

FACTORES QUE REGULAN EL DESARROLLO FOLICULAR

I: FOLÍCULOS PREANTRALES

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.

El proceso de foliculogénesis es el resultado de la interacción entre todos los componentes celulares que constituyen el folículo y en él intervienen una multitud de factores producidos ya sea por el ovocito, las células de la granulosa (CG) o las de la teca (CT), en distintos momentos y bajo el influjo de diferentes factores autocrinos, paracrinos o endocrinos (Tabla I). No sólo es la foliculogénesis el resultado de múltiples influencias, sino que es un proceso en el cual un mismo elemento de regulación puede participar de manera diferente, dependiendo del estado de desarrollo, no únicamente del folículo en sí, sino también de otros folículos previamente desarrollados dentro del ovario.

En consecuencia, en la recapitulación que haremos a continuación de los principales factores que regulan la transición entre los diferentes estadios del folículo, no será raro encontrar tanto elementos repetidos, como otros que varían su participación de acuerdo al estado del desarrollo folicular.

Durante el desarrollo embrionario, para que se inicie la migración y proliferación de las células germinales, los factores más importantes parecen ser el producto polipeptídico del gen *c-kit*, un receptor de protooncogén sintetizado por las células somáticas, y las proteínas morfogenéticas de hueso BMP4 y BMP8b, además de la proteína conexina-43, todas ellas producidas por el ectodermo extraembrionario, las cuales parecen ser esenciales para la generación de las células germinales, al menos en el ratón [Van Voorhis BJ. *Encyclopedia of Reproduction II*: 376-38 (1999)].

I.- Transición de folículo primordial a primario

Estudios recientes han demostrado que es necesario que el ovocito, detenido en la fase de diploteno I, exprese cuanto menos un gen llamado *Figla* o *Fig α*, que codifica un factor de transcripción con estructura tipo hélice-girohélice, para lograr completar exitosamente la estructura de un folículo primario. *Figla* parece coordinar, a su vez, la expresión de los genes estructurales que codifican algunos componentes de la zona pelúcida y de uno o más factores que contribuyen a la estructuración de las células de la pregranulosa alrededor del ovocito desnudo, ya sea como elementos quimiotácticos o como moléculas de adhesión.

Se ha demostrado la existencia de varios factores que influyen directamente sobre la transición de folículos primordiales a primarios, entre los que se encuentran el ligando kit (KL), el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el factor de crecimiento básico derivado de fibroblastos

(bFGF) y la insulina [Eppig. *Reproduction* 122: 829-838 (2001)].

Algunos factores, como el KL y el LIF producidos por las células de la pregranulosa, promueven la transición más favorablemente en presencia de la insulina, para la que aparentemente existen receptores presentes en el ovocito, mientras que el bFGF es sintetizado por éste y actúa sobre las células de la pregranulosa, favoreciendo la supervivencia de los folículos primarios, estableciéndose de esta forma un circuito de retroalimentación entre ambos tipos celulares [Kezele y cols. *Mol. Cell. Endocrinol.* 192: 37-43 (2002)].

Otros factores pueden influir de manera indirecta sobre la transición de folículo primordial a primario a través de las interacciones que se establecen entre folículos en desarrollo provenientes de ciclos estrales o menstruales anteriores y los folículos primordiales. Ejemplos de estos factores son la hormona anti-Mülleriana (AMH), producida por las CG plenamente diferenciadas, que actúa inhibiendo el desarrollo de los folículos primordiales, así como el receptor de hidrocarburos de tipo arilo (AhR), que parece ser importante para regular el tamaño de la poza de ovocitos, si bien su mecanismo de acción es hasta ahora desconocido [Markström y cols. *Reproduction* 123: 23-30 (2002)].

De acuerdo a lo anteriormente señalado, en las primeras fases del desarrollo folicular no parece necesitarse la presencia de gonadotropinas, ya que las señales de tipo paracrino entre el ovocito y las células circundantes son las responsables directas del inicio de la maduración folicular.

II.- Transición de folículo primario a secundario

Aunque los mecanismos necesarios para que los folículos prosigan su desarrollo no se comprenden bien, el ovocito juega claramente un papel clave en la maduración folicular más allá de la etapa de folículo primario, presumiblemente a través de la producción de diversos factores implicados, principalmente, en la proliferación de las CG ya diferenciadas, así como en el reclutamiento posterior de las CT.

Algunos factores que se encuentran presentes en la transición entre estas fases del desarrollo folicular son el bFGF, el factor de crecimiento y diferenciación 9 (GDF9), la BMP15, el KL, el LIF, el factor de crecimiento derivado del tejido conjuntivo (CTGF), las activinas y el factor de crecimiento derivado de queratinocitos (KGF). Los tres primeros los sintetiza el ovocito, mientras que KL, LIF, CTGF y las activinas los producen las CG y el KGF las CT.

Tabla 1: Factores involucrados en el desarrollo folicular temprano

FACTOR	ORIGEN	FUNCIÓN
Proteína c-kit,	Células somáticas	Migración y proliferación de células germinales
BMP4 y BMP8b	Ectodermo extraembrionario	Generación de células germinales
Conexina 43	Ectodermo extraembrionario	Generación de células germinales
Figla o Fig α	Ovocito	Coordinación de genes estructurales que codifican la zona pelúcida
BMP15	Ovocito	Diferenciación y proliferación celular (granulosa)
GDF 9	Ovocito	Diferenciación y proliferación celular (granulosa)
bFGF	Ovocito	Estimulación de mitosis y diferenciación a células de la granulosa
KL	Células pregranulosa	Promoción de la transición folículo primordial-primario
LIF	Células pregranulosa	Promoción de la transición folículo primordial-primario
Insulina	Endocrino	Promoción de la transición folículo primordial primario. Estimulación de la esteroidogénesis en células de la granulosa y teca
AMH	Células de la granulosa	Inhibición del desarrollo de los folículos primordiales
AhR	Células de la granulosa	Regulación del tamaño de la poza del ovocito
CTGF	Células de la granulosa	Mantenimiento del fenotipo celular y reclutamiento de la teca
Activina	Células de la granulosa	Proliferación celular y estimulación de la esteroidogénesis (granulosa)
KGF	Células de la teca	Proliferación celular y crecimiento folicular

En esta etapa, el bFGF actuaría inicialmente estimulando la mitosis y posteriormente favoreciendo la diferenciación final de la capa de CG que rodea al ovocito [Nilsson y cols. *Mol. Cell. Endocrinol.* 175: 123-130 (2001)], una labor que parece ser reforzada tanto por el GDF9, como por el BMP15, si bien el fenómeno parecería ser más complejo de lo que parece a simple vista [Findlay y cols. *Mol. Cell. Endocrinol.* 191: 35-42 (2002)].

Por otra parte, KL y LIF favorecerían ahora la supervivencia del ovocito y su maduración citoplasmática, lo cual tendría como resultado la estimulación de su crecimiento y desarrollo, mientras que el CTGF permitiría el mantenimiento de los fenotipos celulares iniciales del folículo primario y podría contribuir al proceso del reclutamiento de las futuras CT, así como a su proliferación [Harlow & Hillier. *Mol. Cell. Endocrinol.* 187: 23-27 (2002)]. Finalmente, las activinas y el KGF, quizá junto con el bFGF y concentraciones relativamente bajas de estradiol, promoverían también el crecimiento y proliferación de los folículos a través de mecanismos aún no bien definidos.

Se ha propuesto un modelo que explicaría la participación de los factores producidos tanto por los ovocitos como por las CG en la promoción del crecimiento de los primeros, lo que les permitiría alcanzar un tamaño definido claramente para cada especie en particular [Richards. *Endocrinology* 142: 2184-2193 (2001)]. El KL producido por las CG continuaría estimulando tanto el crecimiento del ovocito como la síntesis de sus productos reguladores, hasta que la concentración de estos últimos (particularmente del *GDF9*), actuando a través de procesos de regulación negativa, suprimiera la síntesis del primero, disminuyendo o deteniendo el crecimiento del ovocito. Cabe señalar que, si bien este modelo parecería funcionar en folículos preantrales, la presencia de gonadotropinas podría alterar este equilibrio dinámico.

Como resultado de estos eventos, hacia el final de esta transición, las células del folículo comenzarán a expresar todas sus características fenotípicas, que las prepararán para responder a los acontecimientos finales del desarrollo folicular, ahora dependientes completamente de las gonadotropinas circulantes.

FRANCIS HARRY COMPTON CRICK Y MAURICE WILKINS (1916-2004)

José Luis Urdiales

Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.

En 1962 se concedió el premio Nóbel de Medicina y Fisiología a Francis Crick, James Watson y Maurice Wilkins por sus descubrimientos sobre la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su significado en la transferencia de información en los seres vivos.

Rosalind Franklin, cuyos datos cristalográficos fueron determinantes en la resolución de la estructura del DNA, había muerto cuatro años antes de cáncer y su trabajo no fue reconocido a título póstumo. El pasado 28 de julio murió a los 88 años de edad Francis Crick,