

Estructuras Ováricas



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia
Laboratorio de ciencias pecuarias
Reproducción Animal
Manual Virtual de Reproducción animal en perros y gatos
M. en C. Alicia Alcántar Rodríguez
MVZ Francisco Javier Carbajal Merchant
pMVZ Demmy Grisha De los santos Castro



Introducción

Los ovarios o gónadas, son dos estructuras de pequeño tamaño, de forma oval y alargada que poseen una longitud media de 2 cm y se encuentran ubicados dentro de la cavidad abdominal, cada una en relación al polo caudal del riñón correspondiente (2). Se puede diferenciar una zona gruesa en la periferia denominada corteza y una zona interna o médula (2,3).

Los ovarios tienen como función la producción y expulsión hacia las trompas (ovulación) de ovocitos (función exocrina), y la producción y secreción de las hormonas femeninas, estrógenos y progesterona (función endócrina) (3, 9)

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 celular interna del blastocisto en desarrollo (35). 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 (6). El folículo es una estructura compuesta por el ovocito rodeado por la zona pelúcida, secretada por células de la granulosa que lo separan del antro folicular. Además de las células granulosas, el folículo se completa por las tecas (interna y externa), diferenciadas a partir del estroma ovárico y separado de las células granulosas por una membrana basal (5).

Cuando la hembra alcanza la pubertad comienza la actividad ovárica, desarrollándose los folículos ováricos, los cuales van transitando por distintos estadios hasta alcanzar el desarrollo necesario para que ocurra la ovulación (foliculogénesis) (3). 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 (1).

El desarrollo folicular ovárico es un proceso dinámico complejo, caracterizado por una proliferación marcada y una diferenciación de las células foliculares, proporcionando un medio ambiente óptimo para la maduración del ovocito (1, 10, 28) y su preparación para la fertilización después de la ovulación (1, 10). El desarrollo folicular incluye señales endócrinas, parácrinas y autócrinas dentro del ovario y un intercambio de señales endocrinas entre los ovarios y la hipófisis (1, 11), y envuelve una combinación de interacciones entre hormonas, factores de crecimiento, sistemas de comunicación celular y genes (9). Existe evidencia (13) 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, mientras que el folículo antral requiere de gonadotropinas (30).

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 (1, 15), 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 (1, 17).

Independientemente de la especie y del número de oleadas (1, 12), cada una tiene tres fases (1, 3):

1) Reclutamiento: En la que un grupo de folículos adquiere la habilidad para responder a las gonadotropinas y empieza a crecer rápidamente (1, 8). El reclutamiento ocurre al comienzo de la fase y proliferan en la superficie del ovario unos 50 folículos con un diámetro entre 1 y 6 mm (3). Se han propuesto dos conceptos en cuanto al reclutamiento folicular, el reclutamiento inicial y el reclutamiento cíclico (1, 18).

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 (1, 18). 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 (1, 7). Cuando algún folículo sale de esta reserva, sigue creciendo hasta la ovulación o hasta que degenera (1, 11).

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 (18,

19). Antes de la formación del antro, el ovocito no es capaz de crecer más allá del diploteno de la primera división meiótica (30). Sin embargo, la mayoría de los ovocitos en folículos antrales son meióticamente competentes (31). 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 (36). 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 (10).

2) Selección: En la que un grupo de folículos es escogido (25 %) para madurar alcanzando el estado preovulatorio, el resto se atresia (1, 3). Ocurre al final de la fase común de crecimiento (29).

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 (1). A este fenómeno se le ha denominado desviación (29).

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 (1).

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 (1).

Los IGFs actúan a través de su unión a receptores regulada por las IGFBPs. 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 IGFBPs, aumentando así la disponibilidad de IGFs (1).

Clasificación de folículos

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 (24, 27).

Cuando los folículos salen de la reserva, pasan de ser folículos primordiales a ser folículos primarios en transición (24, 26).

Folículos primarios: constan de un ovocito rodeado por una capa de células granulosas que adquieren una forma cuboidal (26). El folículo aumenta su tamaño a unos 40-80 μm , rodeado por 10 a 40 células de la granulosa (25). Las células granulosas cuboidales se dividen formando varias capas alrededor del ovocito (folículo multilaminar) (24).

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 (32).

Folículos secundarios: éstos tienen varias capas de células granulosas, que se rodean a su vez por células de la teca (células fusiformes, más alargadas que las células granulosas) y el folículo aumenta de tamaño (80 a 250 μm). Las células granulosas comienzan a segregar un líquido (licor folicular) que va formando espacios entre ellas; estos espacios confluyen posteriormente en una cavidad conocida como antro folicular; a su vez estas células segregan mucopolisacáridos que forman un halo protector (zona pelúcida) alrededor del ovocito (24).

Folículo antral: el antro folicular irá aumentando su tamaño hasta adquirir (exclusivamente en el animal que ha alcanzado la pubertad) las características de folículo preovulatorio o también conocido como folículo de Graaf (37, 38, 39). La formación del antro ocurre en folículos de 0,2-0,4 mm de diámetro en bovinos, el ovocito ya mide unos 93 μm (25) de diámetro. Los folículos preovulatorios alcanzan los 15 mm aproximadamente en animales adultos (30). Las células granulosas continúan multiplicándose, esta proliferación va acompañada de una organización del estroma conjuntivo que las limita, formándose así las tecas foliculares interna y externa (24).

La teca interna produce andrógenos bajo la influencia de LH, los cuales difunden a través de la membrana basal hacia la granulosa, donde se transforman en estrógenos. Estos estrógenos ejercen un efecto de autorregulación positiva sobre la granulosa, ya que estimulan la división mitótica de las células; por tanto, el folículo aumentará de tamaño al tiempo que la granulosa prolifera en respuesta a su propio producto de secreción (estrógenos). Uno de los efectos de los estrógenos es la formación de receptores adicionales para la FSH a medida que prosigue el desarrollo folicular. En esta situación, el folículo antral se hace progresivamente más sensible a la FSH según se va desarrollando y puede crecer bajo un nivel relativamente estable de secreción de dicha hormona¹ (3) provocando el pico preovulatorio de LH (Esquema 1).

1. En éste momento podemos encontrar al análisis de laboratorio niveles de progesterona de 4-10ng indicándonos el pico pre-ovulatorio, por lo que en clínica reproductiva es el momento de inseminar.

En los momentos finales del desarrollo folicular, la FSH y los estrógenos estimulan la formación de receptores para LH en la granulosa, mientras que aquellos para FSH comienzan a disminuir. La secreción creciente de estrógenos por parte del folículo antral lleva finalmente al inicio del llamado pico preovulatorio de gonadotropinas. Por tanto, en las últimas fases del desarrollo, el folículo pasa a estar bajo el control de la LH de manera progresiva a medida que atraviesa su última fase de crecimiento hasta alcanzar el punto de la ovulación (3).

El hipotálamo y la adenohipófisis son capaces de responder a un aumento sostenido de la secreción de estrógenos incrementando la de gonadotropinas. El aumento súbito y constante de las concentraciones de estrógenos, que ocurre durante uno o varios días en la fase final del desarrollo del folículo antral, provoca un incremento de la secreción de gonadotropinas mediante el aumento de la frecuencia de liberación pulsátil de GnRH²; fundamentalmente, dicha frecuencia supera el índice de eliminación metabólico. El objetivo del aumento súbito de gonadotropinas es producir cambios dentro del folículo que conduzcan a su rotura (ovulación), y su duración es relativamente corta, posiblemente porque la concentración del factor principal conductor de la respuesta, el estrógeno, disminuye a medida que los folículos responden a este pico preovulatorio de gonadotropinas. Este particular mecanismo fisiológico que marca el comienzo de la ovulación es eficaz al permitir al folículo comunicar su estado de madurez al hipotálamo y a la adenohipófisis mediante un producto (estrógeno) que se produce en cantidades que aumentan al progresar la maduración folicular (3).

La rotura del folículo conduce a una degradación de los tejidos que rodean a la granulosa, sobre todo a la membrana basal, y a la liberación de la sangre de los vasos de la teca interna hacia el interior de la cavidad antral. Los pliegues tisulares que protruyen hacia dicha cavidad contienen células tecales y de la granulosa y, fundamentalmente, el sistema vascular que servirá de soporte al crecimiento y diferenciación celular. Aunque las células de la granulosa son predominantes en el cuerpo lúteo, las de la teca también contribuyen de manera significativa a la composición de su estructura. El proceso que siguen las células de la granulosa durante el cambio de secreción de estrógenos a progesterona se denomina luteinización que comienza con el pico preovulatorio de LH y se acelera con la ovulación. Su principal función es la secreción de progesterona, que prepara al útero para el inicio y mantenimiento de la gestación (diestro). Las perras no presentan un sistema de reiniciación rápida del ciclo, por el contrario, la fase luteínica dura alrededor de 70 días (33).

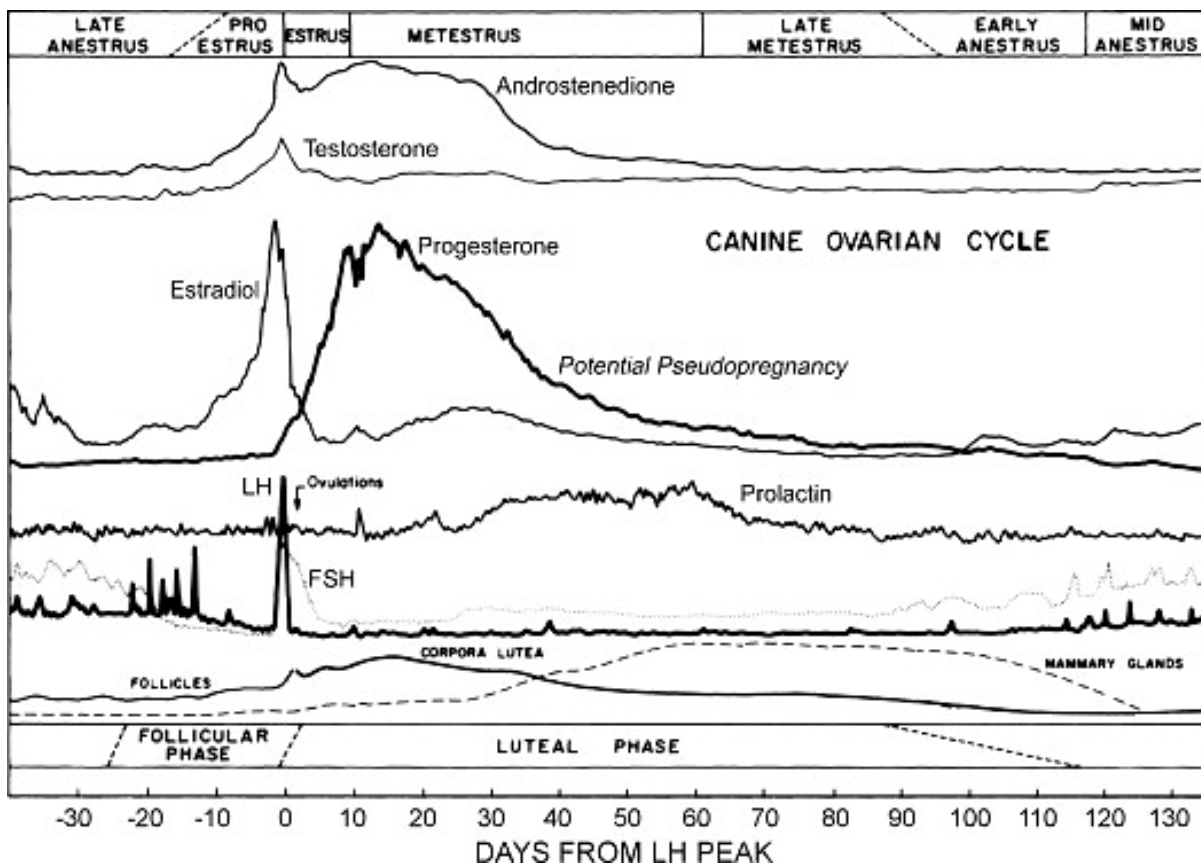
Tanto los folículos como los cuerpos lúteos pueden observarse en los ovarios de las perras en celo, dependiendo de si la ovulación ha 'ocurrido' o no. Los folículos preovulatorios contienen tejido luteinizante, lo que explica el aumento de las concentraciones de progesterona sérica observada en la perra antes de la ovulación (2, 3).

2. En éste punto radica la importancia de durante la inseminación artificial de realizar más de una inseminación con un intervalo de tiempo entre una y otra de 48 horas.

Los folículos ováricos son los más grandes durante el proestro. En la corteza del ovario además de folículos ovulatorios grandes, hay gran cantidad de folículos medianos y pequeños (3).

Cuando la reserva disponible de folículos primordiales se acaba, la función reproductiva culmina (32).

ESQUEMA



Esquema 1. Ciclo ovárico en la perra. Obtenido de: Patrick W. Concannon, Reproductive cycles of the domestic bitch, Animal Reproduction Science, Volume 124.

Bibliografía

1. Espinoza-Villavicencio J.L., Ortega P.R., Palacios E.A., Valencia M.J., Aréchiga F.C.F. (2007). Crecimiento folicular ovárico en animales domésticos: una revisión. *Interciencia*, 32(2):93-99.
2. Sisson S., Grossman J.D. (1982). Aparato urogenital de los carnívoros. En Robert Getty. *Anatomía de los animales domésticos*. 5ta ed. Barcelona: Salvat. Editores, S.A. Pp.1728-1741. España.
3. Praderio R.G. (2016). Anatomía del aparato genital masculino. En: Stornelli M.A. *Manual de reproducción de animales de producción y compañía*. Facultad de Ciencias Veterinarias. Editorial de la Universidad de Plata. 1ra ed, pp 36-45. Argentina.
4. Díaz T. (1999) Dinámica del desarrollo folicular ovárico durante el ciclo estral en el bovino. *Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias*. Universidad Central de Venezuela 40:3-18. Venezuela.
5. Picardo F.F.P., Fernández H. (2019). Facultad de Ciencias Veterinarias-UNCPBA Ovarios poliquísticos en hembra canina: Reporte de un caso. Tandil.
6. Fortune J.E. (2002) Activation of primordial follicles. En Eppig J, Hegele-Hartung CH, Lessl M (Eds.) *The future of the oocyte basic and clinical aspects*. Springer, Pp. 11-21. Estados Unidos.
7. Fortune J.E., Rivera G.M., Evans A.C.O., Turzillo A.M. (2001) Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. *Biology Reproduction*, 65:648-654. Estados Unidos.
8. Fortune J.E., Sirois J., Turzillo A.W., Laver M. (1991) Follicle selection in domestic ruminants. *Journal of Reproduction and Fertility*, 43(1):187. Estados Unidos.
9. Fortune J.E., Rivera G.M., Yang M.Y. (2004) Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Animal Reproduction Science*, 82-83:109-126. Estados Unidos.
10. Ginther O.J. (2000) Selection of the dominant follicle in cattle and horses. *Animal Reproduction Science*, 60-61:61-79. Estados Unidos.
11. Ginther O.J., Knopf L., Kastelic J.P. (1989) Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrus cycle with two and three follicular waves. *Journal of Reproduction and Fertility*, 87:223-230. Estados Unidos.
12. Ginther O.J., Wiltbank M.C., Fricke P.M., Gibbons J.R., Kot K. (1996) Selection of the dominant follicle in cattle. *Biology Reproduction*, 55:1187-1194. Estados Unidos.
13. Hafez E.S.E., Hafez B. (2000) Folliculogenesis, egg maturation, and ovulation. En Hafez E.S.E., Hafez B. *Reproduction in Farm Animals*. Lippincott Williams and Wilkins. Pennsylvania, Pp. 68-81. Estados Unidos.
14. Armstrong D.G., Webb R. (1997) Ovarian follicular dominance: the role of intraovaria growth factors and novel proteins. *Reviews of reproduction*, 2(3):139–146. Estados Unidos.
15. McGee E.A., Hsueh A.J.W. (2000) Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine reviews*, 21(2):200–214. Estados Unidos.
16. Driancourt M.A. (1991) Follicular dynamics in sheep and cattle. *Theriogenology* 35(1):55-79. Francia.
17. Roche J.F., Boland M.P. (1991) Turnover of dominant follicles in cattle of different reproductive status. *Theriogenology* 35 (1):81-90. Irlanda.
18. Lucy M.C., Savio J.D., Badinga L., De La Sota R.L., Thatcher W.W. (1992) Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *Journal of Animal Science*, 70(11):3615-3626. Estados Unidos.
19. Savio J.D., Boland M.P., Roche J.F. (1990) Development of dominant follicles and length of ovarian cycles in postpartum dairy cows. *Journal of Reproduction and Fertility*, 88:581-588. Estados Unidos.

20. Webb R., Nicholas B., Gong J.G., Campbell B.K., Gutiérrez C.G., Garverick H.A., Armstrong D.G. (2003) Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reproduction* 61:71-90. Reino Unido.
21. Ginther O.J., Kot K., Kulic L.J., Wiltbank M.C. (1997) Emergence and deviation of follicles during the development of follicular waves in cattle. *Theriogenology* 48:75-87. Estados Unidos.
22. McGee E.A., Hsueh A.J.W. (2000) Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrinology Review* 21:200-214. Estados Unidos.
23. Viñoles C., Rubianes E. (1998) Origin of the preovulatory follicle after induced luteolysis during the early luteal phase in ewes. *The Canadian Veterinary Journal. La revue veterinaire canadienne*, 78(3):429-431. Canada.
24. Filipiak Y., Viqueira M., Bielli A. (2016). Desarrollo y dinámica de los folículos ováricos desde la etapa fetal hasta la prepuberal en bovinos. *Veterinaria (Montevideo)*, 52(202):2. Chile.
25. Fortune J.E. (2003). The early stages of follicular development: activation of primordial follicles and growth of preantral follicles. *Animal Reproduction Science*, 78:135–163 Estados Unidos.
26. Hirshfield A.N. (1991). Development of follicles in the mammalian ovary. *International Review of Cytology*, 124:43-101. Estados Unidos.
27. Nilsson E.E., Skinner M.K. (2001). Cellular interactions that control primordial follicle development at folliculogenesis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 8(1):S17–S20. Estados Unidos.
28. Nilsson E.E., Skinner M.K. (2002) Growth and differentiation factor-9 stimulates progression of early primary but not primordial rat ovarian follicle development. *Biology of Reproduction*, 67:1018-1024. Estados Unidos.
29. Ginther O.J., Beg M.A., Bergfelt D.R., Donadeu F.X., Kot K. (2001) Follicle selection in monovular species. *Biology of Reproduction*, 65: 638-647. Estados Unidos.
30. Fortune J.E. (1994). Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biology of Reproduction*, 50:225-232. Estados Unidos.
31. Eppig J.J. (2001) Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction (Cambridge, England)*, 122(6):829–838. Inglaterra.
32. Handel M.A., Eppig J.J. (1997) Sexual dimorphism in the regulation of mammalian meiosis. En Handel MA (Ed.) *Current topics in developmental biology meiosis and gametogenesis. Current topics in developmental biology*, 37, 333–358. Estados Unidos.
33. Faddy M.J., Gosden R.G. (1996) A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Human reproduction (Oxford, England)*, 11(7):1484–1486. Inglaterra.
34. Davidson A.P., Stabenfeldt G.H. (2014). Reproducción y Lactancia. En: Klein B.G. Cunningham. *Fisiología Veterinaria, Elsevier*, 5ta Ed., Pp 408- 459. Estados Unidos.
35. Picton H.M. (2001), Activation of follicle development: the primordial follicle, *Theriogenology*, 55(6):1193-1210. Reino Unido.
36. Trounson A., Anderiesz C., Kaushe G.M., Wood L.N. (1998) Oocyte maturation. *Human Reproduction* 3:52-62. Australia.
37. Alba J. (1964). *Reproducción y Genética Animal*. 1ra Ed. Instituto Interamericano de Ciencias Agrícolas de la OEA. Costa Rica.
38. Palma G.A. (2001). *Biotecnología de la Reproducción*. 1ra Ed. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Argentina
39. Filipiak Y., Viqueira M., Bielli A. (2016). Development and follicular dynamics from fetal life until puberty in cattle. *Veterinaria (Montevideo)*, 52(202):14-22. Chile.
40. Concannon P.W. (2011). Reproductive cycles of the domestic bitch, *Animal Reproduction Science*, 124(3–4):200-210. Estados Unidos.