

CUERPO LÚTEO Y ATRESIA FOLICULAR

José Antonio Velázquez Domínguez y Enrique Mendieta Márquez.

Departamento de Ciencias de la Salud, Laboratorio de Biología Molecular y Fisiología Gonadal, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Iztapalapa (México).

Los ovarios se encuentran entre los órganos más dinámicos y plásticos del organismo, ya que en cada periodo estral o menstrual de la vida reproductiva de la hembra de la especie, se inicia un nuevo ciclo de maduración folicular, selección del folículo dominante, ovulación, formación del cuerpo lúteo (CL) y, en ausencia de embarazo, resorción de éste. Por eso, la comprensión de los mecanismos que regulan estos procesos es clave para definir la biología reproductiva de los organismos y, en el caso del humano, para definir nuevos blancos para la manipulación farmacológica de la función ovárica, en busca de nuevas y mejores formas de regular la fertilidad.

I.- Cuerpo lúteo

Una vez que se ha llevado a cabo la ovulación, el cuerpo lúteo (CL) se constituirá a partir de la luteinización tanto de las células de la granulosa, como de las de la teca, formando una estructura que presenta contornos festoneados plegados y cuyo centro se torna hemorrágico. Ambos tipos celulares sufren cambios importantes en su estructura y composición, transformándose en células poligonales que aumentan el citoplasma y contenido lipídico, lo que imprime un color amarillo a la pared del CL, cuya síntesis de progesterona es esencial para el establecimiento y el mantenimiento del embarazo temprano.

La formación del CL depende directamente de la presencia del pico preovulatorio de hormona luteinizante (LH), así como de la cantidad de receptores para esta gonadotropina, presentes previamente en las células de la granulosa murales y en las células de la teca, si bien se ha postulado que la presencia de los estrógenos también es necesaria para la formación y el mantenimiento del CL [Rosenfeld y cols. *Reproduction* **122**: 215-226 (2001)]. La producción *de novo* de progesterona a partir del colesterol se estimula con la *proteína responsable de la respuesta aguda de la esteroidogénesis (StAR)* y la C20,22-desmolasa dependiente del citocromo P450_{sc}, cuya expresión se induce con la LH [Christensen & Devoto. *Reprod Biol. Endocrinol.* **1**: 90 (2003)].

La expresión del receptor de la progesterona (PR) en las células en proceso de luteinización se induce inmediatamente después del pico de LH. Se ha considerado que este proceso podría formar parte de un ciclo autocrino de retroalimentación positiva, indispensable para el mantenimiento futuro del CL, a través de la regulación de la expresión de factores de crecimiento, citocinas y otros factores paracrinos que regularían, a su vez, la función lútea [Hillier. *Mol. Cell. Endocrinol.* **179**: 39-46 (2001)].

Por otra parte, diversos autores han propuesto un papel de las *inhibinas* en la promoción de la producción lútea de progesterona, ya que el CL es una fuente significativa de esta molécula, la cual alcanza un pico de concentración circulante durante la fase lútea media. Este papel sería análogo al que estas moléculas desempeñaban en las células de la teca del folículo terciario aunque, dada la inhibición de las enzimas finales del proceso esteroidogénico, el producto final en las células lúteas ya no serían los andrógenos [Knight & Glicker. *Reproduction* **121**: 503-512 (2001)].

Existen pruebas claras de la producción intraluteínica de *prostaglandina (PGF)_{2α}*, particularmente en el CL temprano y durante el periodo de luteólisis, dependiente del aumento en la actividad de la fosfolipasa A₂ y de la expresión de la enzima Cox-2. Conforme el CL va madurando, la *PGF_{2α}* induce en las células lúteas la expresión de sus propios receptores y, a través de una regulación autocrina, disminuye gradualmente la síntesis de progesterona e incrementa la producción de *endotelina-1*, *oxitocina* y algunas quimiocinas, lo que terminará promoviendo la regresión lútea, a menos que se presente un rescate en el caso de que exista un embarazo [Wiltbank & Ottobre. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **1**: 91 (2003)].

II.- Atresia folicular

Solamente una pequeña fracción de los folículos ováricos presente en el ovario fetal logrará completar su maduración hasta alcanzar la etapa de ovulación, de forma tal que su destino más común es el de sufrir atresia. En la etapa fetal, es la degeneración de las células germinales primordiales la responsable de la regulación del número de folículos primordiales que sobrevivirán. En cambio, en folículos ováricos en etapas más tardías de desarrollo, la atresia se inicia con la apoptosis de las CG en respuesta a la privación hormonal, lo que provocará finalmente la muerte del ovocito. Este proceso se puede presentar en cualquier etapa de desarrollo folicular, incluso en folículos preovulatorios, aunque se ha determinado que es en la transición entre folículo secundario y terciario es más probable que aparezcan los folículos atrésicos. Finalmente, en lo que toca al proceso de luteólisis, es muy poco lo que se conoce acerca de la participación de los procesos apoptóticos en la regresión lútea [Kaipia & Hsueh. *Annu. Rev. Physiol.* **59**: 349-363 (1997)].

Una gran cantidad de estímulos, entre ellos las hormonas, factores de crecimiento y citocinas, pueden regular la «decisión de morir», a través de la presencia de receptores celulares específicos. Estos estímulos pueden funcionar, ya sea como factores de supervivencia,

activando diferentes vías de transducción de señales que promuevan la diferenciación y/o proliferación celulares, o bien como ligandos de muerte, promoviendo la ejecución del programa apoptótico.

Como ejemplos de factores que promueven la supervivencia folicular podemos citar las hormonas estimulante del folículo (FSH) y LH y los esteroides (estrógenos y progesterona), así como diversas hormonas (de crecimiento [GH] e insulina) y factores de crecimiento (epidérmico [EGF], el básico derivado de fibroblastos [bFGF], y el semejante a la insulina [IGF-I]), cuyos efectos particulares sobre las estirpes celulares en el folículo en diferentes estadios de desarrollo se han descrito anteriormente [Markström y cols. *Reproduction* 123: 23-30 (2002)].

En cambio, entre los factores que pueden inducir a la atresia folicular podemos citar la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de origen ovárico, los andrógenos, algunos de los factores proinflamatorios, (p.ej., interleucina [IL]-6 y factor de necrosis tumoral [TNF]- α), los radicales libres y, probablemente, las señales específicamente acopladas a la síntesis de ceramidas, como el ligando Fas [Frago y cols. *Endocrinol. Nutr.* 48: 272-280 (2001)].

El balance entre las señales pro- y antiapoptóticas, en cualquier momento de la vida celular, determinará el destino final de la célula. En el caso de que la mitocondria esté involucrada en la ejecución del programa apoptótico, la asociación del citocromo C con el *factor-1 activador de las proteasas apoptóticas (APAF-1)* y la *pro-caspasa 9* para formar el apoptosoma, activará posteriormente la cascada de caspasas. Paralelamente, esta cascada se puede activar directamente con un daño extenso

al ADN celular, o bien a través de los receptores de muerte, responsables de la formación de un complejo de señalización inductor de muerte (DISC). Cualquiera que haya sido el mecanismo de activación, la *caspasa 3* será responsable de la exposición de fosfatidilserina en la superficie celular, una señal que promueve la eliminación de la célula por células con capacidad fagocítica, y la liberación de la ADNasa activada por caspasa, responsable de la fragmentación internucleosómica del DNA [Hengartner. *Nature* 407: 770-776 (2000)].

En contraposición a su función como un regulador crítico de la diferenciación folicular y el mantenimiento de la homeostasia ovárica, la regulación aberrante de la apoptosis puede asociarse a diversas condiciones patológicas. Así, por ejemplo, la sobreexpresión de las proteínas de la familia Bcl2 en células foliculares hace que decrezca la atresia y promueve la tumorigénesis en las células germinales.

Por lo tanto, es particularmente interesante la identificación de las vías que se encuentran activadas en los folículos individuales como un primer paso para definir los que tendrían la capacidad adecuada de respuesta a la estimulación, y en consecuencia, determinar qué mecanismos serían responsables de su selección en perjuicio de otros folículos destinados a convertirse en atrésicos.

De acuerdo a los datos que aparecen en la literatura, la regulación de los patrones de expresión génica específicos de cada estirpe celular (ovocito, CG, CT) en uno o más periodos del desarrollo folicular sería el elemento principal que podría determinar la capacidad de cada folículo individual para responder a la estimulación y el tipo de respuesta que se generaría a partir de ésta.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA REPRODUCCIÓN

Florencia Correa Fiz

Becaria de Investigación, Departamento de Biología molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga

Para la reproducción no es imprescindible el sexo. Los organismos unicelulares pueden reproducirse por simple división mitótica y la mayoría de las plantas lo hacen vegetativamente. Las anémonas y los gusanos de mar pueden dividirse en dos mitades y regenerarse, produciendo la mitad faltante. Aunque esta **reproducción asexual** es simple y directa, da lugar a una descendencia idéntica al organismo paterno. La **reproducción sexual** implica en cambio, la mezcla de genomas procedentes de dos individuos y la generación de progenie, que se diferencia entre sí y de sus dos progenitores. Debido a que la mayoría de plantas y animales ha adoptado la reproducción sexual, ésta debe presentar grandes ventajas frente a la asexual. La razón parece encontrarse en que la redistribución de los genes a través de la reproducción sexual ayuda a la especie a sobrevivir en

un ambiente que sufre alteraciones imprevisibles. Así, si un progenitor produce numerosos descendientes, existirá una mayor probabilidad de que como mínimo uno de ellos posea las características necesarias para sobrevivir.

La **fecundación** es el proceso por el cual dos células sexuales, **los gametos**, se fusionan formando un cigoto diploide que se desarrollará para generar un nuevo individuo. Este proceso cumple dos funciones importantes, ya que permite la transmisión de genes de padres a hijos, y desencadena en el huevo una serie de reacciones metabólicas que permitirán la iniciación de los procesos que dan lugar al desarrollo embrionario. Aún cuando este proceso varía en detalle de una especie a otra, pueden distinguirse acontecimientos comunes a todos los organismos de reproducción sexual:

I: Contacto y reconocimiento entre gametos,