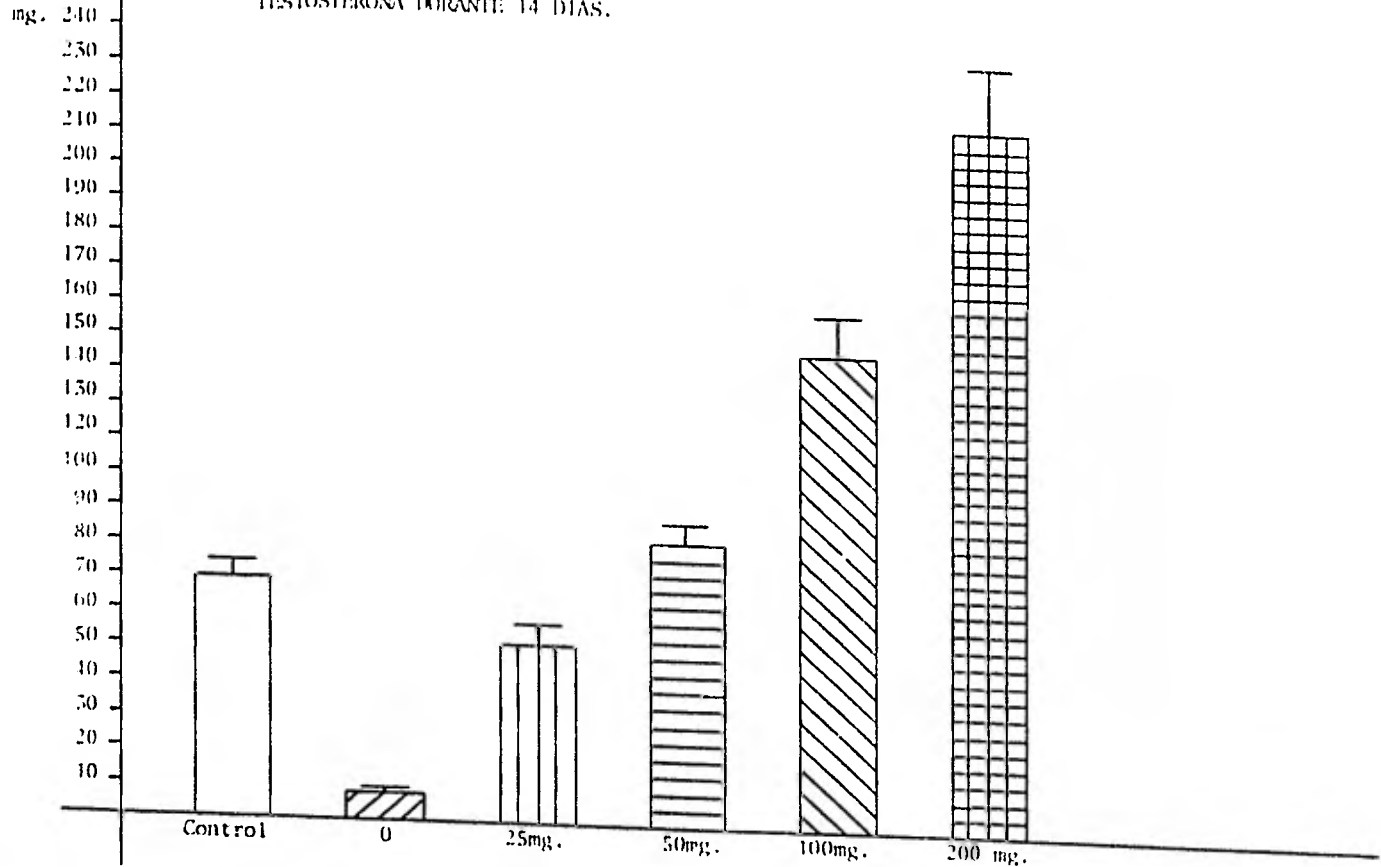
GRAFICA 1

PESO DE VESICULAS SEMINALES (media \pm error estandar) EN RATAS
 CONTROLES DE 45 DIAS DE EDAD Y CASTRADAS A LOS 30 DIAS DE EDAD
 TRATADAS CON DIFERENTES DOSIS DE PROPIONATO DE TESTOSTERONA DURANTE
 14 DIAS.

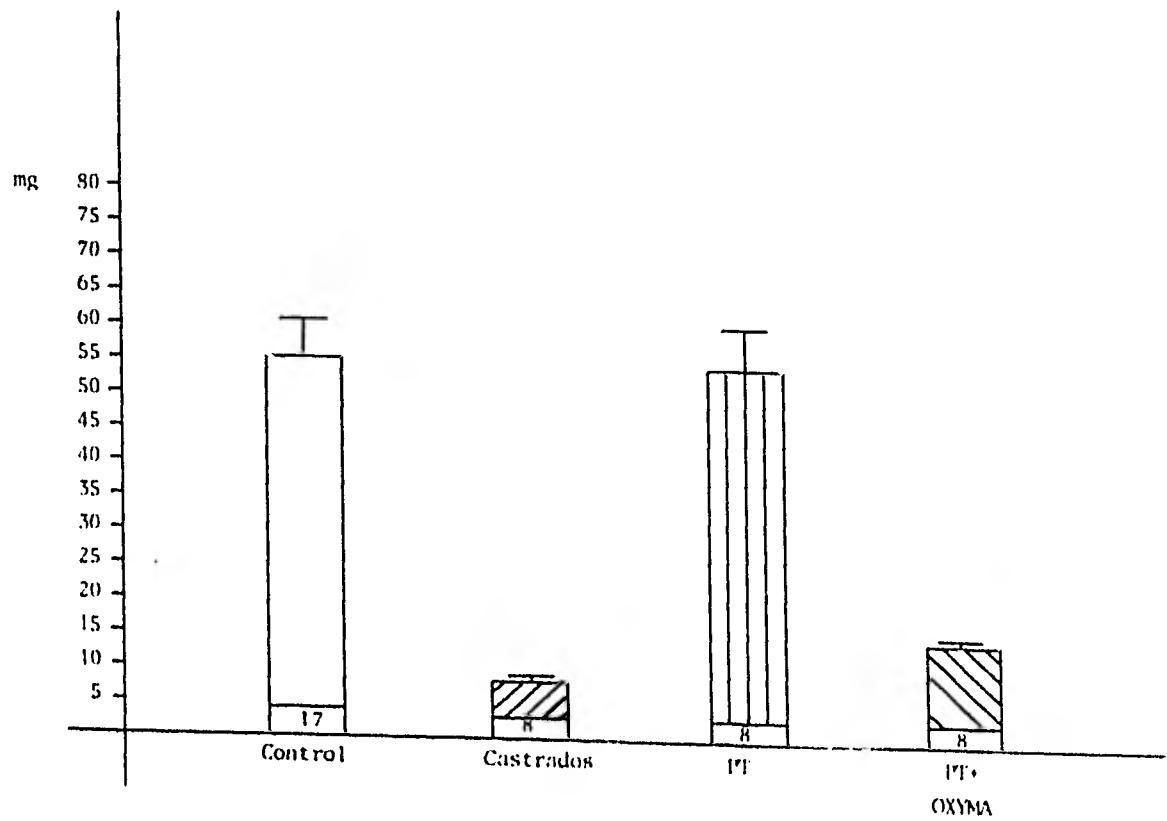


GRAFICA 2

PESO DE PROSTATA (media \pm error estandar) EN RATAS
 CONTROLES DE 95 DIAS DE EDAD, Y CASTRADAS A LOS 50 DIAS
 DE EDAD TRATADAS CON DIFERENTES DOSIS DE PROPIONATO DE
 TESTOSTERONA DURANTE 14 DIAS.

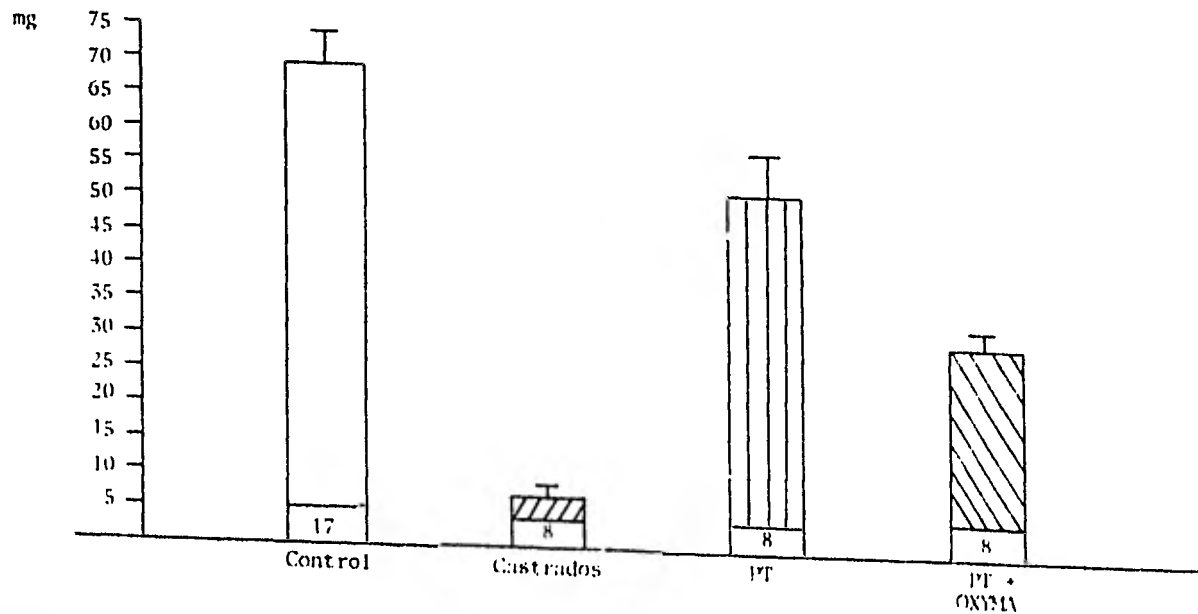


PESO DE VESICULAS SEMINALES (media \pm error estandar) EN RATAS
CONTROLES DE 15 DIAS DE EDAD Y CASTRADAS A LOS 50 DIAS DE EDAD
TRATADAS CON DOSIS DE MANTENIMIENTO DE PROPIONATO DE TESTOSTERONA
Y CON OXYMA MAS DOSIS DE MANTENIMIENTO DE PROPIONATO DE TESTOSTERONA
DURANTE 14 DIAS.



GRAFICA 4

PESO DE PROSTATA (media \pm error estandar) EN RATAS CONTROLES
 DE 45 DIAS DE EDAD Y CASTRADAS A LOS 50 DIAS DE EDAD
 TRATADAS CON DOSIS DE MANTENIMIENTO DE PROPIONATO DE TESTOSTERONA
 Y CON OXYMA MAS DOSIS DE MANTENIMIENTO DE PROPIONATO DE TESTOSTERONA
 DURANTE 14 DIAS.



VI. DISCUSION.

Nuestros resultados indican que la OXYMA posee propiedades antiandrogénicas, ya que en el animal castrado bloquea la acción del (PT) sobre el peso de las vesículas seminales. Un efecto semejante, con descenso del peso de la próstata, se observa en los animales enteros, indicando que también es efectiva frente a los andrógenos endógenos.

El hecho de que la OXYMA no induzca la aparición de signos de secreción en el epitelio del endometrio de las hembras castradas, tratadas con estrógenos, indica que si la OXYMA posee actividad progestacional, ésta no es detectable por medio de las pruebas utilizadas por nosotros. Otros antiandrógenos han demostrado poseer actividad progestacional, entre ellos, el acetato de ciproterona, cuya actividad progestacional es muy marcada 52/.

En el lapso estudiado, no se observaron diferencias significativas en la velocidad de crecimiento entre los animales control y los tratados con OXYMA. Resultados similares fueron reportados por Steinbeck & Neumann al utilizar ciproterona 52/.

La administración de la OXYMA afecta la evolución del túbulo seminífero de la rata prepuber, ya que disminuye significativamente la superficie tubular, modificando la velocidad de maduración de los espermatoцитos y espermátidas. Esto se expresa por las diferencias en el conteo de las fases IV y VIII

de la onda espermática, con respecto a los controles. El incremento de las fases IV y la disminución de las fases VIII - podría estar reflejando una elevación de la secreción de gonadotrofinas hipofisarias. Steinbeck & Neumann 51/ 52/, demostraron que la ciproterona actúa sobre los receptores hipotalámicos responsables de la retroalimentación, provocando una deficiencia de la acción androgénica a ese nivel. Esto llevaría a una elevación subsecuente de la secreción de gonadotrofinas y elevación de la síntesis de andrógenos a cargo de las células de Leydig, Steinberger y Duckett 53/ 54/, en base a estudios realizados en animales bloqueados con estrógenos y tratados con gonadotrofinas exógenas, sostienen que la testosterona regula el proceso de división meiótica en los espermatoцитos 53/ 54/. El hecho de que en nuestros resultados esté incrementado el número de túbulos en fase IV (momento en el cual es aparente la división celular meiótica de los espermatoцитos), estaría reflejando un aumento de los niveles peritubulares de testosterona. En este caso, la OXYMA tendría los mismos efectos que los reportados por Steinbeck y Neumann 51/ 52/, para la ciproterona. La disminución del porcentaje de túbulos en fase VIII reflejaría el aumento de la secreción de LH por el mismo mecanismo. Se ha demostrado que la LH es responsable de la liberación de los espermatozoides de la pared del tubo (espermiación) (Burgos & Vitale Calpe) 5/ 63/. Los resultados obtenidos con la administración de OXYMA y HCG en forma conjunta, apoyarían esta interpretación.

Alteraciones de la onda espermática, sin lesiones celulares, han sido reportadas en ratas adultas con lesiones en la formación reticulada mesencefálica, mismas que representaban signos de hipersecreción gonadotrófica 11/ 65/ .

La disminución de la superficie tubular, con mantenimiento del peso testicular, puede significar un incremento del tejido intersticial, que estaría de acuerdo con el posible incremento de la secreción de gonadotrofinas por bloqueo de los receptores androgénicos hipotalámicos.

La disminución del peso testicular y de la superficie tubular en los animales tratados con la OXYMA y hCG podría ser debida a un efecto de retroalimentación negativa sobre las gonadotrofinas hipofisarias (FS fundamentalmente) por la hipersecreción de testosterona inducida por la hCG, Albert (1961) 1/ 64/ señala que la administración exógena de hCG solamente estimula a las células de Leydig y no tiene efecto sobre el túbulo.

La administración de la OXYMA a los animales prepúberes no modificó significativamente el crecimiento de las glándulas adrenales, hecho diferente al observado por Steinbeck y Neumann al administrar ciproterona en ratas prepúberes 53/ 54/ .

Los resultados obtenidos al tratar animales prepúberes con dosis de PT a 50 µg, son similares a los señalados por Albert 1/ 64/ , en ratas de la misma edad tratadas con PT 100 µg durante 30 días. Al igual que en el trabajo mencionado, las alteraciones celulares impiden un estudio morfológico correcto del as--

pecto histológico del túbulo seminífero.

VII. CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestros resultados podemos concluir que:

1. La OXYMA posee actividad antiandrogénica.
2. No se pudo demostrar actividad progestacional de la OXYMA.
3. La evolución del túbulo seminífero prepúber es alterada por la administración de la OXYMA.
3. La evolución del túbulo seminífero prepúber es alterada - por la administración de la OXYMA.
4. Las alteraciones que induce la OXYMA no son evitadas por la administración conjunta de hCG o testosterona exógenas.
5. La OXYMA al actuar como antiandrógeno a nivel de los centros nerviosos responsables del control de la secreción de gonadotrofinas, inducirá una elevación de la secreción de las mismas.
6. Este último punto necesita confirmación por medición directa de los niveles circulantes de gonadotrofinas.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. ALBERT, A.
The mammalian testis
Sex & Internal Secretions. Cp. 5, I, 305 (1961)
Williams & Wilkins, Baltimore.
2. HARRIS, G. W. & DONOVAN, B.T.
Bases fisiológicas de la práctica médica
Cap. 60. 7a. Edición (1961) Williams & Wilkins. Baltimore.
3. BOCABELLA, A. V.
Re-initiation and restoration of spermatogenesis with
testosterone propionate and other hormones after a long
term post-hypophysectomy regression period.
Endocrinology, 72, 787. (1963).
4. BORIS, A., DEMARTINO, L. & TRMAL, T.
Some endocrine studies of a new antiandrogen, 6-alfa-
bromo-17-beta hydroxy-17-alfa-methyl-4-exa-5-alfa-an-
-drostan-3-one. (BOMT).
Endrocrinology (1971). 88, 1086.
5. BURGOS, M. H. & VITALE-CALPE, R.
Gonadotrophic control of spermiation
Excerpta Med. Intl. Cong. Series. (1968), 184, 1030.

6. CLERMONT, Y. & HARVEY, S. C.
Duration of the cycle of the seminiferous epithelium of normal, hypophysectomized, hormone treated albino rats.
Endocrinology (1965) 69, 91.
7. CLERMONT, Y. & HARVEY, S. C.
Effects of hormones on spermatogenesis in the rat.
CIBA Foundation Coll. on Endocr. (1967) 16, 163
J & A Churchill, London, England.
8. CONNEY, A. H. & KLUTCH, A.
Increased activity of androgen hydroxylases in liver microsomes of rat pretreated with phenobarbital and other drugs.
J. Biol. Chem. (1963) 238, 1611.
9. DAVIS, T. F., LIPSETT, M. B. & KORENMANN, S. G.
Suppression of testosterone production by physiologic doses of 2-methyl-dihydrotestosterone-propionate.
J. Clin. Endocr. (1965) 25, 476.
10. DAVIDSON, J. M.
Neuroendocrine mechanisms in the control of spermatogenesis.
J. Reprod. Fertil. (1967) Suppl. 2, 103.
11. DOMINGUEZ, R. APPELTAUER, L. C., BENEDETTI, W. L., GRIÑO, E. & SAS, J.

El efecto de las lesiones de la formación reticulada mesencefálica sobre la gónada de la rata blanca macho.
Rev. Argent. Endocr. Metab. (1963) 9, 60.

12. DORFMANN, R. I. (a)
Antiandrogens in a castrated mouse test.
Steroids. (Shrewsbury, Mass.) (1963) 2, 185.
13. DORFMANN, R. I. (b)
The antiandrogenic activity of 5-fluoroacil.
Steroids (Shrewsbury, Mass.) (1963) 2, 555.
14. DORFMANN, R. I.
Antiandrogens
Excerpta Med. Intl. Congr. Series (1970) 219, 995.
15. DORFMANN, R. I. & KINCL, F.
A new function of progesterone.
Proc. IV R.A. Soc. Mex. Nutr. y Endocr. (1963), 171.
16. ERICSSON, R. J. & DUTT, R. H.
Progesterone and 6-alfa-methyl-17-alfa-hydroxy-progesterone acetate as inhibitors of spermatogenesis and accessory gland function in the ram.
Endocrinology (1965) 77, 203.
17. ERICSSON, R. J. DUTT, R.H. & ARCHDEACON, J. W.

Progesterone and 6-chloro-A-6-17-acetoxypregesterone as inhibitors of spermatogenesis in the rabbit.
Nature (1963) 204, 261.

18. FOX, B. W. & JACKSON, H.

In vivo affects of methylene dimethansulphonate on proliferating cell systems.

Brit. J. Pharmacol. (1963) 24, 24.

19. GLOYNA, R.E. & WILSON, J. D.

A comparative study of the conversion of testosterone to 17-beta-hydroxy-5-alfa-androstan-3-one (dihidrotestosterone) by prostata and epididymis.

J. Clin. Endocr. (1969) 29, 970.

20. GORDON, G.G., SOUTHREN, A.L., TOCHIMOTO, S., OLIVO, J., ALTMAN, K., RAND, J. & LEMBERGER, L.

Effect of medroxyprogesterone acetate (PROVERA) on the metabolism and biological activity of testosterone.

J. Clin. Endocr. (1970) 30, 449.

21. GRAYHACK, J.T. BUNCE, P.L., KEARNS, J. W. & SCOTT, W. W.

Influence of pituitary on prostatic response to androgen in rat.

Bull. Johns-Hopk. Hosp. (1955) 96, 154.

22. HILLIARD, J., SCARAMUZZI, R. J., PANG, C.N. PENARDI, R. & SAWYER, C. A.

Testosterone secretion by rabbit ovary in vivo.
Endocrinology (1974) 94, 267.

23. JACKSON, H.

Antifertility compounds in the male and female.
Charles C. Thomas. Springfield. (1966).

24. JACKSON, H. & JONES, A. R.

The effects of steroids and their antagonists on
spermatogenesis.
Adv. Steroid. Biochem. Pharmac. (1972) p. 167.

25. KINCL, F.A. MAQUEO, M., DORFMANN, R.I.

Influence of various steroids on testes and accessory sex
organs in the rat.
Acta Endocrinológica. (1965) 49, 145.

26. LACY, D.

The seminiferous tubule in mammals.
Endeavour (1967) 26, 101.

27. LACY, D., FYSON, P., COLLINS, P., TSANG, W.N. & PETTIT, A.J.

Progress in the development of hormone based contraceptives
for the human male with the laboratory rat as model.
Adv. in the Biosc. (1973) 10, 27.

28. LACY D. & PETTIT, A.J.
Sites of hormone production in the mammalian testis and their significance in the control of male fertility.
Br. Med. Bull. (1970) 26, 87.
29. GRINO, E. SAS, J., DOMINGUEZ, R. & BENEDETTI, W.L.
Aspectos histopatológicos de la espermatogénesis de la rata después de lesiones hipotalámicas.
Rev. Argent. Endocr. Metab. (1963) 9, 135.
30. LANDAU, R.L., BERGENSTAL, D.M., LUGIBIHL, K. & KASCHT, M.E.
The metabolic effects of progesterone in man.
J. Clin. Endocr. Metab. (1955) 15, 1194.
31. LEBLOND, C.P. & CLERMONT, Y.
Definition of all stages of the cycle of the seminiferous epithelium in the rat.
Ann. N. Y. Acad. Sc. (1952) 55, 548.
32. LERNER, L. J.
Hormone antagonists: inhibitors of specific activities of estrogen and androgen.
Recent Prog. Horm. Res. (1964) 20, 435.
33. LIAO, S. & FANG, S.
Receptor proteins for androgens and the mode of action of androgens on gene transcription in ventral prostate.
Vitams. Horm. (1969) 17, 90.

34. LIGON, K.S.K.
Síntesis de derivados de progesterona con acción antian-
drogénica potencial.
Tesis. U.N.A.M.. Fac. Quím. D. F. (1978).
35. LIPSETT, H.B. WILSON, H., KIRSCHNER, M.A. KORENMANN, S.C.,
FISHMAN, L.M. SARFATY, G.A. & BARDIN, C. W.
Studies on Leydig cells physiology and pathology: secretion
and metabolism of testosterone.
Rec. Prog. Horm. Res. (1966) 22, 245.
36. LUDWIG, D. J.
The effect of androgen on spermatogenesis.
Endocrinology (1950) 46. 453.
37. MURAD, F. & GILMAN, A. G.
Andrógenos y esteroides anabólicos.
5a. Ed. Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
Goodman & Gilman, Dirs., p. 1221 N. Ed. Interamericana
38. NEUMANN, F. & BERSWORDT-WALLRABE, R. von.
Effects of the androgen antagonist cyproterone acetate on the
testicular structure, spermatogenesis and accessory glands of
testosterone-treated adult hypophysectomized rats.
J. Endocrin. (1966) 35, 363.
39. NEUMANN, F., BERSWORDT-WALLRABE, R. von ELGER, W., STEINBECK,
H., HAHN, J. & KRAMER, M.

Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens.

Rec. Prog. Horm. Res. (1970) 26, 337.

40. NEUMANN, F., BERSWORDT-WALLRABE, R. von, ELGER, W., STEINBECK, H., & HAHN, J. D.

Effects of antiandrogens.

Exc. Med. Amsterdam. (1969).

41. NEUMANN, F. & ELGER, W.

Proof of the activity of the androgenic agents on the differentiation of the external genitalia, the mammary gland and the hypothalamic pituitary system in rats.

Exc. Med. Intl. Congr. Series. (1966) p. 168.

42. NEUMANN, F., ELGER, W. & KRAMER, M.

Development of a vagina in male rats by inhibiting androgen receptors with an antiandrogen during the critical phase of organogenesis.

Endocrinology (1966) 76, 628.

43. PARIZLK, J.

Sterilization of the male by cadmium salts.

J. Reprod. Fertil. (1960) 9, 111.

44. PRASAD, M., SINGH, S.P. & RAJALAKSMI, M.

Fertility control in male rats by continuous release of microquantities of cyproterone acetate from subcutaneous

silastic capsules.

Contraception (1970) 2, 165.

45. RANDALL, L. O. & SELITTO, J. J.

Antiandrogenic activity of a synthetic phenantrene.

Endocrinology (1958) 62, 693.

46. RODRIGUEZ, R.

Síntesis de 17-alfa-acetoxi-6-beta-cloro-7-alfa-metoxime-
tilenoxi-1,4,-pregnandiene-3,20-diona.

Tesis U.N.A.M., Fac. Quím. (1979).

47. ROOSEN-RUNGE, E.C. & GIESEL, L.O., Jr.

Quantitative studies on spermatogenesis in the albino rat.

Am. J. Anat. (1950) 87, 1.

48. RUBINSTEIN, H. S. & KURLAND, A. A.

The effect of testosterone propionate on the rat testis.

Endocrinology (1971) 28, 495.

49. SAEZ, J. M., MORERA, A.M. DAZARD, A. & BERTRAND, J.

Adrenal and testicular contribution to plasma estrogens.

J. Endocr. (1972) 55, 41.

50. SEGAL, S.

Male fertility control studies: an editorial comment.

Contraception, (1973), 187.

51. STRAUSS, J. L. & PUCHI, P.E.

The human sebaceous gland: its regulation by steroidal hormones and its use as an end organ for assaying androgenicity in vivo.

Rec. Prog. Horm. Res. (1963) 385.

52. STEINBECK, H. & NEUMANN, F.

Influence of the antiandrogen cyproterone and its acetate on testicular function. onset of puberty and bone growth and maturation.

Exc. Med. Intl. Cong. Series (1970) 219, 1007.

53. STEINBERGER, E. & STEINBERGER, A.

The testis growth versus function.

Regulation of organ and tissue growth. Cp. 17, (1972) 299.
Acad. Press.

54. STEINBERGER, E. & DUCKETT, G.E.

Hormonal control of spermatogenesis.

J. Reprod. Fertil. Suppl. 2, 75. (1967).

55. VIDA, J. A.

Androgens and anabolic agents. Chemist and Pharmacol.

(1967) Acad. Press., N. Y. and London.

56. WEIN, A.J. & MURPHY, J. J.

Experience in the treatment of prostatic carcinoma with

cyproterone acetate.

J. Urol. (1963) 109, 68.

57. WILKINS, L.

The diagnosis and treatment of prostatic carcinoma with
cyproterone acetate.

J. Urol. (1973) 68.

