

Foliculogénesis. Maduración in vivo e in vitro de ovocitos

Dr Eleuterio R. Hernández.

Clínica Madrid FIV. CSIC (Instituto de Bioquímica). Madrid

En la región cortical del ovario se localizan los folículos primordiales, unidad funcional por excelencia que se encuentran sin signos aparentes de diferenciación. Durante la vida reproductiva, la mayoría de los folículos (>90%) son primordiales constituidos por una sola capa de células de la granulosa que rodean al ovocito y forman la reserva folicular. La progresión de los folículos primordiales a folículos maduros, foliculogénesis, esta basada en la capacidad que las células de la granulosa tienen para dividirse y diferenciarse. Uno de los primeros signos morfológicos de reclutamiento folicular, es la forma cuboidal de las células de la granulosa cuando comienzan a dividirse. Clásicamente, se pensaba que todas las fases del reclutamiento folicular estaban controladas por el eje hipotálamo-hipofisario. Sin embargo, se ha demostrado que los primeros estadios de diferenciación y división de las células de la granulosa de los folículos primordiales, son independientes de las gonadotropinas. Hoy pensamos que existen unas señales originadas en el ovario que pondrían en marcha el programa mitótico y de diferenciación de las células ováricas. Dentro de las múltiples señales que gobiernan la vida celular, algunas son pépticos (denominados factores de crecimiento) que de forma universal controlan la división y la diferenciación celular.

En esta charla analizaremos el papel que diversos factores de crecimiento de origen intraovarico ejercen en la foliculogénesis, en la apoptosis y el estado actual de la maduración in vitro de ovocitos

FACTORES DE CRECIMIENTO

De todos los factores de crecimiento implicados en la foliculogénesis, la familia de los factores de

crecimiento semejantes a la insulina (IGF) I y II han sido los mas estudiados. Existen sólidas evidencias del papel que el IGF-I e IGF-II ejercen en la diferenciación y división de las células ováricas. En las células ováricas de origen humano y murino, el IGF-I y el IGF-II inducen la formación de esteroides (estrógenos, progesterona, andrógenos), aumenta la síntesis de AMPc y el número de receptores para la LH. En el ciclo mitótico los IGFs son considerados como factores de progresión.

El gen del IGF-I se expresa exclusivamente en el compartimento teca-intersticial y en los ovocitos de los folículos en fase de crecimiento. Estos resultados inducen a pensar que quizás una de las señales (IGF-I) necesaria para la iniciación de la diferenciación y división de las células de la granulas se origine en el oocito. El gen del IGF-II en el ovario humano se expresa exclusivamente en las células de la granulosa humana.

Los IGFs pueden interaccionar con tres receptores diferentes: el receptor del IGF-I, el receptor del IGF-II y el receptor de insulina. Esta homología estructural hace posible que ambos receptores sean capaces de unir y mediar las acciones biológicas de IGF-I e insulina. Esta subrogación de receptores tiene importantes implicaciones fisiopatológicas. Así por ejemplo en el síndrome que cursa con poliquistosis ovárica, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo y acantosis nigricans, se cree que la alta oferta de insulina no pudiendo acceder a su propio receptor lo haría a través del receptor del IGF-I, induciendo constitutivamente la formación de andrógenos.

El factor de crecimiento alfa (AGFA) que comparte una alta homología estructural y funcional con el EGF y actúan a través del mismo receptor esta presente en los ovocitos de los folículos primarios, célu-

las de la granulosa y de la teca inhibiendo la formación de estrógenos

Las células granuloso-luteínicas humanas, las de la teca y los folículos en desarrollo sintetizan TGF β . En el ovario murino, TGF β influye en la diferenciación y división celular del ovocito, estimula la formación de estrógenos en las células de la granulosa e inhibe la síntesis de andrógenos en el compartimento teca-intersticial.

EGF, sin embargo, inhibe la expresión del gen del enzima P450, la producción de estradiol, y la capacidad de aromatización, inducida por la FSH, en las células de la granulosa humana. Al EGF también se le atribuye la capacidad para estimular la maduración de los ovocitos de rata y humanos. En pacientes con síndrome de ovario poliquístico (PCO) los valores de EGF en el líquido folicular están más elevados que en los de las pacientes normales y la inhibición de la diferenciación (FSH-dependiente) de las células de la granulosa son aun mayores. Por tanto se podría pensar que en las pacientes con PCO, el EGF es uno de los factores que impediría la aromatización y por tanto la formación de estrógenos en las células de la granulosa.

Otros, como el FGF inhibe la síntesis de estrógeno y andrógenos, así como la adquisición de receptores para la LH. El PDGF favorece la formación de receptores para la LH, la síntesis de progesterona e induce la división de las células de la granulosa. IL-1 es un potente inhibidor de la diferenciación ovárica (inhibe la síntesis de estrógenos, andrógenos y de la enzima 17 β -hidroxilasa/17:20 liasa en el ovario de rata. Hurwitz y col., demostraron que en presencia de IL-1, las células de la granulosa entraban en un proceso de apoptosis. Es más, los mismos autores han descrito que el gen que codifica por IL-1, se expresa en el compartimento teca-intersticial solamente en el periodo peri-ovulatorio. Las células granulosas ováricas parecen ser diana y productoras de TNF α . Por ejemplo, en las células de la granulosa humana, TNF α modula la producción de progesterona y de prostaglandina F2 α . En células de la granulosa de ratas inmaduras, TNF α inhibe la capacidad de aromatización

de la FSH de forma dosis dependiente, inhibe la producción de estrógenos y progesterona independientemente de la formación de AMPc así como la formación de andrógenos en el compartimento teca-intersticial.

APOPTOSIS

In vitro, se ha demostrado la regulación hormonal de la apoptosis y de la atresia folicular por la vía de la GH-Gonadotropinas-IGF. La hCG aumentó el mRNA de IGF-1 en los folículos preovulatorios en cultivo, indicando que la acción antiapoptótica de las gonadotropinas puede estar mediada por IGF-1.

La IL-1 β suprime la apoptosis folicular in vitro, al tiempo que estimula la producción de NO y de cGMP. La acción antiapoptótica de IL-1 β puede suprimirse con un antagonista del receptor de IL-1 β . La acción antiapoptótica de la hCG debe estar mediada por IL-1, ya que su efecto se bloquea con el antagonista del receptor de IL-1.

El TNF, un factor que se origina en las células ováricas y en los macrófagos del ovario, bloquea el efecto antiapoptótico de la FSH. Aparentemente, el TNF- α actúa a través de su receptor tipo 1 (p55/60) para activar una serina-treonina kinasa que provocaría una posterior activación de la esfingomielinasa. Este enzima induce la conversión de esfingomielina a ceramida activando a las proteínas relacionadas con ICE.

MADURACIÓN IN VITRO DE FOLÍCULOS

En la dos últimas décadas se ha intentado reproducir in vitro los pasos de la foliculogénesis. Sin embargo, la senescencia celular y la muerte celular programada son algunas de las causas de los escasos resultados hasta ahora obtenidos con la maduración in vitro. Nuevas técnicas y nuevos medios de cultivos se están ensayando con el fin de controlar el envejecimiento celular.