

# Factores relacionados con la dinámica folicular en la hembra bovina<sup>1</sup>

## Factors Associated with Follicular Dynamics in Female Bovines

Néstor I. Tovío-Luna MSc Ph.D. (c)\*

\* Zootecnista de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. MSc en Ciencias (Salud Animal-Fisiología de la Reproducción) de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Ph.D. (c) en Ciencias (Salud y Producción Animal-Fisiología de la Reproducción) de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Docente investigador en el Grupo de Investigación en Fisiología y Biotecnología Reproductiva (GIFBRA) de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de Cundinamarca, sede Fusagasugá. Docente de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de La Salle. Investigador en el Grupo Biología de la Adaptación de los Animales al Trópico de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Correo electrónico: nitoviol@unal.edu.co

Arturo Duica-Amaya MSc\*\*

\*\* Médico Veterinario de la Universidad de La Salle. MSc en Ciencias (Salud Animal-Fisiología de la Reproducción) de la Universidad Nacional de Colombia. Investigador en el Grupo de Investigación en Fisiología y Biotecnología Reproductiva (GIFBRA) de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de Cundinamarca, sede Fusagasugá. Investigador en el Grupo Biología de la Adaptación de los Animales al Trópico de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Correo electrónico: aduica@hotmail.com

Recibido: 4 de mayo del 2012 • Aceptado: 8 de agosto del 2012

### Resumen

El sistema de desarrollo folicular ovárico en la hembra bovina se encuentra bajo el control del sistema endocrino y paracrino en el que intervienen las hormonas gonadotrópicas (FSH y LH), las citoquinas que actúan como mensajeros químicos, los factores de crecimiento, que favorecen varios procesos como la proliferación celular, las hormonas esteroides y otras moléculas reguladoras. El folículo ovárico experimenta una rápida proliferación celular durante su crecimiento temprano, el cual aparentemente es independiente de las gonadotropinas circulantes (FSH y LH), pero es susceptible a la acción de los factores de crecimiento, los cuales son sustancias de origen proteico que actúan por mecanismos autocrinos y paracrinos interviniendo en la actividad mitótica de la célula, desencadenando una proliferación, modelación y reorganización de

### Abstract

The ovarian follicular development system in cows is controlled by endocrine and paracrine systems affected by gonadotropic hormones (FSH and LH), in which cytokines act as chemical messengers, as well as by growth factors (favoring multiple processes such as cell proliferation), steroid hormones and other regulatory molecules. The ovarian follicle undergoes rapid cell proliferation during its early growth, which apparently is independent of circulating gonadotropins (FSH and LH). It is susceptible to the action of growth factors, which are protein-based substances that act by means of autocrine and paracrine mechanisms that intervene in the mitotic activity of the cell, triggering the proliferation, modeling and reorganization of tissues, as in the transitory structures present in the ovary (corpus luteum and follicles). There is thus evidence of a series

---

Cómo citar este artículo: Tovío-Luna NI, Duica-Amaya A. Factores relacionados con la dinámica folicular en la hembra bovina. *Spei Domus*. 2012; 8(17):38-47.

<sup>1</sup> Revisión de literatura que tiene el objetivo de comprender con mayor claridad el patrón dinámico de comportamiento que establece los fenómenos que se encuentran involucrados en la dinámica folicular en la hembra bovina.

los tejidos, como ocurre en las estructuras transitorias presentes en el ovario (cuerpos lúteos y folículos). De acuerdo con lo anterior se evidencia una serie de fenómenos y aspectos involucrados en el patrón de crecimiento de las ondas foliculares ováricas, lo que determina que constantemente se realicen revisiones actualizadas de literatura esto con la finalidad de poder comprender con mayor claridad el patrón dinámico de comportamiento que establece los fenómenos que se encuentran involucrados en la dinámica folicular en la hembra bovina, lo que determina la temática de la presente revisión de literatura.

**Palabras clave:** ciclo estral, folículo ovárico, gonadotropinas.

## Introducción

Gracias al uso de la ultrasonografía como herramienta efectiva para realizar el seguimiento y la evaluación de las estructuras a nivel ovárico (1), diversos investigadores han confirmado la presencia de ondas y patrones de crecimiento folicular en el ovario (2). Una onda de desarrollo folicular podría definirse como el desarrollo armónico y simultáneo de varios folículos ováricos antrales pequeños, de los cuales, debido a mecanismos moleculares, se seleccionará el folículo ovulatorio (3).

Se ha verificado que en cada ciclo estral el número de ondas de crecimiento folicular varía de 1 a 6, presentándose en la mayoría de las vacas 2 a 3 ondas (4). En un ciclo con 2 de estas ondas, la maduración del segundo folículo ovárico dominante coincide con la regresión del cuerpo lúteo y culmina con la ovulación folicular (5). Cuando se presentan más de 3 ondas de crecimiento folicular, se evidencia un ciclo estral de mayor duración, debido a que se posterga el celo al no ovular el segundo o tercer folículo dominante; en consecuencia, el tercero o sexto folículo requiere un tiempo para madurar y poder ovular (6).

Los mecanismos por los cuales se da la selección folicular no están aún completamente claros, pero se conoce que involucran complejas relaciones entre hormonas, péptidos y factores de crecimiento entre otras moléculas (7). Estos factores probablemente interactúan constantemente; así, el balance entre la acción estimuladora e inhibidora dentro del folículo

of phenomena and aspects involved in the growth pattern of ovarian follicular waves. This in turn leads to constant updated reviews of the literature with the aim of more clearly understanding the dynamic pattern of behavior that determines the phenomena involved in the follicular dynamic of female bovines, which is the subject of this review.

**Keywords:** estrous cycle, ovarian follicle, gonadotropins.

en sus diferentes estadios determinará el desarrollo y la ovulación o la atresia folicular (8).

El objetivo de esta revisión es actualizar sobre el patrón dinámico hormonal que establece los fenómenos que se encuentran involucrados en la dinámica folicular ovárica en la hembra bovina.

## Dinámica folicular y hormonal

En 1960, Rajakoski (1) propuso la existencia de dos ondas de crecimiento folicular que emergían en los ovarios durante el ciclo reproductivo de las vacas, las cuales comenzaban a evidenciarse entre los días 3 a 12 y 13 a 0 del ciclo estral. Posteriormente, con el uso de la ultrasonografía como método efectivo para realizar el seguimiento y la evaluación de la actividad folicular ovárica, diversos investigadores confirmaron la presencia de estas ondas de crecimiento y patrones de desarrollo de los folículos antrales (9).

El número de ondas de crecimiento folicular presentes en cada ciclo puede variar de 1 a 6 (10); presentándose en la mayor parte de las hembras 2 a 3 ondas (11).

Durante el crecimiento de una onda folicular se podrían describir claramente cuatro fases: reclutamiento, selección, dominancia y atresia, las cuales se describirán en los siguientes apartados.

### Reclutamiento

Durante el ciclo estral (CE) un grupo de 3 a 6 folículos (de 2 a 5 mm) comienzan a desarrollarse a partir de una cohorte de folículos antrales pequeños que empiezan a

madurar bajo un aporte adecuado de gonadotropinas, especialmente por un aumento en la concentración de FSH, que le permiten avanzar en su desarrollo (12). Los niveles circulantes de FSH antes del reclutamiento de un grupo de folículos aumentan transitoriamente, y esto se caracteriza por la expresión de mRNA que codifica para la elaboración de las aromatasas P450 arom y P450 scc en las células foliculares (3).

El desarrollo folicular antral desencadena en el inicio de la primera onda de crecimiento folicular, estimulada por el segundo pico (elevación transitoria) de FSH, el cual ocurre después de la ovulación (13).

Existe un claro patrón durante el crecimiento de la primera onda folicular; los folículos reclutados responden al incremento transitorio de FSH aumentando su crecimiento y la síntesis de estradiol, así como una elevación en la producción de inhibinas de alto peso molecular y activina, mientras que la folistatina y el dímero de inhibina de bajo peso molecular se mantienen en bajas concentraciones. A pesar de esto, los dos mayores competidores por la dominancia no se pueden distinguir sino después de ocurrida la selección (14).

Frecuentemente, al momento del reclutamiento, los diferentes folículos de la cohorte son desiguales; los más pequeños son ricos en Factor de Crecimiento Epidermal (EGF) y más sensibles al efecto inhibitorio de la EGF en la diferenciación celular. Por tanto, el efecto estimulador de la FSH sobre la actividad aromataza es más marcado en los folículos más grandes de la cohorte (15).

Se ha reportado que entre los folículos reclutados en cada onda folicular se establece una competencia por la dominancia, por lo cual solamente un folículo de la cohorte adquiere un desarrollo funcional y estructural, lo que le permite seguir su crecimiento en un ambiente bajo en concentraciones de gonadotropinas, al tiempo que los otros folículos en desarrollo sufren atresia (2).

## Selección

Durante los días 2, 3 y 4 del ciclo estral, por medio de ultrasonografía se detectan uno o varios folículos (provenientes de la etapa de reclutamiento) con un tamaño promedio de 6 a 9 mm, con lo cual comienza a ejercerse la fase de selección (16). A medida que los folículos maduran, comienzan a depender de la LH, lo cual puede ser parte del mecanismo de selección del folículo dominante (5).

Los cambios en el patrón de expresión del mRNA para los receptores de la gonadotropinas y enzimas esteroidales dentro de las células foliculares parecen estar muy ligados a las modificaciones en las concentraciones sanguíneas de gonadotropinas (17).

La selección se relaciona con la interferencia del folículo más grande sobre la capacidad de los folículos más pequeños de recibir un adecuado soporte gonadotrópico. Esto podría ser llevado a cabo mediante dos vías: la vía pasiva, por la cual el folículo mayor inhibe indirectamente el crecimiento de los folículos menos maduros reduciendo las concentraciones de FSH por debajo del umbral necesario para mantener a los otros folículos, y la vía activa, en la que el folículo mayor secreta inhibinas impidiendo de esta manera, directamente, el crecimiento de los demás folículos (18).

## Dominancia

La fase de dominancia es el proceso por el cual el folículo seleccionado ejerce un efecto inhibitorio sobre el reclutamiento de una nueva cohorte de folículos. Para el establecimiento de esta dominancia se requiere que se presente divergencia o desviación, que corresponde al tiempo en el cual el folículo dominante y el(los) subordinado(s) más desarrollado(s) crecen a una tasa diferente, antes de que el subordinado manifieste atresia (2).

Durante esta etapa llegan al folículo dominante estímulos hormonales que colaboran para el aumento de su irrigación sanguínea. La maduración de este folículo se relaciona con los niveles altos de proteína reguladora esteroideogénica aguda (StAR), síntesis de receptores para FSH y LH (principalmente de receptores para la hormona LH-LHR), así como la elaboración de proteínas y enzimas aromatasas necesarias para la síntesis y secreción de andrógenos y progestágenos (19).

El folículo dominante alcanza un tamaño marcadamente superior a los demás (diámetro mayor a 10 mm) y es responsable de la secreción de estradiol (20). Esta actividad estrogénica está relacionada con el incremento en la expresión de genes para aromatasas (P450 arom y P450 17- $\alpha$  hidroxilasa), 3 $\beta$ -hidroxi-esteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ HSD) y receptor de FSH, así como la adquisición de receptores para LH en las células de la granulosa (21). Igualmente esta actividad estrogénica se correlaciona negativamente con las cantidades intrafoliculares de las Proteínas de Unión

del Factor de Crecimiento similar a la Insulina (IGFBP2, IGFBP4 y IGFBP5) (22).

Se ha encontrado que el IGF-I está presente en altas concentraciones en los folículos de mayor tamaño, y su concentración se va incrementando paralelamente con el incremento en la receptividad de las células de la granulosa a IGF-I, lo cual estimula el proceso de aromatización, así como el incremento de los receptores de LH en las células de la granulosa (21). De acuerdo con lo anterior, se ha hallado que la expresión de genes que codifican para PAPP-A está relacionada con la expresión de aromatasas y receptores para LH en las células de la granulosa finales de selección del folículo dominante (22).

Bodensteiner et al. (23) realizaron un estudio en el que marcaron radiactivamente y contaron los receptores para FSH y LH en células de la granulosa de folículos dominantes y subordinados los días 2 y 4 de la onda, encontrando que el día 2 no se presentaron diferencias en el número de FSH-R y LH-R por célula y por folículo, pero el día 4 las diferencias entre ambos tipos de folículos eran altamente significativas para FSH-R y significativas para LH-R en favor de los folículos dominantes. Sin embargo, Xu et al. (24) no encontraron diferencias en los niveles de expresión génica para FSH-R en células de la granulosa in vitro de folículos porcinos que medían entre 0,5 y 14 mm de diámetro, y sólo hallaron expresión de genes para LH-R en folículos mayores de 9 mm, lo cual sugiere que los FSH-R no limitan el establecimiento de la dominancia (4).

Se sugiere igualmente que el mismo aumento de los receptores para la hormona LH posiblemente incrementa la actividad aromatasas en respuesta a las gonadotropinas, o posiblemente provoca un cambio de dependencia de FSH a LH; esto aumentaría o mantendría la capacidad del folículo dominante para producir más estradiol que los folículos subordinados (2).

La respuesta diferencial a la FSH es fundamental en la selección del folículo dominante, y por tanto las acciones intrafoliculares de factores de crecimiento ováricos inducidos por la FSH desempeñan un papel importante en la modulación de la respuesta de la cohorte folicular a las gonadotropinas. Aumentos en las cantidades intrafoliculares de proteínas pertenecientes a la familia inhibina e IGF podrían ser marcadores predictivos de la sobrevivencia folicular durante la caída de la FSH (25), en donde las inhibinas que abundan en el fluido folicular ejercen su acción supresora de esta gonadotropina (26).

Para explicar la causa por la cual el folículo dominante de las primeras ondas (1 de 2 ondas, 2 de 3 ondas y 3 de 4 ondas) sufre regresión, se ha propuesto que se debería a una disminución en la frecuencia de los pulsos de LH debido a los altos niveles de  $P_4$  circulante (2). Ello provocaría una menor síntesis de andrógenos y, en consecuencia, de estradiol. Manikkam y Rajamahendran (27) sugirieron que la atresia del folículo dominante estaría relacionada con una menor actividad de la enzima aromatasas en las células de la granulosa, y no por falta de sustrato (andrógenos). El autor concluye que puede existir un aumento de IGFBP (Proteína fijadora de Factor de Crecimiento Similar a la Insulina) con una consecuente disminución en la disponibilidad de IGF- I y II, lo cual provocaría una disminución de la actividad de la enzima aromatasas y, por ende, una menor síntesis de estrógenos.

Durante la fase de crecimiento, el folículo dominante mantiene bajos niveles de IGFBP de bajo peso molecular, mientras que la pérdida de dominancia está acompañada por el incremento de estas, dando lugar a apoptosis de las células de la granulosa (28).

En folículos preovulatorios se incrementan las concentraciones de IGF-I, así como la actividad estrogénica, mientras que las cantidades intrafoliculares de IGFBP2, 4 y 5 se encuentran reducidas o indetectables. Incrementos de IGFBP2 y 5 se han observado en folículos preovulatorios después del pico de gonadotropinas y justo antes de la ovulación, cuando la  $P_4$  intrafolicular se eleva y la producción de estradiol y andrógenos disminuye (26).

## Atresia

La gran mayoría de los folículos presentes al nacimiento se degeneran a través del proceso conocido como atresia (clausura u obliteración de un orificio o conducto del cuerpo), la cual ha sido descrita para diversas especies mamíferas (29).

La fase de atresia consiste en la desaparición de los folículos que no son seleccionados como dominantes, o del folículo dominante, el cual no llega a ser ovulatorio (cuando la lisis del cuerpo lúteo no coincide con la dominancia folicular) (7). Se debe aclarar que la atresia se presenta en cualquier estadio del desarrollo folicular, aunque es más frecuente en folículos antrales, y su incidencia está directamente relacionada con el tamaño de los folículos; los más grandes presentan un índice proliferativo mayor, que hace a sus células más

susceptibles a la muerte por apoptosis y, por tanto, a la atresia (30).

Cuando los folículos sufren atresia, cesa la síntesis de estradiol y las concentraciones de  $P_4$  intrafolicular aumentan. Igualmente durante este proceso se destacan algunos cambios morfológicos e histológicos, como son: núcleos picnóticos y fragmentación nuclear en las células de la granulosa; desprendimiento de las células de la granulosa por la pérdida de la matriz intercelular; desprendimiento del complejo cumulus-ovocito, y en algunos casos hipertrofia de las células de la teca (31). Además, ocurren pérdida de uniones comunicantes, pérdida de receptores a gonadotropinas (30), así como la disminución en la síntesis y expresión de mRNA para aromatasas y receptores a gonadotropinas (32).

Es importante resaltar el aumento en la expresión de varios genes, entre ellos el de las Proteínas de unión del Factor de Crecimiento Insulínico (IGBP) (33), el de la Glicoproteína -2-Sulfatada (TRPM-2) (34), el de una Aspartil Endopeptidasa, la Cathepsina-D, y el del receptor para la Angiotensina II (35). Además, en la atresia participan enzimas lisosomales (Fosfatasa Ácida y Glucosaminidasa), con actividad Anti-Tripsina (36), las involucradas en la remodelación tisular como Colagenasas, Gelatinasas, Pz-Peptidasa (37) y el activador del Plasminógeno, entre otras (38).

La presencia de núcleos picnóticos y cariorrexis en las células de la granulosa y teca de folículos atrésicos (39), así como estudios bioquímicos posteriores que demostraron la fragmentación internucleosomal del ADN en estas células, han permitido conocer que la apoptosis es el tipo de muerte preponderante en la atresia (34), aunque no el único (8).

### **Factores endocrinos que controlan el desarrollo folicular**

Los mecanismos de selección folicular no son aún completamente claros, pero se conoce que involucran complejas relaciones entre esteroides intrafoliculares, péptidos ováricos, factores de crecimiento y gonadotropinas hipofisarias (40).

El contenido del fluido folicular tiene una serie de factores secretados por las células de la granulosa y de la teca. Estos factores probablemente interactúan constantemente; así, el balance entre la acción estimuladora e inhibidora dentro del folículo en sus diferentes estadios determinará el desarrollo o la atresia folicular (8).

Estudios reportados por Ireland et al. (41) sugieren la existencia de factores que se encuentran en el fluido folicular, especialmente factores de crecimiento tales como inhibina, activina, factor insulínico de crecimiento (IGF) y sus proteínas transportadoras, que desempeñan un papel importante en la regulación del crecimiento, diferenciación y función folicular. La variación entre ellos determinaría cuál es el folículo dominante en cada onda folicular.

Mihm et al. (25) hallaron que los futuros folículos dominantes producen más cantidad de estrógenos y progesterona, mientras las concentraciones de proteínas transportadoras de IGF fueron bajas, siendo estos marcadores bioquímicos para determinar qué folículo de una cohorte de similar tamaño se volverá dominante. Los niveles intrafoliculares de  $P_4$ , inhibina, activina, folistatina y proteínas transportadoras para IGF fueron similares en todos los folículos de la cohorte. Campbell (42) estudió los factores que pueden incrementar o atenuar la acción de las gonadotropinas para estimular el desarrollo folicular. Usando modelos in vitro, observó cómo el factor insulínico de crecimiento (IGF) estimula la proliferación y la producción de hormonas por parte de las células de la teca y de la granulosa. Igualmente observó in vivo el estímulo causado para el desarrollo folicular ovárico y la secreción de hormonas esteroideas, mientras que el Factor Transformador de Crecimiento  $\alpha$  (TGF  $\alpha$ ) y el Factor Epidérmico de Crecimiento (EGF) inhibieron la diferenciación de las células de la teca y de la granulosa. Estos reportes coinciden con los de Lucy (43), quien plantea que el IGF actúa en la diferenciación, crecimiento y proliferación de las células foliculares, siendo la más importante función el sinergismo con las gonadotropinas para cumplir variadas funciones, entre ellas la mitogénesis y la esteroidogénesis. Este sinergismo se logra gracias a la habilidad del IGF para incrementar el número de receptores para las gonadotropinas (44). Al mismo tiempo las gonadotropinas incrementan la expresión de receptores para IGF y pueden incrementar la síntesis de IGF en las células de la granulosa (45). El incremento en las concentraciones de FSH que preceden a la emergencia de la onda ovulatoria se atribuyen a la declinación de las concentraciones de sustancias inhibitorias (estradiol, inhibina, folistatina y otras sustancias) (45). Este incremento de la hormona FSH culmina cuando el folículo dominante o más grande está alrededor de 5 mm en hembras bovinas (46).

El control endocrino de la maduración folicular se basa en las células de la granulosa y la teca. Si los folículos alcanzan su fase de desarrollo reactivo a las gonadotropinas, las células de la granulosa presentan receptores para FSH y las células de la teca presentan receptores para LH. La LH, en su segregación en cantidades basales en la adenohipófisis (47), al llegar y unirse a los receptores de las células de la teca, estimula la síntesis de andrógenos por mediación del CAMP. Los andrógenos sintetizados en las células de la teca a partir del colesterol en donde intervienen las enzimas P 450<sub>scc</sub> (enzima de clivaje de la cadena lateral de colesterol) y  $3\beta$  - hidroxisteroide deshidrogenasa ( $3\beta$ -HSD), pasan a través de la membrana basal hacia las células de la granulosa, en donde sucede una aromatización causada por el citocromo P450 arom (aromatasa) y P450 17 -  $\alpha$  hidroxilasa. De esta manera se convierten los andrógenos en estrógenos, proceso que tiene lugar por la estimulación hecha por la FSH, la cual cuenta con sus receptores en dichas células (48). El número cada vez mayor de células de la granulosa provoca la síntesis continuamente creciente de estrógenos (8). Estos estrógenos segregados tienen dos efectos muy importantes a nivel folicular e hipofisiario: a nivel folicular inducen la invasión de vasos sanguíneos (angiogénesis) por la teca interna; así, este folículo recibe más cantidad de sangre que el resto de folículos de su onda de desarrollo (49). A nivel de hipófisis, la concentración creciente de estrógenos, junto con el aumento simultáneo de inhibina (segregada por las células de la granulosa), impide que siga incrementándose la secreción de FSH (*feedback* negativo) (46). Esto mejora las probabilidades de desarrollo del folículo que llegará a ser dominante frente a los otros folículos competidores de la cohorte, y ejerce una dominancia pasiva sobre ellos, impidiendo que a sus receptores se una la FSH cada vez más escasa, gracias a su mejor riego sanguíneo y a su número mucho mayor de receptores (50).

El incremento del estradiol está asociado con un incremento en la expresión de genes en células de la granulosa para receptores de aromatasa y receptores para FSH y LH (51).

En la fase final de la maduración (desarrollo preovulatorio), los estrógenos ejercen un tercer efecto significativo sobre el folículo, puesto que se induce la formación de receptores de LH en las células de granulosa (52). De esta forma el folículo preovulatorio dispondría

de los puntos de unión hormonal para reaccionar a la secreción de LH que provocará la ovulación (48).

El mRNA para receptores de LH en las células de la granulosa ha sido detectado en folículos > 8 mm, mas no en los folículos subordinados. Se ha reportado recientemente que el mRNA que codifica para receptores de LH es cerca de 8 veces mayor en el folículo más grande que en el segundo durante el día del inicio de la desviación. Por tanto, la inducción de receptores de LH en las células de la granulosa es uno de los eventos que determinan la selección de un folículo dominante (53).

La frecuencia alta de los pulsos de LH es necesaria para mantener la dominancia durante la onda folicular, mientras que una frecuencia reducida, pero de mayor amplitud, marca la pérdida de la dominancia (54).

La expresión de enzimas esteroideogénicas y de los genes receptores de gonadotropinas desciende en los folículos preovulatorios después del pico de LH; esto, acompañado con descenso en la concentración de androstenediona y de  $17\beta$  estradiol y con el incremento en la concentración de  $P_4$  en el fluido folicular. Este aumento después del pico preovulatorio de LH estaría relacionado con el inicio de la luteinización de las células tecales y de la granulosa, o con la reducción en la conversión de progestinas a andrógenos (55).

Al comienzo, el número de receptores de FSH de una célula de la granulosa es limitado, de manera que un folículo en crecimiento solamente puede multiplicar hasta cierto punto los receptores de FSH de una célula de la granulosa, ya que su retroalimentación sería limitada. A medida que el folículo sigue creciendo, se va aumentando el número de células de la granulosa, lo cual colabora en el incremento acelerado del número de receptores de FSH. Puesto que el estrógeno sintetizado tiene un efecto mitógeno (estimulante de la mitosis), el destino final del folículo dependerá de si es capaz de sintetizar estrógenos en cantidad suficiente para aumentar el número de sus células, aumentando así indirectamente el número de receptores para FSH. Solamente cuando es capaz de convertir los andrógenos procedentes de la teca en estrógenos, consigue mantener un microambiente impregnado de estrógeno. Si no lo consigue, sufre una transformación andrógena y la consecuente atresia (48).

## Factores exógenos que controlan el desarrollo folicular

Existen factores que, aunque son independientes de la función ovárica, pueden llegar a alterar de manera directa su normal funcionamiento. La nutrición desempeña un papel importante en la reproducción. Se establece que el 80% de las vacas en lactancias tempranas tienen un balance de energía negativo; pierden peso, disminuyen la producción láctea y deprimen la función reproductiva (56).

Las vacas con severo estrés nutricional fallan en la ovulación del primer folículo dominante, posiblemente debido a que la frecuencia en el pulso de LH es reducida para estimular la suficiente secreción de estrógenos por parte del folículo dominante e inducir el pico preovulatorio de LH. En novillas de carne se evidencia que la restricción nutricional aguda actúa tanto a nivel ovárico como del eje hipotalámico-hipofisiario, disminuyendo la tasa de crecimiento del folículo dominante, que parece estar suprimida por la declinación en la concentración de IGF (57).

La condición corporal (CC) es un factor que se puede ver afectado, ya sea por condiciones en el periodo, ya sea posparto, lactancia, estrés calórico (descenso en ingesta de alimento), nutricionales, patológicas, etc. Las vacas que sufren pérdida de CC desde el parto hasta el servicio tienen los índices de concepción más bajos (58). En relación con lo anterior, se puede afirmar que el balance de energía está directamente relacionado con la CC, y esta, a su vez, con el número de folículos pequeños presentes en el ovario, siendo mayor en número en vacas con CC entre 3 y 5 (56).

Las vacas que mantienen el peso y la condición corporal presentan mayor concentración de LH basal y gran liberación de LH inducida por la GnRH comparadas con aquellas con menor condición corporal (57).

Recientemente se ha propuesto que la leptina, la cual es una citoquina, actúa como modulador del eje hipotalámico-hipofisiario. Se plantea que la leptina es secretada por los adipositos, y su concentración plasmática se relaciona con pérdida de condición corporal. Se ha evidenciado que en restricción nutricional incrementa la expresión de receptores de leptina en el núcleo hipotalámico (59).

La concentración de leptina en plasma disminuye durante el balance energético negativo, puesto que el consumo de nutrientes influye sobre las cantidades de mRNA para leptina en grasa (59).

El hipotálamo convierte las señales de la leptina en respuestas neuronales sobre el consumo de alimento. El Neuropeptido Y (NPY), un neurotransmisor que se encuentra en el núcleo Arquato y que afecta la secreción de las hormonas hipofisiarias, especialmente la LH, parece ser importante en la regulación del consumo. La leptina inhibe las señales del NPY afectando en baja el consumo de alimento (60).

La administración de leptina también estimula la producción de gonadotropinas en la hipófisis por medio de estimulación de GnRH en el hipotálamo (61). En rumiantes, la administración de leptina recombinante ovina en vacas de carne adultas sometidas a ayuno estimuló la secreción de LH (59). En vacas de leche ovariectomizadas afectó la secreción de LH en relación directa con la dosis aplicada (61).

Durante la preñez, los niveles de leptina son altos y disminuyen rápidamente luego del parto. Esta caída se debe a los costos energéticos de la producción de leche (62). El estímulo de la lactancia por sí mismo no parece influenciar la disminución de las concentraciones de leptina (61).

## Conclusiones y perspectivas

El periodo sin actividad cíclica regular llamado anestro constituye parte importante durante la vida reproductiva en la hembra bovina, por lo cual varias investigaciones han encaminado sus propósitos a descifrar los patrones hormonales que determinan el desencadenamiento hacia la actividad reproductiva normal de la vaca. Durante el ciclo reproductivo de la hembra se presentan perfiles hormonales relacionados con la dinámica folicular ovárica, lo cual determina la preparación del organismo materno para la ovulación, fertilización, reconocimiento materno de la preñez y desarrollo de un nuevo individuo.

El modelo que explica la dinámica de desarrollo folicular es evidentemente multifactorial y complejo; este determina la interacción de una variedad de agentes que conducen a su desarrollo (nivel de subordinación o dominancia) o atresia de los folículos. El conocimiento en cuanto a los fenómenos involucrados durante este proceso ha sido determinante en el desarrollo de los métodos utilizados para el manejo y el control reproductivo en la hembra bovina, como son los protocolos de sincronización de crecimiento de onda folicular y de la ovulación, y los protocolos de superovulación de donantes en programas de transferencia de embriones, entre otros.

## Referencias

- Rajakoski E. The ovarian follicular system in sexually mature heifers with special reference to seasonal, cyclical, and left-right variations. *Acta Endocrinology*. 1960; 34:7-68.
- Montaño E, Ruiz Z. ¿Por qué no ovulan los primeros folículos dominantes de las vacas cebú posparto en el trópico colombiano? *Rev Col Cienc Pec*. 2005; 18:2.
- Grajales H, Tovío N, Duica A. Fundamentos de fisiología reproductiva en la hembra bovina. 1a. ed. Universidad Nacional de Colombia; 2011.
- Henaó G, Trujillo L. Establecimiento y desarrollo de la dominancia folicular bovina. *Rev Col Cienc Pec*. 2000; 13(2):108-20.
- Fortune EJ, Rivera MG, Evans ACO, Turzillo AM. Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. *Biol Reprod*. 2001; 65:648-54.
- Tovío N, Duica A, Grajales H. Desarrollo embrionario y estrategias antiluteolíticas hormonales en programas de trasplante de embriones bovinos. *Rev MVZ Córdoba* 2008; 13(1):1240-51.
- Braw-Tal R, Roth Z. Gene expression for LH receptor, 17 alpha-hydroxylase and StAR in the theca interna of preantral and early antral follicles in the bovine ovary. *Reproduction*. 2005; 129:453-61.
- Rosales-Torres AM, Alonso I, Vergara M, Romano MC, Castillo-Juárez H et al. Vascular endothelial growth factor isoforms in ovarian follicles of sheep. *Animal Reproduction Science*. 2010; 122:111-7.
- Buratini Jr, Price J, Visintin CA, Bó JA. Effects of dominant follicle aspiration and treatment with recombinant bovine somatotropin (BST) on ovarian follicular development in Nelore (*Bos indicus*) heifers. *Theriogenology*. 2000; 54:421-32.
- Peres LC. Tratamientos de sincronización de la ovulación y factores que afectan las tasas de preñez en receptoras de embriones bovinos congelados en etilenglicol y transferidos a tiempo fijo. Trabajo de investigación, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina; 2005. 250 p.
- Cardozo J, Díaz F, Hernández A. Estrous cycle characteristics and blood progesterone levels in Holstein heifers under altitude and tropical conditions in Colombia. *Tropicultura*. 1994; 12:148-51.
- Palma, G. Biotecnología de la reproducción. 3a. ed. Argentina: INTA; 2008.
- Liu X, Dai Q, Rawlings NC. Ultrasonographic image attributes of non-ovulatory follicles and follicles with different luteal outcomes in gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-treated anestrous ewes. *Theriogenology*. 2007; 67:957-69.
- Austin EJ, Mihm M, Evans ACO, Knight PG, Ireland JLH, Ireland JJ, Roche JF. Alterations in intrafollicular regulatory factors and apoptosis during selection of follicles in the first follicular wave of the bovine estrous cycle. *Biol Reprod*. 2001; 64:839-48.
- Safdarian M, Kafi M, Hashemi M. Reproductive performance of Karakul ewes following different oestrous synchronization treatment outside the natural breeding season. *South Afric J Anim Sci*. 2006; 36:229-34.
- Ávila M, Madeira Lucci MC, Aquino S, Bao N. Morphometric and ultrastructural characterization of *Bos indicus* preantral follicles. *Animal Reproduction Science*. 2005; 87: 45-57.
- Rubianes E. Avances en el conocimiento de la fisiología ovárica de los pequeños rumiantes y su aplicación para el manejo reproductivo. *Actas de Fisiología*. 2000; 6:93-103.
- Recabarren SE, Lobos A, Poblete O, Muñoz P, Parilo J. Pulsatile follicle stimulating hormone (FSH) secretion in prepubertal female sheep with and without food restriction. *Arch. Med. Vet*. 2003; 35(2).
- Axel P, Mathieu, Lavigne P, Lehoux J. Molecular modeling and structure-based thermodynamic analysis of the star protein. *Endocrine Research*. 2002; 28:419-23.
- Belkys J, Vásquez M, Bastidas P. Comportamiento reproductivo de vacas Brahmán de primera lactancia suplementadas con proteína no degradable. *Zoot Trop*. 2005; 23(4).
- Meduri G, Bachelot A, Cocca MP, Vasseur C, Rodien P et al. Molecular pathology of the FSH receptor: New insights into FSH physiology Molecular and Cellular. *Endocrinology*. 2008; 282:130-42.
- Mazerbourg S, Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Conover CA et al. Pregnancy-associated plasma rotein-A (PAPP-A) in ovine, bovine, porcine and equine ovarian follicles: involvement in IGF binding protein-4 proteolytic degradation and mrna expression during follicular development. *Endocrinology*. 2001; 142:5243-53.
- Bodensteiner KJ, Wiltbank MC, Bergfelt DR, Ginther OJ. Alterations in follicular estradiol and gonadotropin receptors during development of bovine antral follicle. *Theriogenology*. 1996; 45:499-512.
- Xu YP, Chedrese PJ, Thacker PA. Growth hormone as an amplifier of insulin-like growth factor-1 action: Potenciated estradiol accumulation. *Journal of Endocrinology*. 1997; 152:201-9.
- Mihm M, Austin EJ, Good TEM, Ireland JLH, Knight PG, Roche JF, Iteland JJ. Identification of potential intrafollicular factors involved in selection of dominant follicles in heifers. *Biol Reprod*. 2000; 63:811-9.

26. Knight PG, Glister C. Potential local regulatory functions of inhibins, activins and follistatin in the ovary. *Reproduction*. 2001; 121:503-12.
27. Manikkam M, Rajamahendran R. Progesterone induced atresia of the proestrusdominant follicle in the bovine ovary: changes in diameter, insulin-like growth factor system, aromatase activity, steroid hormones and apoptotic index. *Biol Reprod*. 1997; 57:580-7.
28. Olivera AM, Tarazona MA, Ruiz CT, Giraldo EC. Modelo de luteólisis bovina. *Rev Col Cienc Pec*. 2007; 20:387-93.
29. Huanca W. Inseminación artificial a tiempo fijo en vacas lecheras. *Rev Invest Vet*. 2001; 12(2).
30. Ranferi G, Cejudo E, Carranza L, Hernández G. Síndrome de hiperestimulación ovárica. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*. 2010; 2(3):67-73.
31. Sharma RK. Follicular atresia in goat: A review. *Indian J Anim Sci*. 2000; 70:1035-46.
32. Olhagaray R. Comparación de cuatro protocolos de sincronización de celo en vacas holstein ovsynch, cidr-b, pgf2 $\alpha$  dosis reducida, natural (Prov. Warnes, Dpto. Santa Cruz). Trabajo de investigación. Universidad Autónoma Gabriel René Moreno. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Santa Cruz de la Sierra, Bolivia; 2004. 250 p.
33. Pascual-Leone AM. Regulación del crecimiento: axis GH/IGFS e hipótesis neuroendocrina. *Anal. Real. Acad. Farm*. 2001; 67.
34. Igwebuike UM. Impact of maternal nutrition on ovine foeto placental development: A review of the role of insulin-like growth factors. *Animal Reproduction Science*. 2010; 121:189-96.
35. Hastie PM, Haresign W. Expression of mRNAs encoding insulin-like growth factor (IGF) ligands, IGF receptors and IGF binding proteins during follicular growth and atresia in the ovine ovary throughout the oestrous cycle. *Animal Reproduction Science*. 2006; 92:284-99.
36. Rosales AM, Avalos A, Vergara M, Hernández O, Ballesteros LM, García R et al. Multiparametric study of atresia in ewe antral follicles: Histology, flow cytometry, inter nucleosomal ADN fragmentation and lysosomal enzyme activities in granulosa cells and follicular fluid. *Molec Reprod Develop*. 2000; 55:270-81.
37. Shimizu T, Murayama C, Sudo N, Masa K, Akio T. Involvement of insulink and growth hormone (GH) during follicular development in the bovine ovary. *Animal Reproduction Science*. 2008; 106:143-52.
38. Hastie PM, Haresign W. Modulating peripheral gonadotrophin levels affects follicular expression of mRNAs encoding insulin-like growth factor binding proteins in sheep. *Animal Reproduction Science*. 2010; 119:198-204.
39. Hastie PM, Haresign W. Modulating peripheral gonadotrophin levels affects follicular expression of mRNAs encoding insulink-like growth factors and receptors in sheep. *Animal Reproduction Science*. 2008; 109: 110-23.
40. Katagiri S, Takahashi Y. Potential relationship between normalization of endometrial epidermal growth factor profile and restoration of fertility in repeat breeder cows. *Animal Reproduction Science*. 2006; 95:54-66.
41. Ireland JJ, Mihn M, Austin E, Diskin MG, Roche JF. Historical perspective of turnover of dominant follicles during the bovine estrous cycle: Key concepts, studies, advancements and terms. *J Dairy Sci*. 2000; 83:1648-58.
42. Campbell BK. The modulation of gonadotrophic hormone action on the ovary by paracrine and autocrine factors. *Reprod Dom Anim*. 1999; 34:147-52.
43. Lucy MC. Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insuline like growth factors in cattle. *J Dairy Sci*. 2000; 83:1635-47.
44. Padmanabhan V, Battaglia D, Brown B, Karsch FJ, Lee JS et al. Neuroendocrine control of follicle stimulating hormone FSH secretion mediated via changes in activin availability and does in involve changes in gonadotropin-releasing hormone secretion. *Biol Repro*. 2002; 66:1395-402.
45. Fortune JE, Rivera GM, Yang MY. Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Animal Reproduction Science*. 2004; 82, 83:109-26.
46. Ginther OJ, Beg MA, Donadeu FX, Bergfelt DR. Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Animal Reproduction Science*. 2003; 78:239-57.
47. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiological Reviews*. 2000; 80:1-29.
48. Murphy BD. Models of luteinization. *Biol Reprod*. 2000; 63:2-11.
49. Beg MA, Bergfelt DR, Kot K., Guither OJ. Follicle selection in cattle: Dinamics of follicular fluid factors during development of follicle dominance. *Biol Reprod*. 2002; 66:120-6.
50. Jiménez C, Hernández A. Lecturas sobre reproducción bovina. II. El ciclo estral de la vaca. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Universidad Nacional de Colombia; 2000.
51. Garverick HA, Juengel JL, Smith P, Heath DA, Burkhart MN et al. Development of the ovary and ontogeny of mRNA and protein for P40 aromatase (AROM) and estrogen receptors (ER)  $\alpha$  and  $\beta$  during early fetal life in cattle. *Animal Reproduction Science*. 2010; 117:24-33.
52. Crowe MA, Kelly P, Driancourt MA, Boland MP, Roche JF. Effects of follicle-stimulating hormone with and without

- luteinizing hormone on serum hormone concentrations, follicle growth, and intrafollicular. *Biol Reprod* 2001; 64(1):368-74.
53. Beg MA, Guither OJ. Follicle selection in cattle and horses: Role of intrafollicular factors *Reproduction*. 2006; 132:365-77.
54. Perera-Marín G, Murcia C, Rojas S, Hernández-Cerón J, González-Padilla E. Pattern of circulating luteinizing hormone isoforms during the estrous and luteal phases in Holstein heifers. *Animal Reproduction Science*. 2005; 86:53-69.
55. Fike KE, Kojima FN, Lindsey BR, Bergfeld EG, Quintal-Franco JA et al. Regulation of frequency of luteinizing hormone pulses by magnitude of acute change in circulating concentration of progesterone of female cattle. *Animal Reproduction Science*. 2004; 84: 279-91.
56. Gwazdauskas FV, Kendrick KW, Pryor AW, Balley TI. Symposium: Folliculogenesis in the bovine ovary. *J Dairy Sci*. 2000; 83:1625-34.
57. Mackey, DR, Wylie ARG, Sreenan JM, Roche JF, Diskin MG. The effect of acute nutritional change on follicle wave turnover, gonadotropin and steroid concentration in beef heifers. *J Anim Sci*. 2000; 78:429-42.
58. Wiltbank MC. Cell Types and hormonal mechanisms associated with Mid-Cycle corpus Luteum Function. *J Animal Sci*. 2001; 72:1873-83.
59. Amstalden M, García S, Williams R, Stanko S, Nizielski C et al. Leptin gene expression, circulating leptin, and luteinizing hormone pulsatility are acutely responsive to short-term fasting in prepuberal heifers: Relationships to circulating insulin and insulin-like growth factor I. *Biol. Reprod*. 2000; 63:127-133.
60. Jang M, Mistry A, Swick AG, Romsos DR. Leptin rapidly inhibits hypothalamic neuropeptide Y secretion and stimulates corticotropin-releasing hormone secretion in adrenalectomized mice. *J Nutr*. 2000; 130(11):2813-20.
61. Zieba DA, Amstalden M, Morton S, Gallino JL, Edwards JF et al. Effects of leptin on basal and GHRH-stimulated GH secretion from the bovine adenohypophysis are dependent upon nutritional status. *J Endocrinology*. 2003; 178(1):83-9.
62. Block SS, Butler WR, Ehrhardt RA, Bell AW, Van Amburgh ME, Boisclair YR. Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *J Endocrinology*. 2001; 17(2):339-48.