

# CRECIMIENTO FOLICULAR OVÁRICO EN ANIMALES DOMÉSTICOS: UNA REVISIÓN

JOSÉ LUIS ESPINOZA-VILLAVICENCIO, RICARDO ORTEGA PÉREZ,  
ALEJANDRO PALACIOS ESPINOSA, JAVIER VALENCIA MÉNDEZ y  
CARLOS FERNANDO ARÉCHIGA FLORES

## RESUMEN

El desarrollo folicular ovárico en los animales domésticos durante un ciclo estral sigue un patrón de dos o tres oleadas o grupos de folículos que crecen. En ese proceso están identificados tres eventos fisiológicos: el reclutamiento, la selección y la dominancia que ejerce el folículo de mayor tamaño sobre los subordinados. En cada oleada folicular es reclutado un grupo de folículos primordiales que posteriormente crecen. La selección del folículo dominante ocurre al final de la fase común de crecimiento. El folículo dominante continúa creciendo a una tasa constante y el resto de los folículos sufren atresia. La desviación folicular es un concepto relativamente nuevo y se refiere al inicio de una diferencia notoria en la tasa de crecimiento entre los dos folículos más grandes presentes en el ovario de hembras monotocas. Los mecanismos fisioló-

gicos implicados en el proceso de desviación y selección no se han definido completamente, pero al parecer se relacionan con la adquisición de receptores para la hormona luteinizante en la granulosa del folículo dominante, un incremento en la producción de estradiol por este último y la disminución de las concentraciones de la hormona folículo-estimulante. Se encuentra implicado también el sistema a través de factores de crecimiento insulínicos (IGF-1 y -2), proteínas de unión (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 y -6) y proteasas específicas que degradan las IGFBPs. Se describen las relaciones endócrinas, parácrinas y autócrinas del crecimiento folicular, con énfasis en los factores fisiológicos señalados y que están envueltos en el proceso de desviación y selección.

La comprensión de los mecanismos que regulan la foliculogénesis durante el ciclo estral es esencial para lograr una mayor eficiencia en la aplicación de técnicas utilizadas en el control de la ovulación. El conocimiento de los cambios y fenómenos fisiológicos relacionados con el crecimiento y degeneración de los folículos ováricos durante el ciclo estral de diversas especies domésticas ha avanzado durante las dos últimas décadas.

El desarrollo folicular ovárico es un proceso dinámico com-

plejo, caracterizado por una proliferación marcada y una diferenciación de las células foliculares, proporcionando un medio ambiente óptimo para la maduración del ovocito y su preparación para la fertilización después de la ovulación (Armstrong y Webb, 1997). El desarrollo folicular incluye señales endócrinas, parácrinas y autócrinas dentro del ovario y un intercambio de señales endocrinas entre los ovarios y la hipófisis (Driancourt, 1991), y envuelve una combinación de interacciones entre hormonas, factores de crecimiento, sistemas de comunicación celular y genes

(Roche y Boland, 1991). El objetivo de esta revisión es describir la dinámica del crecimiento folicular y su relación con las gonadotropinas hipofisarias, las hormonas esteroideas y otras sustancias de producción local, como las inhibinas y algunos factores de crecimiento.

## Formación de los Folículos en el Ovario

Los ovocitos presentes en el ovario adulto se originan de un número definitivo de células germinales primordiales derivadas de la masa ce-

**PALABRAS CLAVE / Animales Domésticos / Crecimiento Folicular / Desviación Folicular / Reclutamiento / Selección /**

Recibido: 16/10/2006. Modificado: 26/12/2006. Aceptado: 05/01/2007.

**José Luis Espinoza-Villavicencio.** Doctor en Filosofía, Universidad Autónoma de Chihuahua (UACH), México. Profesor Investigador, Universidad Autónoma de Baja California Sur (UABCS), México. Dirección: Nicolás Bravo # 419, entre Guillermo Prieto y Serdán, Col. Centro. CP 23000, La Paz, B.C.S., México. e-mail: jlvilla@uabcs.mx.

**Ricardo Ortega-Pérez.** Maestro en Ciencias. UABCS. Profesor Investigador, UABCS, México.

**Alejandro Palacios-Espinosa.** Doctor en Filosofía, UACH, México. Profesor Investigador, UABCS, México.

**Javier Valencia-Méndez.** Doctor en Medicina Veterinaria, Tierärztliche Hochschule Hannover, Alemania. Profesor Investigador, Universidad Nacional Autónoma de México.

**Carlos Fernando Aréchiga-Flores.** Ph.D., Florida University, EEUU. Profesor Investigador, Universidad Autónoma de Zacatecas, México.

lular interna del blastocisto en desarrollo (Picton, 2001). En los mamíferos, la hembra cuenta con una reserva de ovocitos que han interrumpido su crecimiento en los folículos primordiales, única fuente de ovocitos para ser ovulados durante su vida reproductiva. Los folículos primordiales se forman durante la vida fetal en bovinos (130 días), ovinos y porcinos (70 días), o alrededor del nacimiento en roedores (Fortune, 2002).

Un folículo primordial está compuesto de un ovocito cuyo crecimiento se ha detenido (poco antes del nacimiento) en la fase de diploteno de la profase I de la meiosis y está rodeado por una sola capa plana de células escamosas de la pregranulosa (Nilsson y Skinner, 2001). Cuando los folículos salen de la reserva, pasan de ser folículos primordiales a ser folículos primarios en transición y las células escamosas pregranulosas que los rodean se transforman en células cuboidales granulosas y empiezan a proliferar (Hirshfield, 1991).

Conforme los folículos continúan su desarrollo a través de estructuras primarias, secundarias y preantrales adquieren capas sucesivas de células granulosas, aumenta el tamaño del ovocito y se rodean de las células de la teca. Cuando la reserva disponible de folículos primordiales se acaba, la función reproductiva culmina (Faddy y Gosden, 1996).

El desarrollo de un folículo primordial hasta una estructura primaria de transición, al parecer está regulado por varios factores de crecimiento que actúan localmente dentro del ovario (Nilsson y Skinner, 2002). La regulación endocrina de la foliculogénesis envuelve a las gonadotropinas, además de hormonas y factores de crecimiento producidos localmente (Fortune *et al.*, 2004).

Existe evidencia (Hafez y Hafez, 2000) de que la foliculogénesis, hasta la etapa en que se forma el antro folicular, es independiente de la hormona folículo estimulante (FSH) y se ha confirmado que la fase inicial de la foliculogénesis es estimulada por otros factores (Díaz, 1999), mientras que el folículo antral requiere de gonadotropinas (Eppig, 2001).

El proceso gradual de desarrollo y diferenciación de un folículo, desde una estructura primordial

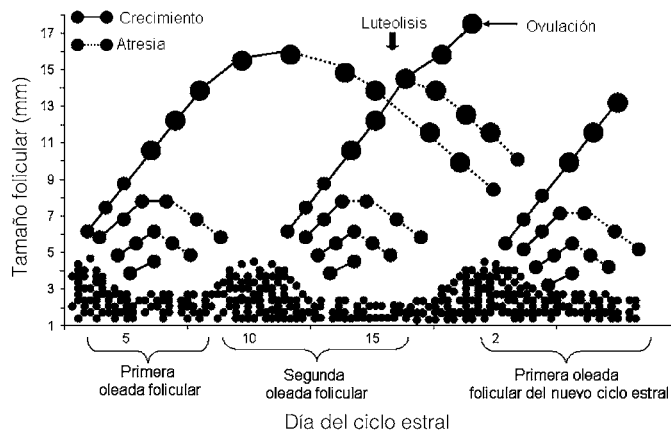


Figura 1. Representación esquemática de la dinámica folicular en bovinos. Durante el ciclo estral de la vaca regularmente ocurren 2 o 3 oleadas foliculares. En cada oleada, un grupo de folículos es escogido de la reserva para que inicien un proceso de crecimiento. De este conjunto, uno o varios son seleccionados y finalmente uno de ellos se convierte en dominante (●—●), el resto sufre atresia (○--○), en tanto que el folículo dominante de la última oleada está destinado a ovular.

hasta el folículo preovulatorio, toma aproximadamente 8 semanas en roedores y alrededor de 6 meses en mamíferos mayores, como el humano y el bovino (Fortune, 2002).

### Dinámica Folicular

El proceso de crecimiento continuo y regresión de folículos antrales que conduce al desarrollo del folículo preovulatorio se conoce como dinámica folicular y se refiere al crecimiento de dichas estructuras en oleadas o grupos. Durante un ciclo estral pueden ocurrir una o más oleadas (Lucy *et al.*, 1992). Como se esquematiza en la Figura 1, en cada oleada, un grupo de folículos es reclutado o escogido para que salgan del estado de latencia e inicien un proceso de crecimiento. De este conjunto, uno o varios son seleccionados y finalmente uno de ellos se convierte en dominante (en hembras monotocas), mientras el resto sufre atresia en tanto que el folículo dominante de la última oleada en un ciclo estral (CE) está destinado a ovular (Savio *et al.*, 1990).

En hembras de diferentes especies el número de oleadas foliculares durante el CE o menstrual es variable. En ovejas se ha observado de una hasta tres oleadas foliculares (Viñoles y Rubianes, 1998), mientras que en yeguas se reporta dos oleadas foliculares anovulatorias seguidas por una oleada ovulatoria (Ginther, 1990). En cabras se ha reportado de tres a cuatro oleadas foliculares (Menchaca y Rubianes, 2002).

En vacas, el desarrollo folicular durante el CE ocurre con mayor frecuencia en un patrón de dos a

tres oleadas (Knopf *et al.*, 1989). El CE es más largo en hembras con tres oleadas que en aquellas con dos, debido a que en las primeras (tres oleadas) se prolonga la fase lútea. Si la función lútea declina antes, el folículo más grande de la segunda oleada alcanza su máximo diámetro, permanece viable y se transforma en un folículo ovulatorio (Taylor y Rajamahendran, 1991). Consecuentemente, las vacas con dos oleadas producen folículos que son más grandes y viejos al momento de la ovulación que las vacas con tres oleadas (Ginther *et al.*, 1989), y la fertilidad en las primeras puede ser menor (Townson *et al.*, 2002).

Independientemente de la especie y del número de oleadas (Armstrong y Webb, 1997), cada una tiene tres fases: 1) reclutamiento, en la que un grupo de folículos adquiere la habilidad para responder a las gonadotropinas y empieza a crecer rápidamente; 2) selección, en la que un grupo de folículos es escogido para escapar del proceso de atresia y continuar creciendo, y 3) dominancia, en la que un folículo (en especies monotocas) se desarrolla de forma más rápida que el resto, suprimiendo el crecimiento de los subordinados e impidiendo el reclutamiento de un nuevo grupo de estructuras foliculares.

### Reclutamiento folicular

El reclutamiento folicular se refiere a la formación de una población de folículos antrales de donde uno o varios, dependiendo de la especie (monotoca o politoca), es seleccionado para la ovulación (Fortune *et al.*, 1991). En cada ciclo ovárico es reclutado un grupo de folículos primordiales que crecen de manera continua debido a los incrementos en las concentraciones de FSH (Webb *et al.*, 2003). Aún se desconoce por qué algunos folículos inician su crecimiento tan pronto como se forman, mientras que otros permanecen en latencia durante meses, años, o aún durante décadas, dependiendo de la especie (Fortune, 2002).

En la última década se han propuesto dos conceptos en cuanto al reclutamiento folicular, el reclutamiento inicial y el reclutamiento cíclico (McGee y Hsueh, 2000).

**Reclutamiento inicial.** El reclutamiento inicial se atribuye a que dejan de estar presentes algunos factores inhibitorios

que mantenían a los folículos en latencia. Se considera que es un proceso continuo que se inicia poco después de la formación del folículo, mucho antes de la pubertad (McGee y Hsueh, 2000). Tan pronto como ocurre la formación del folículo, algunos de ellos dejan la reserva y empiezan a crecer. Este proceso se conoce como activación folicular (Fortune, 2002). Cuando algún folículo sale de esta reserva, sigue creciendo hasta la ovulación o hasta que degenera (Hafez y Hafez, 2000).

Ovarios de rata o de ratón recién nacidos han sido cultivados con diversas sustancias que pudieran estar relacionadas con la activación folicular. Algunos de estos estudios han señalado a varios factores de crecimiento (Nilsson y Skinner, 2001), al factor de crecimiento neural y otras neurotropinas (Dissen *et al.*, 2001) y a la hormona inhibidora de los conductos de Müller (HAM) como reguladores de la activación (Durlinger *et al.*, 2002).

Fortune (2002) sugirió que la activación de los folículos *in vivo* es regulada por, al menos, un inhibidor que deriva de la región medular interna del ovario. Al respecto, Durlinger *et al.* (1999) demostraron que en ratones desprovistos, por mutación, de la hormona inhibidora de los conductos de Müller (HAM), la reserva folicular se agota antes que en ratones normales. Además, la HAM inhibió la activación folicular *in vitro* en ovarios de ratones recién nacidos (Durlinger *et al.*, 2002).

De los 35 miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante- $\beta$ , dos de ellos derivan del ovocito, el factor de crecimiento y diferenciación 9 (GDF9) y la proteína morfogénica ósea (BMP15, también conocida como GDF9B), y ambos son requeridos para el crecimiento folicular (Jüengel *et al.*, 2004).

El GDF9 es esencial para el desarrollo folicular de tal modo que los ratones desprovistos del gen que codifica para dicha proteína son infértiles, ya que su crecimiento folicular se bloquea en etapas muy tempranas (Jüengel *et al.*, 2004). Las mutaciones en el gen que codifica para el factor 9B de diferenciación del crecimiento (GDF9B) causan también alteraciones en el crecimiento folicular y esterilidad en algunas razas de ovejas (Hanrahan *et al.*, 2004).

Estudios *in vitro* han determinado que la comunicación entre las células de la granulosa y del ovocito es un fenómeno esencial para el crecimiento temprano del folículo. Para corroborar lo anterior, Tsafiriri (1997) separó el ovocito inmaduro de las célu-

las de la granulosa y el crecimiento se detuvo. McGee *et al.* (1997) observaron que, en roedores, los folículos preantrales cultivados en ausencia de su suero folicular sufren apoptosis a pesar de estar expuestos a las gonadotropinas, a sus análogos o al adenosin monofosfato cíclico (AMPC), por lo que las gonadotropinas probablemente no sean factores de sobrevivencia en el estado temprano de la foliculogénesis (McGee y Hsueh, 2000).

**Reclutamiento cíclico.** El reclutamiento cíclico tiene inicio después de la pubertad y resulta del incremento en los niveles de la FSH en la circulación sanguínea durante cada ciclo ovárico en que se rescata a un grupo de folículos antrales de la atresia (McGee y Hsueh, 2000). Antes de la formación del antro, el ovocito no es capaz de crecer más allá del diploteno de la primera división meiótica (Eppig, 2001). Sin embargo, la mayoría de los ovocitos en folículos antrales son meióticamente competentes (Handel y Eppig, 1997). Durante el reclutamiento cíclico, solamente sobrevive un número limitado de folículos y el destino del resto es la atresia. Los ovocitos en los folículos que sobreviven completan su crecimiento, adquieren su zona pelúcida y son competentes para reiniciar la meiosis (Trounson *et al.*, 1998).

El reclutamiento es detectado por ultrasonido como el crecimiento de un grupo de folículos de 4mm que ocurre durante los primeros 5 días del CE y posteriormente a los 10 y 16 días en vacas con tres oleadas (Ginther *et al.*, 1996), o por la presencia de folículos de 6mm en la yegua (Ginther *et al.*, 2001). El futuro folículo dominante emerge en vaquillas de 6 (Ginther *et al.*, 1997) a 7h (Kulick *et al.*, 1999), y en yeguas un día más temprano que el subordinado (Gastal *et al.*, 1997). Después de la emergencia de una oleada en ambas especies, 7 a 11 folículos entran en una fase de crecimiento común (Ginther *et al.*, 2001).

El pico sérico de la FSH ocurre al momento o poco antes de que el futuro folículo dominante de la oleada resultante alcance un diámetro de 4 mm (Bergfeld *et al.*, 1996). Apparently, los primeros folículos de 3 mm de una oleada aparecen durante el ascenso en el pico de la FSH y siguen creciendo hasta que los niveles de la hormona disminuyen a concentraciones basales (Ginther *et al.*, 1996).

Tanto la primera como la segunda oleada van precedidas por un aumento en los niveles séricos de FSH. Al aproximarse el estro, se registran dos

picos de dicha hormona temporalmente adyacentes. El primero, corresponde al pico preovulatorio de GnRH/LH que induce la ovulación, y el segundo ocurre poco después de la liberación del ovocito y se asocia con la emergencia de la primera oleada folicular (Ginther, 2000).

### *Selección y dominancia folicular*

La selección folicular ocurre al final de la fase común de crecimiento (Ginther *et al.*, 2001). El folículo dominante crece a una tasa constante y el resto de los folículos subordinados sufren atresia o temporalmente crecen a una velocidad menor y posteriormente dejan de hacerlo. A este fenómeno se le ha denominado desviación (Ginther *et al.*, 1997). La desviación durante la oleada folicular en bovinos empieza con una reducción en la tasa de crecimiento de los folículos subordinados; en contraste, se presenta una tasa de crecimiento constante en el folículo dominante (Beg *et al.*, 2002).

En vaquillas la desviación de la tasa de crecimiento de los dos folículos de mayor diámetro tiene inicio cuando el diámetro del futuro folículo dominante y el del subordinado son de 8,5 y 7,7mm, respectivamente, 2 a 3 días después de iniciada la oleada (Ginther *et al.*, 2002a), mientras que en yeguas se presenta cuando el diámetro del futuro folículo dominante es de 22mm y el subordinado mide 19mm, 6 días después del inicio de la oleada (Watson *et al.*, 2002).

### **Posibles Mecanismos Fisiológicos Asociados a la Desviación**

Antes de que inicie la desviación, algunos eventos bioquímicos en el interior del folículo aseguran la futura dominancia de la estructura seleccionada (Beg y Ginther, 2006). Los factores intrafoliculares que han sido sugeridos como candidatos para la regulación de la desviación son aquellos relacionados con el sistema de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), esteroides, inhibina-A, activina-A, receptores de gonadotropinas, factores angiogénicos y otros factores intrafoliculares (Ireland *et al.*, 2004). Sin embargo, los únicos factores que han estado implicados temporalmente o funcionalmente en la desviación son los IGF y su sistema asociado, el estradiol y los receptores de la hormona luteinizante (LH). El mecanismo que activa esos procesos bioquímicos no es claro, pero ocurre durante un descenso progre-

sivo en las concentraciones circulantes de FSH y un incremento inicial en la LH (Beg y Ginther, 2006).

El intervalo desde que empieza la disminución de los niveles de FSH y el inicio de la desviación es de 3 días en la vaca y la yegua. Después de haber iniciado la desviación, las concentraciones de FSH siguen bajando durante 10 a 20h en vaquillas y durante varios días en las yeguas (Ginther *et al.*, 2001). Se ha señalado también (Ginther *et al.*, 1996) que el folículo seleccionado suprime la secreción de FSH, dando como resultado final la pérdida de los folículos subordinados.

Ciertos tipos de inhibina están relacionadas con la disminución de las concentraciones séricas de la FSH (Ginther, 2000). Sin embargo, no se han observado diferencias en la concentración total de inhibina, inhibina-A y -B y activina-A entre los tres folículos de mayor diámetro durante el proceso de selección (Austin *et al.*, 2001) o entre los dos folículos de mayor tamaño antes del inicio de la desviación en vacas (Beg *et al.*, 2002). En yeguas, las concentraciones de inhibina-A y activina-A empiezan a aumentar en el futuro folículo dominante desde antes de que inicie el proceso de desviación, situación que no ocurre en el futuro folículo subordinado y esa diferencia continúa después de iniciada la desviación (Donadeu y Ginther, 2002). Las concentraciones de inhibina-B no cambian antes de que comience la desviación. Cuando se elimina el folículo de mayor diámetro (FMD) al inicio de la desviación, las concentraciones de activina-A e inhibina-A aumentan en el segundo folículo más grande (FSD) pero lo hacen después de que esta estructura alcanza el diámetro característico del inicio de la desviación (Ginther *et al.*, 2002b).

Una característica del folículo seleccionado es su mayor capacidad para la producción de estradiol tanto en vacas como en yeguas (Ginther *et al.*, 2003). El estradiol en la hembra bovina empieza a incrementarse en la circulación al momento en que inicia la desviación (Kulick *et al.*, 1999), lo que ocasiona el descenso de la FSH (Ginther *et al.*, 2001). La diferencia en la concentración de estradiol en el fluido del FMD y el FSD es notoria desde poco antes o al inicio de la desviación (Beg *et al.*, 2001). En yeguas, el estradiol sanguíneo empieza a elevarse el día previo al inicio de la desviación. Cuando se destruye de manera experimental el FMD al momento en que inicia la desviación, los niveles de estradiol ya no siguen aumentando, pero sí lo hacen

los valores de FSH, fenómeno que no se observa cuando el folículo que se desactiva es el FSD (Gastal *et al.*, 1999).

Algunos efectos autocrinos y paracrinos del estradiol en las células de la granulosa incluyen un aumento en la actividad de la aromataasa (Gore-Langton y Armstrong, 1994), promoción de una mayor expresión de receptores para la FSH y la LH, incremento en la sensibilidad a las gonadotropinas (Richards *et al.*, 1979) y una mayor síntesis de IGF-1 (Hsu y Hammond, 1987). Los folículos seleccionados tienen concentraciones más altas de estradiol en el fluido folicular (Fortune *et al.*, 2001) debido a que se incrementan los niveles de ARNm para la aromataasa en las células de la granulosa y promueven la conversión de los andrógenos a estradiol. Bergfelt *et al.* (2001) observaron que en las yeguas se presentan incrementos en las concentraciones de LH poco antes de la desviación. Probablemente este mecanismo juega un papel importante en la producción de estradiol y de inhibina por el folículo dominante en ese momento.

El tratamiento crónico de vacas con una sustancia supresora de GnRH inhibió la secreción pulsátil de LH y el crecimiento del FMD se detuvo al alcanzar 7 a 9mm, lo que destaca la necesidad de la LH para el desarrollo folicular posterior a la desviación, de manera que el folículo seleccionado, que inicialmente fue dependiente de FSH, cambia su dependencia a la LH para continuar su crecimiento y sintetizar estradiol (Evans *et al.*, 1994).

En vaquillas y aparentemente en yeguas se ha observado que las células de la granulosa del futuro folículo dominante adquieren receptores para la LH (LHr) justo antes de que empiece la desviación, provocando con ello que la LH tenga un efecto funcional en las células de la granulosa, ocasionando una cascada de eventos que conducen a la desviación durante el descenso de la FSH (Beg *et al.*, 2001). Estos investigadores determinaron la cantidad de ARNm para LHr en las dos categorías de folículos más grandes de la primera oleada folicular en ovarios de vaca y observaron que ocurre una divergencia creciente de la concentración de ARNm que codifica la síntesis de LHr, entre las dos estructuras de mayor tamaño (FMD y FSD), desde las 8h previas a que se manifieste diferencia en el diámetro folicular (desviación) y en el contenido de estradiol del líquido folicular. En otro estudio Xu *et al.* (1995) observaron un aumento en el ARNm para la síntesis de LHr sobre las células de la granulosa entre el día

2 y 4 (el día 0 es el día en que emerge la oleada). Al momento de la desviación esperada, el incremento de ARNm para la síntesis de LHr en las células de la teca fue de cuatro veces, con respecto a 2 días después. En bovinos (Bao *et al.*, 1997) se encontró también un incremento en ARNm para LHr en las células de la granulosa de folículos de 10,8mm de diámetro, aumentando al doble cuando alcanzaron los 13,2mm y otras dos veces al llegar a los 15mm. Recientemente Luo *et al.* (2005) encontraron que la cantidad de ARNm que codifica la síntesis LHr fue 8 veces más alta en el FMD vs el FSD en el día equivalente al inicio de la desviación. En otro estudio, el crecimiento del folículo dominante después del momento equivalente a la desviación se asoció con un aumento de la concentración de ARNm para LHr (Mihm *et al.*, 2006).

La participación del sistema IGF en el desarrollo folicular y en la selección del folículo dominante es relevante (Donadeu y Ginther, 2002). Este sistema tiene varios componentes, entre los que se incluyen dos factores de crecimiento (IGF-1 e IGF-2), dos receptores (tipo 1 y tipo 2), seis proteínas de unión para IGFs (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 y -6) y proteasas específicas que degradan las IGFBPs (Spicer, 2004).

Los IGFs funcionan como moduladores de la acción de las gonadotropinas a nivel celular. Estimulan la proliferación y diferenciación de las células de la granulosa y de la teca, mostrando distintos patrones de especificidad para su expresión en el tejido folicular de diferentes especies (Armstrong y Webb, 1997).

Las actividades autocrinas-paracrinas de los IGF-1 y -2 incluyen el estímulo del crecimiento celular, incremento de la producción de progesterona y estradiol y un aumento de la sensibilidad de las células de la granulosa al estímulo de la FSH en bovinos (Monget y Monniaux, 1995).

Las acciones de los IGFs son ejercidas a través de los receptores tipo 1 principalmente, pero la unión a dichos receptores puede ser modulada por las IGFBPs (Fortune *et al.*, 2001) y la mayoría de los reportes indican que tienen un efecto inhibitorio sobre la influencia de las gonadotropinas en el crecimiento y diferenciación folicular, de tal manera que los cambios en los niveles intrafoliculares de IGFBPs pueden modificar la biodisponibilidad de los IGFs, reduciendo el efecto de las gonadotropinas sobre las células foliculares (Poretsky *et al.*, 1999).

Las concentraciones de IGF-1 en el FMD de vacas no aumen-

tan en asociación con la desviación; sin embargo, antes de que inicie ese proceso disminuyen en el FSD (Beg *et al.*, 2002). Cuando en ese experimento se eliminó el FMD en el momento de la desviación esperada, el diámetro del FSD y su concentración de IGF-1 libre fueron mayores a los valores registrados en las estructuras de esta misma categoría presentes en ovarios intactos utilizados como testigo. En yeguas, la concentración de IGF-1 libre se incrementó en el FMD antes del inicio de la desviación (Donadeu y Ginther, 2002). Estos hallazgos evidencian que en las especies mencionadas el IGF-1 es un iniciador del comienzo de la desviación y consecuentemente un mecanismo de selección folicular (Beg y Ginther, 2006).

Se ha señalado que las IGFs juegan un papel relevante en la regulación de la biodisponibilidad de IGFs a través de su unión a estas últimas y evitando que se unan a sus receptores (Armstrong y Webb, 1997). Las IGFs inhiben la inducción del crecimiento y diferenciación folicular derivados de las gonadotropinas evitando la acción de los IGFs a nivel celular (Monget *et al.*, 1996).

En el ganado bovino, las concentraciones de IGFBP-4 y -5 fueron menores en el FMD al momento y después de la desviación (Rivera y Fortune, 2003). En equinos, el IGF-1 libre se correlacionó negativamente con los niveles de IGFBP-2, -4 y -5 en folículos de diferente tamaño (Spicer *et al.*, 2005). Se ha observado que la concentración de IGFBP-2 en el fluido del FMD y en el FSD es similar antes de que empiece la desviación, aumentando en el FSD después de que se inicia la desviación en bovinos (Beg *et al.*, 2001) y en equinos (Donadeu y Ginther, 2002).

Al parecer, los folículos dominantes adquieren la capacidad de separar el IGF a través de un proceso enzimático regulado por proteasas, tales como la proteína plasmática-A asociada con la preñez (PAPP-A) que degrada a las IGFs (Spicer, 2004). De esta forma, un fenómeno crítico para la selección y dominancia parece ser el descenso en la proteína de unión, que aumenta la disponibilidad de IGF para interactuar con sus receptores y en sinergismo con la FSH, promueve el crecimiento folicular y la aromatización (Fortune *et al.*, 2001). En vacas, se ha observado una mayor actividad proteolítica para IGFBP-4 y -5 en el FMD que en el FSD antes de la desviación, hecho que se asoció temporalmente con una mayor concentración de IGF-1 en el FMD y

concentraciones más altas de IGFBP-4 y -5 en el FSD (Rivera y Fortune, 2003). En yeguas, la inyección intrafolicular de PAPP-A en el FSD al inicio de la desviación incrementó la concentración de IGF-1 (Ginther *et al.*, 2005). De acuerdo con lo anterior, al parecer la inducción de la actividad proteolítica en el sistema IGF es un evento que ocurre en una etapa temprana de la selección folicular (Beg y Ginther, 2006).

## Conclusiones

La activación de los folículos primordiales al parecer es regulada por una gama amplia de factores y las evidencias sugieren que el inicio del crecimiento de un folículo individual o su permanencia en la reserva puede depender de un balance entre factores que lo estimulen y otros que lo inhiban.

El crecimiento folicular ovárico ocurre en forma de ondas u oleadas. En cada una de ellas, varios folículos inician un proceso de crecimiento, y de éstos, uno es seleccionado para dominar sobre los demás (vaca y yegua), seguir creciendo e inhibir el desarrollo de los subordinados, los cuales sufren atresia.

No se conoce con certeza qué factores influyen antes de la pubertad para que un folículo primordial deje de formar parte de la reserva y reinicie su crecimiento en un proceso que se ha denominado reclutamiento inicial, aunque se han señalado algunos factores de crecimiento, ciertas neurotrofinas y a la hormona inhibidora de los conductos de Müller. La etapa del reclutamiento conocida como reclutamiento cíclico tiene inicio después de la pubertad, como resultado de los incrementos en la secreción de FSH.

La dinámica folicular en los ovarios es regulada por señales endocrinas (gonadotropinas y esteroides ováricos), hormonas peptídicas producidas localmente en los ovarios y por algunos factores de crecimiento.

Cada una de las ondas foliculares es precedida por incrementos séricos de la FSH, alcanzando su nadir poco antes de que inicie la desviación folicular, proceso en el cual el diámetro del futuro folículo dominante es mayor que el del folículo subordinado. La desviación folicular se asocia con el descenso de la FSH a niveles séricos basales, probablemente por efectos de la inhibina. La elevación transitoria de los niveles de la LH al momento de la desviación estimula el sistema IGF, así como la secreción de estrógenos. Al inicio de la desviación, el folículo de

mayor tamaño es capaz de utilizar las bajas concentraciones de la FSH, actividad que parece ser reforzada por los efectos locales del estradiol y del IGF-I. En ese momento, el folículo subordinado menos desarrollado no es capaz de sostenerse con las bajas concentraciones de FSH.

La selección folicular y el desarrollo de dominancia involucran la integración de mecanismos sistémicos y locales. La integración óptima de esos mecanismos determina la respuesta de folículos individuales a las gonadotropinas. Los IGFs actúan a través de su unión a receptores regulada por las IGFs. Así, estas proteínas ejercen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento folicular, regulando la biodisponibilidad de IGFs. En etapas tempranas de la selección, los folículos dominantes adquieren la capacidad para degradar enzimáticamente las IGFs, aumentando así la disponibilidad de IGFs.

## REFERENCIAS

- Armstrong DG, Webb R (1997) Ovarian follicular dominance: the role of intraovarian growth factors and novel proteins. *Rev. Reprod.* 2: 139-146.
- Austin EJ, Mihm M, Evans ACO, Knight PG, Ireland JLH, Ireland JJ, Roche JF (2001) Alterations in intrafollicular regulatory factors and apoptosis during selection of follicles on the first follicular wave of the bovine estrous cycle. *Biol. Reprod.* 64: 839-848.
- Bao B, Garverick HA, Smith GW, Smith MF, Salfen BE, Youngquist RS (1997) Changes in messenger ribonucleic acid encoding luteinizing hormone receptor, cytochrome P450-side chain cleavage, and aromatase are associated with recruitment and selection of bovine ovarian follicles. *Biol. Reprod.* 56: 1158-1168.
- Beg MA, Ginther OJ (2006) Follicle selection in cattle and horses: role of intrafollicular factors. *Reproduction* 132: 365-377.
- Beg MA, Bergfelt DR, Kot K, Wiltbank MC, Ginther OJ (2001) Follicular fluid factors and granulosa-cell gene expression associated with follicle deviation in cattle. *Biol. Reprod.* 64: 24-33.
- Beg MA, Bergfelt DR, Kot K, Ginther OJ (2002) Follicle selection in cattle: dynamics of follicular fluid factors during development of follicle dominance. *Biol. Reprod.* 66: 120-126.
- Bergfeld EGM, Kojima FN, Cupp AS, Wehrman ME, Peters KE, Mariscal V, Sánchez T, Kinder JE (1996) Changing dose of progesterone results in sudden changes in frequency of luteinizing hormone pulses and secretion of 17 $\beta$ -estradiol in bovine females. *Biol. Reprod.* 54: 546-553.
- Bergfelt DR, Gastal EL, Ginther OJ (2001) Response of estradiol and inhibin to experimentally reduced luteinizing hormone during follicle deviation in mares. *Biol. Reprod.* 65: 426-432.

- Díaz T (1999) Dinámica del desarrollo folicular ovárico durante el ciclo estral en el bovino. *Rev. Fac. Cien. Vet. UCV* 40: 3-18.
- Dissen GA, Romero C, Hirshfield AN, Ojeda SR (2001) Nerve growth factor is required for early follicular development in the mammalian ovary. *Endocrinology* 142: 2078-2086.
- Donadeu FX, Ginther OJ (2002) Changes in concentrations of follicular fluid factors during follicle selection in mares. *Biol Reprod.* 66: 1111-1118.
- Driancourt MA (1991) Follicular dynamics in sheep and cattle. *Theriogenology* 35: 55-79.
- Durlinger ALL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JTJ, Grootegoed JA, Themmen APN (1999) Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in mouse ovary. *Endocrinology* 140: 5789-5796.
- Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JTJ, Grootegoed JA, Themmen APN (2002) Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 143: 1076-1084.
- Eppig JJ (2001) Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction* 122: 829-838.
- Evans ACO, Adams GP, Rawlings NC (1994) Endocrine and ovarian follicular changes leading up to the first ovulation in prepubertal heifers. *J. Reprod. Fertil.* 100: 187-194.
- Faddy MJ, Gosden RG (1996) A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Human Reprod.* 11: 1484-1486.
- Fortune JE (2002) Activation of primordial follicles. En Eppig J, Hegele-Hartung CH, Lessl M (Eds.) *The future of the oocyte basic and clinical aspects*. Springer. Nueva York, EEUU. pp. 11-21.
- Fortune JE, Sirois J, Turzillo AW, Laver M (1991) Follicle selection in domestic ruminants. *J. Reprod. Fertil.* 43 (Suppl 1): 187.
- Fortune JE, Rivera GM, Evans ACO, Turzillo AM (2001) Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. *Biol. Reprod.* 65: 648-654.
- Fortune JE, Rivera GM, Yang MY (2004) Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Anim. Reprod. Sci.* 82-83: 109-126.
- Gastal EL, Gastal MO, Bergfelt DR, Ginther OJ (1997) Role of diameter differences among follicles in selection of a future dominant follicle in mares. *Biol. Reprod.* 57: 1320-1327.
- Gastal EL, Gastal MO, Wiltbank MC, Ginther OJ (1999) Follicle deviation and intrafollicular and systemic estradiol concentrations in mares. *Biol. Reprod.* 53: 931-939.
- Ginther OJ (1990) Folliculogenesis during the transitional period and early ovulatory season in mares. *J. Reprod. Fertil.* 90: 311-320.
- Ginther OJ (2000) Selection of the dominant follicle in cattle and horses. *Anim. Reprod. Sci.* 60-61: 61-79.
- Ginther OJ, Knopf L, Kastelic JP (1989) Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrus cycle with two and three follicular waves. *J. Reprod. Fertil.* 87: 223-230.
- Ginther OJ, Wiltbank MC, Fricke PM, Gibbons JR, Kot K (1996) Selection of the dominant follicle in cattle. *Biol. Reprod.* 55: 1187-1194.
- Ginther OJ, Kot K, Kulic LJ, Wiltbank MC (1997) Emergence and deviation of follicles during the development of follicular waves in cattle. *Theriogenology* 48: 75-87.
- Ginther OJ, Beg MA, Bergfelt DR, Donadeu FX, Kot K (2001) Follicle selection in monovular species. *Biol. Reprod.* 65: 638-647.
- Ginther OJ, Beg MA, Bergfelt DR, Kot K (2002a) Activin a, estradiol, and free insulin-like growth factor I in follicular fluid preceding the experimental assumption of follicle dominance in cattle. *Biol. Reprod.* 67: 14-19.
- Ginther OJ, Meira C, Beg MA, Bergfelt DR (2002b) Follicle and endocrine dynamics during experimental follicle deviation in mares. *Biol. Reprod.* 67: 862-867.
- Ginther OJ, Beg MA, Donadeu FX, Bergfelt DR (2003) Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Anim. Reprod. Sci.* 78: 239-257.
- Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Beg MA (2005) In vivo effects of pregnancy-associated plasma protein-A, activin-A and vascular endothelial growth factor on other follicular-fluid factors during follicle deviation in mares. *Reproduction* 129: 489-496.
- Gore-Langton RE, Armstrong DT (1994) Follicular steroidogenesis and its control. En Knobil E, Neill JD (Eds.) *The physiology of reproduction*. Raven Press. Nueva York, EEUU. pp. 571-627.
- Hafez ESE, Hafez B (2000) Folliculogenesis, egg maturation, and ovulation. En Hafez ESE, Hafez B (Eds.) *Reproduction in Farm Animals*. Lippincott Williams and Wilkins. Pennsylvania, EEUU. pp. 68-81.
- Handel MA, Eppig JJ (1997) Sexual dimorphism in the regulation of mammalian meiosis. En Handel MA (Ed.) *Current topics in developmental biology meiosis and gametogenesis*. Academic Press. Orlando, FL, EEUU. pp. 333-358.
- Hanrahan JP, Gregan SM, Mulsant P, Mullen M, Davis GH, Powell R, Galloway SM (2004) Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis Aries*). *Biol. Reprod.* 70: 900-909.
- Hirshfield AN (1991) Development of follicles in the mammalian ovary. *Int. Rev. Cytol.* 124: 43-101.
- Hsu CJ, Hammond JM (1987) Gonadotropins and estradiol stimulate immunoreactive insulin-like growth factor-I production by porcine granulosa cells in vitro. *Endocrinology* 120: 198-207.
- Ireland JLH, Jiménez-Krassel F, Winn ME, Burns DS, Ireland JJ (2004) Evidence for autocrine and paracrine roles of  $\alpha$ -macroglobulin in regulation of estradiol production by granulosa cells and development of dominant follicles. *Endocrinology* 145: 2784-2794.
- Juengel JL, Bodensteiner KJ, Heath DA, Hudson NL, Moeller CL, Smith P, Galloway SM, Davis GH, Sawyer HR, McNatty KP (2004) Physiology of GDF9 and BMP15 signalling molecules. *Anim. Reprod. Sci.* 82-83: 447-460.
- Knopf L, Kastelic JP, Schallenberger E, Ginther OJ (1989) Ovarian follicular dynamics in heifers: Test of two-wave hypothesis by ultrasonically monitoring individual follicles. *Domest. Anim. Endocrinol.* 6: 111-119.
- Kulick LJ, Kot K, Wiltbank MC, Ginther OJ (1999) Follicular and hormonal dynamics during the first follicular wave in heifers. *Theriogenology* 52: 913-921.
- Lucy MC, Savio JD, Badinga L, De La Sota RL, Thatcher WW (1992) Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J. Anim. Sci.* 70: 3615-3626.
- Luo W, Gumen A, Wiltbank MC (2005) The role of LH in changing gene expression during selection of a dominant follicle in cattle. En *Proc. 38th Annu. Meet. Soc. Study Reprod. Biol. Reprod. Special Issue*. p. 92.
- McGee EA, Hsueh AJW (2000) Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr. Rev.* 21: 200-214.
- McGee EA, Spears N, Minami S, Hsu SY, Chun SY, Billig H, Hsueh AJ (1997) Pre-antral ovarian follicles in serum-free culture: suppression of apoptosis after activation of the cyclic guanosine 39,59-monophosphate pathway and stimulation of growth and differentiation by follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 138: 2417-2424.
- Menchaca A, Rubianes E (2002) Relation between progesterone concentration during the early luteal phase and follicular dynamics in goats. *Theriogenology* 57: 1411-1419.
- Mihm M, Baker PJ, Ireland JLH, Smith GW, Coussens PM, Evans ACO, Ireland JJ (2006) Molecular evidence that growth of dominant follicle involves a reduction in follicle stimulating hormone dependence and an increase in luteinizing hormone dependence in cattle. *Biol. Reprod.* 74: 1051-1059.
- Monget P, Monniaux D (1995) Growth factors and the control of folliculogenesis. *J. Reprod. Fertil.* 49 (Suppl 1): 321-333.
- Monget P, Besnard N, Huet C, Pisselet C, Monniaux D (1996) Insulin-like growth factor binding proteins and ovarian folliculogenesis. *Hormone Res.* 45: 211-217.
- Nilsson EE, Skinner MK (2001) Cellular interactions that control primordial follicle development and folliculogenesis. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 8: 17-20.
- Nilsson EE, Skinner MK (2002) Growth and differentiation factor-9 stimulates progression of early primary but not primordial rat ovarian follicle development. *Biol. Reprod.* 67: 1018-1024.
- Picton HM (2001) Activation of follicle development: the primordial follicle. *Theriogenology* 55: 1193-1210.

- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC (1999) The insulin related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.* 20: 535-582.
- Richards JS, Jonassen JA, Rofles AL, Kersey K, Reichert LE (1979) Adenosine 3',5'-monophosphate, luteinizing hormone receptor, and progesterone during granulosa cell differentiation: effects of estradiol and follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 104: 765-773.
- Rivera GM, Fortune JE (2003) Proteolysis of insulin-like growth factor binding proteins-4 and -5 in bovine follicular fluid: implications for ovarian follicle selection and dominance. *Endocrinology* 144: 2977-2987.
- Roche JF, Boland MP (1991) Turnover of dominant follicles in cattle of different reproductive status. *Theriogenology* 35: 81-90.
- Savio JD, Boland MP, Roche JF (1990) Development of dominant follicles and length of ovarian cycles in postpartum dairy cows. *J. Reprod. Fert.* 88: 581-588.
- Spicer LJ (2004) Proteolytic degradation of insulin-like growth factor binding proteins by ovarian follicles: a control mechanism for selection of dominant follicles. *Biol. Reprod.* 70: 1223-1230.
- Spicer LJ, Santiago CA, Davidson TR, Bridges TS, Chamberlain CS (2005) Follicular fluid concentrations of free insulin-like growth factor (IGF)-I during follicular development in mares. *Domest. Anim. Endocrinol.* 29: 573-581.
- Taylor C, Rajamahendran R (1991) Follicular dynamics corpus luteum growth and regression in lactating dairy cattle. *Can. J. Anim. Sci.* 71: 61-67.
- Townson DP, Tsang CW, Butler WR, Frajblat M, Griel LC Jr, Jhonson CJ, Milvae RA, Niksic GM, Plate JL (2002) Relationship of fertility to ovarian follicular waves before breeding in dairy cows. *J. Anim. Sci.* 80: 1053-1058.
- Trounson A, Anderiesz C, Kaushe GM, Wood LN (1998) Oocyte maturation. *Human Reprod.* 3: 52-62.
- Tsafriiri A (1997) Follicular development: impact on oocyte quality. En Fauser BCJM (Ed.) *FSH: action and intraovarian regulation*. Parthenon. Nueva York, EEUU. pp. 83-105.
- Viñoles C, Rubianes E (1998) Origin of the preovulatory follicle after induced luteolysis during the early luteal phase in ewes. *Can. J. Anim. Sci.* 78: 429-431.
- Watson ED, Thomassen R, Steele M, Heald M, Leask R, Groome NP, Riley SC (2002) Concentrations of inhibin, progesterone and oestradiol in fluid from dominant and subordinate follicles from mares during spring transition and the breeding season. *Anim. Reprod. Sci.* 74: 55-67.
- Webb R, Nicholas B, Gong JG, Campbell BK, Gutiérrez CG, Garverick HA, Armstrong DG (2003) Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reproduction* 61: 71-90.
- Xu Z, Garverick HA, Smith GW, Smith MF, Hamilton SA, Youngquist RS (1995) Expression of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acids in bovine follicles during the first follicular wave. *Biol. Reprod.* 53: 951-957.

## OVARIAN FOLLICULAR GROWTH IN DOMESTIC ANIMALS: A REVIEW

José Luis Espinoza-Villavicencio, Ricardo Ortega Pérez, Alejandro Palacios Espinosa, Javier Valencia Méndez and Carlos Fernando Aréchiga Flores

### SUMMARY

*Follicular development during a reproductive cycle in the ovaries of most domestic animals follows a pattern of two or three waves or groups. During that process, three different physiological events have been identified: recruitment, selection and dominance of the larger follicles over smaller ones. A group of primordial follicles is recruited in each wave, which then grow. Selection of a dominant follicle occurs at the end of the common growth phase. The dominant follicle grows at a constant rate, and weaker follicles undergo atresia, or they grow temporarily at a reduced rate and later succumb. Follicular deviation is a relatively new concept in understanding dominant follicle selection. Deviation refers to a well-known difference in the growth rate between the two largest follicles*

*present in the ovary in a single pregnancy female. The physiological mechanisms implied in the processes of deviation and selection have not been defined completely, but apparently they are related to the acquisition of luteinizing hormone receptors in the granulosa of the dominant follicle, an increase in its estradiol production, and to a reduction in circulating concentrations of the stimulating follicle hormone. The IGF system is also implied by its insulin growth factors (IGF-1 and -2), binding proteins (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 and -6), and specific proteases that degrade the IGFBPs. The endocrine, paracrine and autocrine relationships in follicular growth are described, with emphasis on the mentioned physiological factors involved in the processes of deviation and selection.*

## CRESCIMENTO FOLICULAR OVARIANO EM ANIMAIS DOMÉSTICOS: UMA REVISÃO

José Luis Espinoza-Villavicencio, Ricardo Ortega Pérez, Alejandro Palacios Espinosa, Javier Valencia Méndez e Carlos Fernando Aréchiga Flores

### RESUMO

*O desenvolvimento folicular ovariano nos animais domésticos durante um ciclo estral segue um padrão de dois ou três ondas ou grupos de folículos que crescem. Nesse processo estão identificados três eventos fisiológicos: o recrutamento, a seleção e a dominância que exerce o folículo de maior tamanho sobre os subordinados. Em cada onda folicular é recrutado um grupo de folículos primordiais que posteriormente crescem. A seleção do folículo dominante ocorre ao final da fase comum de crescimento. O folículo dominante continua crescendo a uma taxa constante e o resto dos folículos sofre atresia. O desvio folicular é um conceito relativamente novo e se refere ao início de uma diferença notável na taxa de crescimento entre os dois folículos maiores presentes no ovário*

*de fêmeas monotocas. Os mecanismos fisiológicos implicados no processo de desvio e seleção não têm sido definidos completamente, mas ao parecer se relacionam com a aquisição de receptores para o hormônio luteinizante na granulosa do folículo dominante, um incremento na produção de estradiol por este último e a diminuição das concentrações do hormônio folículo-estimulante. Encontra-se implicado também o sistema através de fatores de crescimento insulínicos (IGF-1 e -2), proteínas de união (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 e -6) e proteases específicas que degradam as IGFBPs. Descrevem-se as relações endócrinas, parácrinas e autócrinas do crescimento folicular, com ênfase nos fatores fisiológicos apontados e que estão envolvidos no processo de desvio e seleção.*