

FOLICULOGÉNESIS: CAMINO HACIA LA SOBREVIVENCIA O LA MUERTE CELULAR*

Irma Peralta Delgado y Pedro Nicolás Velázquez

Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F. correo E: iperaldel@gmail.com

RESUMEN

Un adecuado desarrollo folicular en el ovario, permitirá que se alcance el objetivo principal de este órgano, que es proveer y garantizar el mantenimiento de un número apropiado de gametos viables que aseguren la propagación de las especies. Se ha demostrado que desde la formación de los folículos primordiales hasta la salida del ovocito durante la ovulación, algunos factores endócrinos y parácrinos regulan los mecanismos de proliferación, diferenciación, sobrevivencia y muerte celular en el ovario. Alteraciones en el desarrollo folicular pueden inducir a una pérdida prematura de la capacidad reproductiva o a la pérdida natural de folículos por atresia en hembras de edad avanzada durante el periodo de menopausia. El objetivo de este trabajo fue revisar los mecanismos que regulan el desarrollo folicular.

ABSTRACT

Adequate ovarian follicular development, leads to the attainment of the principal objective of this organ: provides and encourages maintenance of a number of proper viable gametes that will insure the propagation of the species. Since the formation of primordial follicles to the exit of the oocyte during ovulation, some mechanism of proliferation, differentiation, survival and cell death are regulated by both endocrine and paracrine factors in the ovary. Alterations in follicular development may induce a premature loss of reproductive capacity at or the natural loss of follicles by atresia in females older during the menopausal period. The aim of this study was to review the mechanism that regulate follicular development.

INTRODUCCIÓN

El ovario en los vertebrados es una estructura altamente organizada formada por células germinales (ovogonias) y células somáticas (células granulosas, células de la teca y células del estroma ovárico), cuyas funciones principales son el mantenimiento de la producción de células sexuales maduras (ovocitos) y la síntesis de hormonas esteroideas. Las interacciones entre los distintos componentes celulares del ovario, son críticas para el establecimiento del folículo ovárico, considerado como la unidad funcional de este órgano. Desde antes del nacimiento y hasta la menopausia, el crecimiento y la maduración folicular, son mecanismos regulados por señales endócrinas, proporcionadas por las hormonas fo-

lículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), así como señales parácrinas y autócrinas provenientes del ovocito, las células granulosas y las células de la teca folicular.

Una vez que el ovocito primario es expulsado durante la ovulación, los restos del folículo post-ovulatorio se reorganizan para formar el cuerpo lúteo, que tiene como función la secreción de progesterona necesaria para el mantenimiento de la preñez.

EL INICIO DE LA HISTORIA: DEL OVARIO PREFOLICULAR AL OVARIO FOLICULAR

Durante el desarrollo gonadal temprano en la región cortical del ovario, se localizan cúmulos de células germinales (CG) que se mantienen en con-

PALABRAS

CLAVE:

Foliculogénesis, folículos en desarrollo, folículos ováricos, atresia folicular.

KEY WORDS:

Folliculogenesis, follicular development, ovarian follicle, follicular atresia.

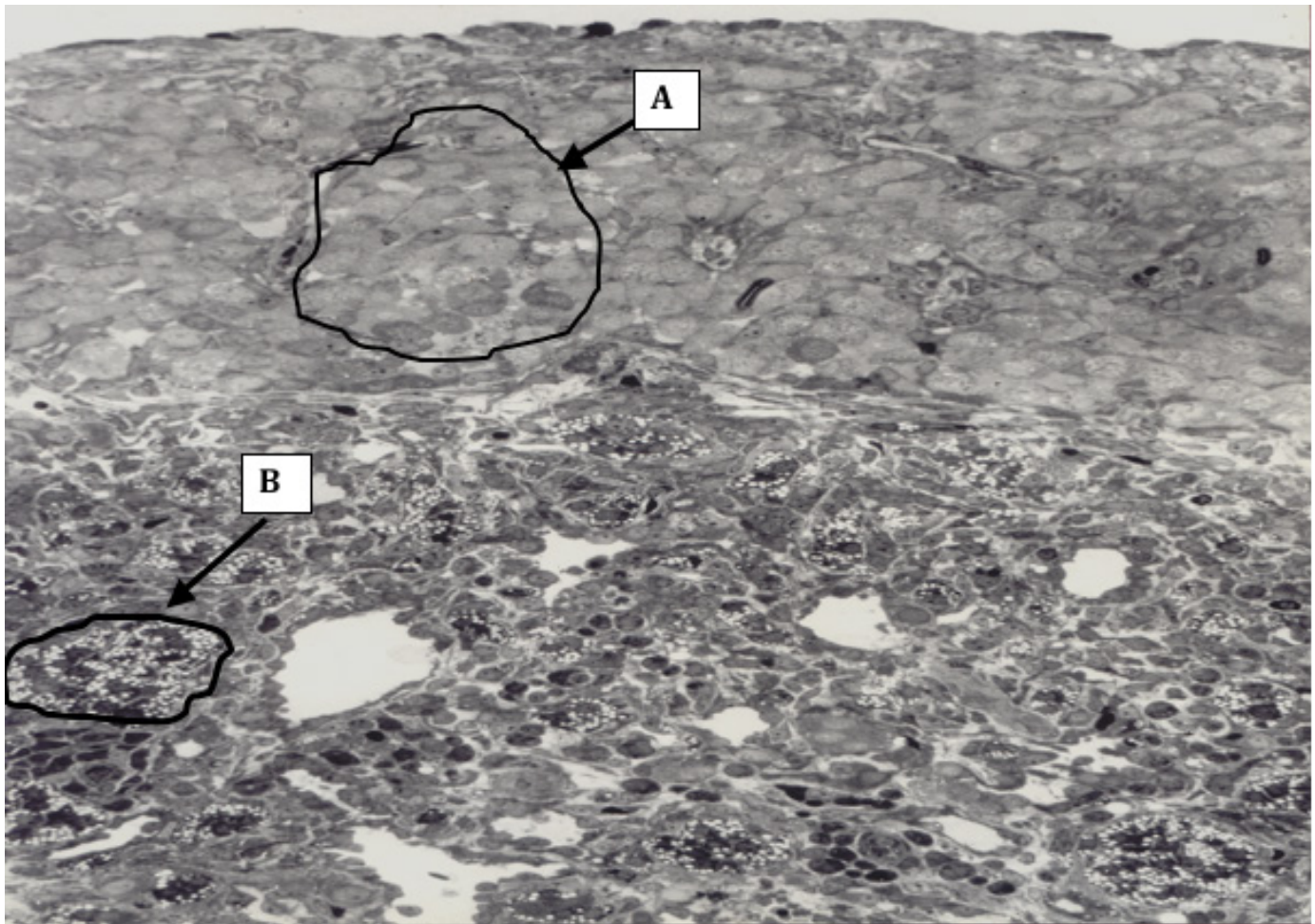


Figura 1. Corte semifino de ovario embrionario de pollo. A) Nidos de ovogonias en la región cortical. B) Cúmulos de células con inclusiones lipídicas productoras de hormonas esteroides en la médula ovárica.

tacto por la presencia de puentes intercelulares; estos cúmulos o nidos celulares, se encuentran rodeados por células somáticas dando lugar a lo que algunos autores denominan cordones ovígeros, mientras que en la región medular, se pueden identificar las precursoras de las células granulosas y de las células de la teca folicular. Los nidos de ovogonias son estructuras muy conservadas durante la evolución, que se han observado en hembras de grupos tan diferentes como los insectos, anfibios, roedores, aves y mamíferos incluyendo la especie humana (Fig. 1) (1), se ha sugerido que estas estructuras incrementan el almacenamiento de materiales y nutrientes necesarios para el óptimo desarrollo de las ovogonias (2).

Las ovogonias que forman estos nidos, inicialmente se dividen por mitosis y posteriormente entran en una etapa pre-meiótica alrededor de los 12.5 días post-coito en el ratón, mientras que en el humano, la meiosis se inicia alrededor de la décimo tercera semana de gestación (3).

A medida que avanza el desarrollo, los nidos ahora de ovocitos, se reorganizan prenatalmente en el humano y poco después del nacimiento en el ratón (1), dando lugar a la formación de los primeros folículos primordiales (2).

En esta etapa, distintos factores como las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) y el factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$), regulan la proliferación de las ovogonias, mientras que el factor de transcripción de la línea germinal (FI-GLA), la activina y el factor de diferenciación y crecimiento-9 (GDF-9), entre otros, estimulan la formación de folículos primordiales (4-5) mientras que, el estradiol, la progesterona y la hormona antimulleriana (AMH) tienen una función inhibitoria en la formación de estos folículos (Fig. 2) (6).

Durante la separación de los componentes celulares que forman los nidos o cúmulos de ovocitos, se produce una reducción significativa en el número de estas células, de aproximadamente 6 ó 7 millones en el ovario humano fetal a 1 millón

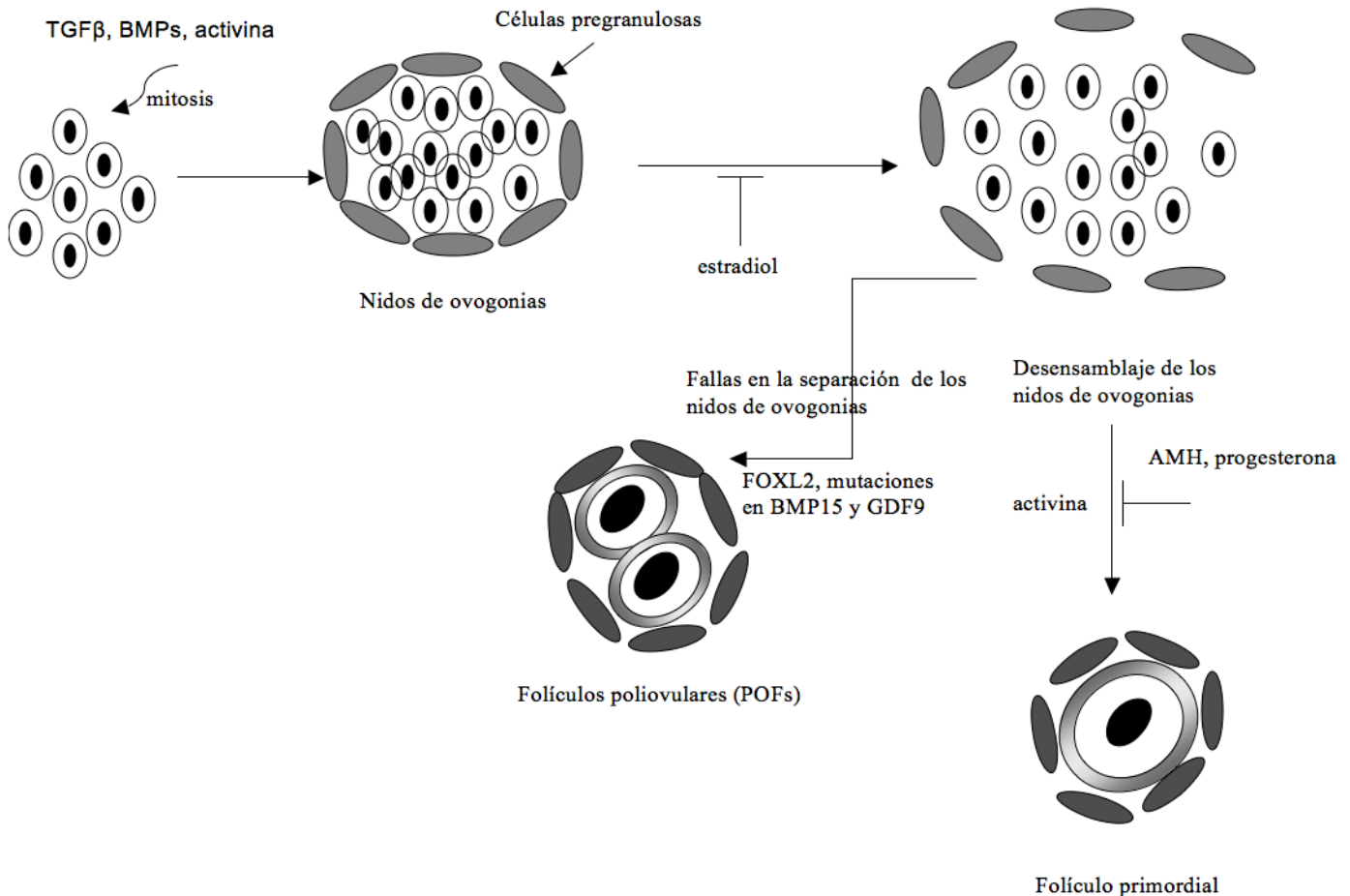


Figura 2. Primeras etapas del desarrollo folicular que muestra nidos de ovogonias no asociadas a células foliculares. En esta etapa del desarrollo gonadal factores como la activina, el TGFβ y las BMPs entre otros, inducen la proliferación de estas células, a medida que avanza el desarrollo, los nidos de ovogonias se separan para formar folículos primordiales: este proceso es regulado por factores estimuladores o inhibidores. Alteraciones en el proceso de desensamblaje de estas estructuras, pueden llevar a una pérdida excesiva de ovogonias o a la formación de folículos poliovitulares (POFs).

en el recién nacido (7). Hasta ahora se desconoce el significado de esta elevada muerte celular, sin embargo, se ha propuesto que este evento es un mecanismo de selección en el que participan distintos factores, como la presencia de anomalías cromosómicas en los ovocitos, una deficiente producción de factores de sobrevivencia producidos por el ovocito y las células somáticas, así como la presencia de algunas poblaciones de ovocitos destinadas a nutrir a otros ovocitos (2, 8).

Datos experimentales indican que gran parte de los ovocitos que se pierden durante el desarrollo gonadal, presentan alteraciones genéticas y pueden carecer de algunos organelos citoplásmicos (principalmente mitocondrias), necesarios para la sobrevivencia y el buen funcionamiento de la célula (2).

Se ha propuesto que la formación de folículos multiovitulares (MOFs por sus siglas en inglés

“Multi-Oocyte Follicles”), caracterizados por la presencia de dos o más ovocitos en un solo folículo, es consecuencia de una separación incompleta de los puentes intercelulares que conectan tempranamente a las ovogonias y más tarde a los ovocitos al inicio de la meiosis (9). Este tipo de folículos se forman con mayor frecuencia en algunas cepas de ratón, mientras que en el humano, su frecuencia es baja observándose principalmente al nacimiento y ocasionalmente en mujeres adultas sometidas a fertilización *in vitro*. Se ha determinado que los ovocitos que forman los MOFs en el ratón, son 30% menos fértiles que su contraparte mono-ovular; en humanos la presencia de estos folículos, aparentemente no está relacionada con un decremento significativo en el porcentaje de fertilización *in vitro*. (2).

Estos folículos en el ratón, se forman al mutar la proteína morfogenética ósea-15 (BMP15) y el

factor GDF-9, mientras que en humanos las mutaciones en ambos genes, están asociadas a una falla prematura ovárica (POF), caracterizada por amenorrea de al menos 6 meses, elevados niveles de FSH y se presenta antes de los 40 años.

Los MOFs pueden inducirse experimentalmente en ratas por la exposición neonatal a estrógenos naturales o sintéticos, a la progesterona o la genisteína (10).

Se ha reportado recientemente, que la mayoría de los ovocitos que se pierden durante el proceso de separación de los componentes celulares de los nidos, mueren por mecanismos apoptóticos regulados por la familia de proteínas Bcl-2, cuyos miembros pueden tener efectos antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-xLong) o proapoptóticos (Bax, Bod, Bcl-xShort) en el desarrollo folicular (11,12).

Después de este periodo de muerte celular, las células sobrevivientes se reorganizarán para formar los primeros folículos primordiales (2). Estos folículos están constituidos por un ovocito primario rodeado de una capa de células granulosa aplanadas (13), el ovocito en estos folículos, ha iniciado la primera división meiótica y queda detenido en la etapa de diploteno de la profase I de la meiosis. La reserva de folículos primordiales es un importante determinante de la vida media reproductiva en las hembras (6), ya que una vez que se ha agotado, disminuye y desaparece el ciclo menstrual, cesa la reproducción y las mujeres entran al periodo de la menopausia (14).

La transición de folículo primordial a folículo primario (primera detención meiótica), puede durar meses e incluso años en el caso de los mamíferos; durante este proceso de transición, las células granulosa planas que rodean al ovocito en el folículo primordial, proliferan, formando una o dos capas y se transforman ahora en células cúbicas dando lugar a un folículo primario. Este periodo de transición está regulado por la proteína morfogenética ósea-4 (BMP-4) y el factor de las células troncales (c-kit). El desarrollo de los folículos primarios y del resto de los folículos en crecimiento, se llevará a cabo por una constante interacción y balance entre diversos factores promotores de la sobrevivencia folicular tales como la FSH, el factor de crecimiento tipo insulínico-I (IGF-I), c-kit y el GDF-9 entre otros, y factores que promueven la muerte celular, tales como las proteínas Bax, bajos niveles de FSH y la baja respuesta de las células granulosa a esta hormona.

COMPONENTES CELULARES DE UN FOLÍCULO

Las células granulosa forman parte del folículo ovárico y proveen un soporte físico y un mi-

croambiente adecuado para el mantenimiento y desarrollo del ovocito. Al avanzar el desarrollo folicular, estas células presentarán cambios morfológicos y fisiológicos.

En los folículos primarios, las células granulosa son independientes de la acción de las hormonas gonadotropas (FSH y LH) y no producen hormonas esteroideas. Más tarde, en los folículos secundarios, se incrementa el número de receptores para ambas gonadotropinas regulándose la síntesis de estradiol y progesterona.

Los receptores para FSH, se localizan en la membrana de las células granulosa, mientras que los receptores para la LH están presentes en la membrana de las células granulosa y de la teca folicular.

Ambos receptores están acoplados a proteínas G y estimulan la producción de AMPc, iniciándose la activación de las cascadas de señalización intracelular, en las que participa la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA), que estimularán la síntesis de 17 β -estradiol, progesterona y andrógenos, respectivamente.

En la etapa de folículo secundario a folículo terciario o antral, se incrementa el número de capas de células granulosa por la actividad del factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento insulínico (IGF) y a la hormona antimulleriana (AMH), los cuales estimulan la proliferación de estas células (6).

En el folículo terciario, las células granulosa presentan una disminución en el número de receptores a FSH y un incremento en los receptores a LH, produciéndose un decremento en la concentración de estradiol y un aumento en la síntesis de progesterona. Estos cambios, preparan al folículo para la posterior expulsión del ovocito durante la ovulación.

El aumento en los niveles de LH previos a la ovulación, estimulan la secreción de ácido hialurónico, de dos proteínas de unión al ácido hialurónico (HA) conocidas como: proteína de unión a HA derivada de suero (SHAP) y la proteína del factor de necrosis tumoral(TNF- α)-estimulado gen 6 (TSG-6) y la activación del gen de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2), necesaria para la formación de prostaglandinas. El receptor de progesterona, también se activa por el aumento en la concentración de LH y aparentemente es necesario para la producción de algunas proteasas que participan en la ruptura del folículo durante la ovulación. El ácido hialurónico y las proteínas de unión a HA, así como el gen COX-2, regulan la expansión de las células cumulares que rodean al ovocito lo cual es necesario para la ovulación. Los niveles elevados de LH estimularán la activación de genes

y la producción de proteínas que promoverán el rompimiento del folículo y su posterior reorganización en el cuerpo lúteo. El ovocito expulsado durante la ovulación, concluirá la primera división meiótica e iniciará la segunda división, quedando detenido en la metafase II. El ovocito ahora secundario, terminará la segunda división meiótica en el momento de la fecundación.

Otro componente del folículo ovárico son las células de la teca folicular, que no están presentes en el folículo primordial ni en etapas tempranas del folículo primario. La proliferación y diferenciación de estas células, es estimulada por c-kit y el GDF-9 producidos por las células granulosa (14). Las células de la teca, proporcionan un soporte estructural, un aporte sanguíneo y producen andrógenos por acción de la LH.

Al avanzar el desarrollo, la teca folicular se diferencia en dos capas, la teca interna muy vascularizada y con presencia de células esteroideogénicas y la teca externa, constituida de células no esteroideogénicas con poca vascularización y localizada entre la teca interna y el estroma interfolicular. Inicialmente las células tecales de ambas capas, al igual que las células granulosa, son independientes de la acción de las gonadotropinas y no son células productoras de hormonas esteroideas (13). Al avanzar el desarrollo folicular, estas células responden a la LH en el folículo secundario (preantral) y presentan enzimas que participan en la formación de hormonas esteroideas como los andrógenos (13). Los andrógenos producidos por las células tecales, son transportados a las células granulosa, donde el complejo enzimático del citocromo p450 aromatasa los convierte en estrona y 17β -estradiol. Las células de la teca folicular, al igual que las células granulosa y el ovocito, poseen receptores a andrógenos, lo cual indica que la producción de andrógenos se basa en un sistema muy organizado entre ambos tipos celulares, sin la participación del ovocito, al comprobarse que la producción de andrógenos y la subsecuente producción de estradiol, no es afectada en ovarios que carecen de ovocitos (15). Aunque no está bien establecido el papel de los andrógenos en la foliculogénesis, se ha comprobado que la inactivación de receptores a andrógenos en hembras de roedores, produce falla prematura ovárica, indicando la importancia de estas hormonas durante el desarrollo folicular.

CAMINO A LA OVULACIÓN

Una vez establecido el destino de sobrevivencia del folículo primordial y del folículo primario, la interacción entre el ovocito, las células granulosa y

la teca folicular, así como la presencia de señales endócrinas proporcionadas principalmente por la FSH, son vitales para alcanzar las siguientes etapas del desarrollo folicular. Durante este proceso, las hormonas gonadotropas LH y FSH ejercen su acción sobre las células de la granulosa y las células de la teca, estimulando la síntesis de estrógenos, andrógenos y progestágenos necesarios para la proliferación celular, el establecimiento de caracteres sexuales primarios y secundarios y en caso de ocurrir la fecundación, para el mantenimiento de la preñez.

La penúltima etapa del desarrollo folicular (de folículo antral a folículo preovulatorio), se caracteriza por ser dependiente a las hormonas FSH y LH. Se ha propuesto que ambas hormonas, incrementan la resistencia de las células granulosa al proceso de apoptosis en algunos mamíferos. Aunque los mecanismos encargados de este proceso, no se conocen detalladamente, se ha demostrado que en estas etapas del desarrollo folicular, se produce un aumento en el número de receptores a LH y una elevación de los niveles de AMPc, que activa a la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA), incrementando la expresión de Bcl-2 y Bcl-xLong, proteínas que tienen un papel antiapoptótico en el ovario. Además en la etapa de folículo preovulatorio, se ha propuesto a la progesterona como un factor de sobrevivencia en las células granulosa de ratón (11).

Aunque se conoce poco del papel de las células de la teca en la regulación de la sobrevivencia folicular, se ha demostrado que estas células producen el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), que suprime la apoptosis en cultivos de folículos preantrales y su expresión es estimulada por el tratamiento con gonadotropinas. Se sugiere que la interleucina- 1β , actúa sobre las células de la teca, estimulando la producción de factores de sobrevivencia que pueden involucrar al óxido nítrico.

Aunque se ha demostrado la presencia de Bcl-2 y Bcl-Long en las células de la teca folicular, existe poca información sobre su regulación y los mecanismos de sobrevivencia presentes en este tejido (11).

CAMINO A LA MUERTE CELULAR

En el ovario se reconocen tres periodos de muerte celular, el primero durante la migración de las CGs a la cresta urogenital, el segundo durante la separación de los nidos de CGs y formación de los folículos primordiales y el tercero durante la etapa posnatal cuando se forman folículos primarios, secundarios y terciarios o antrales. El resultado


de estos periodos de muerte celular es que de las 1000 a 2000 células germinales primordiales (CGP) que inicialmente colonizan las crestas urogenitales y que proliferan activamente para dar lugar a 7×10^6 ovocitos, reducen su número entre la mitad de la gestación y el nacimiento a 700,000 ó 1,000,000 y después del nacimiento se siguen perdiendo ovocitos hasta llegar a 300,000 ó 400,000 cuando la mujer entra a la pubertad (8, 12).

El elevado porcentaje de muerte celular en el ovario durante etapas prenatales y después del nacimiento en el humano y en roedores, está relacionado con la activación del mecanismo de apoptosis considerado como un proceso activo de gran consumo de energía regulado por varias proteínas intracelulares llamadas caspasas. Las células programadas para entrar en apoptosis, sufren cambios en la membrana celular, fragmentación nuclear, condensación de la cromatina y degradación del DNA.

En el ovario la sobrevivencia de las ovogonias que forman cúmulos, en los folículos primordiales y en los folículos primarios, se cree esta determinada principalmente por factores de sobrevivencia derivados del ovocito (11), mientras que en etapas más avanzadas del desarrollo folicular, la muerte del folículo o atresia folicular, se debe en su mayoría a la incapacidad de las células somáticas del ovario para responder a señales de sobrevivencia provenientes de las células de la teca, células granulosas y del propio ovocito (11, 12). En algunos modelos experimentales se ha demostrado que las gonadotropinas participan en el mantenimiento de la sobrevivencia celular. Estas hormonas suprimen la expresión de Bax, Apaf-1 y de la caspasa 3, relacionadas con señales apoptóticas y regulan la actividad de miembros de la familia de proteínas tales como Bcl-2 y Bcl-xLong (11), que fueron las primeras en describirse en las células granulosas con propiedades inhibitorias de la apoptosis. Aunque los mecanismos específicos de acción de la familia de proteínas antiapoptóticas, Bcl-2 son variables, se sabe que actúan a nivel mitocondrial bloqueando las señales apoptóticas reguladas por la proteína Bax, que induce la liberación de citocromo C de las mitocondrias y que participa en la activación de la cascada de señalización de caspasas que inducirán la muerte por apoptosis.

Las proteínas Bcl-2 controlan la integridad de la membrana mitocondrial previniendo la liberación de citocromo C. La importancia de ambas proteínas durante el desarrollo folicular se hace evidente al demostrarse que en ratones deficientes de Bcl-2, se presenta una disminución en el número de folículos al nacimiento y que la sobreexpresión de esta proteína esta relacionada con una disminución de la apoptosis en la atresia folicular. En cambio, los ratones deficientes de la proteína Bax, presentan folículos anormales con un excesivo número de células granulosas. A lo largo del desarrollo folicular se ha observado que la expresión de Bax, se encuentra aumentada en el ovario de mamíferos, mientras que Bcl2 se encuentra en niveles bajos (12), se ha propuesto que ambas proteínas, forman parte de un sistema que favorece o inhibe la sobrevivencia de las células en el ovario, dependiendo del nivel de expresión de las mismas a lo largo del desarrollo folicular. Además de Bax y Bcl-2, existen otras proteínas cuya participación en el destino de la sobrevivencia o muerte folicular han sido descritas (16) (Tabla I).

CONCLUSIONES

La progresión del crecimiento folicular desde la aparición de los nidos de ovogonias, hasta la ovulación, implica el mantenimiento de un nivel apropiado de señales de sobrevivencia intra y extracelulares, producidas por el ovocito y las células somáticas del ovario, que contrarrestan la acción de factores proapoptóticos que favorecerán la pérdida de un gran número de ovocitos y de folículos a lo largo de su desarrollo. La muerte por apoptosis puede ser iniciada en las células germinales o en las células somáticas, dependiendo de la etapa de organización folicular y es considerada un proceso de selección que asegura la liberación de gametos viables para la fecundación (11) (Fig. 3). 

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza por la revisión detallada de la primera versión del artículo.

TABLA I

Moléculas que promueven la muerte o la sobrevivencia de los ovocitos, células de la teca y la granulosa en el desarrollo folicular. IFN= interferón, c-Myc= celular-mielocitomatosis, PGF2= prostaglandina-F2, par-4=respuesta de la apoptosis en la próstata-4, NAIP= proteína inhibidora de apoptosis neuronal, AHR= receptor para aril hidrocarburo, NT=neurotropinas; NOBOX=genes "homeobox" del ovario de recién nacida; IGF-1 factor de crecimiento tipo insulínico-1; SCF= Factor de células troncales; XIAP= proteína inhibidora de apoptosis ligada a al cromosoma X; IAP= familia de inhibidores de apoptosis; GDF-9= Factor de crecimiento y diferenciación-9; Apaf-1= factor de activación apoptosis-proteasa-1; TRAF= factores de activación transcripcional (modificado de la referencia 16).

Bcl-2	Pro-sobrevivencia	Interacción con Apaf-1/caspasas/Bax
Bcl-x	" "	Interacción con Bcl-2/Mcl-I/Bax/c-Myc
Mcl-1	" "	Interacción con Bcl-2/ Bax/Mcl-I/citocromo c Interacción con Bcl-2/Mcl-I/Bax/c-Myc
Bcl-XL	" "	Interacción con Mcl-1/Apaf-1/caspasa-9
Boo		
TRAIL	" "	Interacción TRAIL/TRAIL
TVB	" "	Interacciones con receptores y dominios de muerte
GATA-4	" "	Interacción gonadotropinas/GATA-4
GATA-6	" "	Interacción gonadotropinas/GATA-4
C-kit	" "	Interacción con SCF
SCF	" "	Interacción con c-kit
IAP	" "	Interacción con caspasas
XIAP	" "	Interacción XIAP/FSH/NFκβ
Integrinas (α6,β y β4)	" "	Interacción con otras proteínas de la matriz extracelular
NFκβ	" "	Inhibidores da caspasas e interacción con moléculas de sobrevivencia
Survivin	" "	Inhibición de caspasas
Gonadotropinas (FSH y LH)	" "	Interacción BAX/Apaf-1/Fas/p53
Inhibina	" "	Desconocida
Activina	" "	Desconocida
NAIPS	" "	Interacción con gonadotropinas
TGFβ1, β2, β3, βRII	" "	Interacción SMAD/factores de transcripción
GDF-9	" "	Interacción con c-kit/inhibina-α (foliculogénesis)
BMP	" "	Desconocida
Smad 2,4	" "	Interacción con reguladores transcripcionales
IGF	" "	Interacción con proteínas de unión a IGF
NTS	" "	Interacción con el receptor de la cinasa Trkβ
NOBOX	" "	Interacción con GDF-9
AHR	" "	Interacción con hidrocarburos policíclicos aromáticos
AMH	" "	Desconocida
Bax	Pro- apoptóticos	P53/Bcl-2/Bcl-XL/c-Myc
Bok	" "	Interacción con Bok/citocromo c
Bad	" "	Interacción con Bad/factores de sobrevivencia
Bak	" "	Ruptura de Boo-Apaf-1
Bik	" "	Ruptura de Boo-Apaf-1
TNF-α	" "	Interacción caspasa-Bcl-2, TNF/TNFR1/transductores intracelulares
Fas y FasL	" "	Interacción con proteasas de cisteína/ICE/caspasas/ gonadotropinas
Caspasas	" "	interacción con Apaf-1/transductores intracelulares
P53	" "	Interacciones Bcl-2/bax/AMPC
c-Myc	" "	Interacción con Bcl-2/c-Myc
Apaf-1	" "	Interacciones con citocromo C/caspasa 9/Boo
Endotelinas	" "	Unión a receptores acoplados a proteínas G
Par-4	" "	Smad/factores de transcripción/co represores nucleares
Granzima B	" "	Permite que señales apoptóticas evadan la mitocondria
PGF2	" "	Desconocida

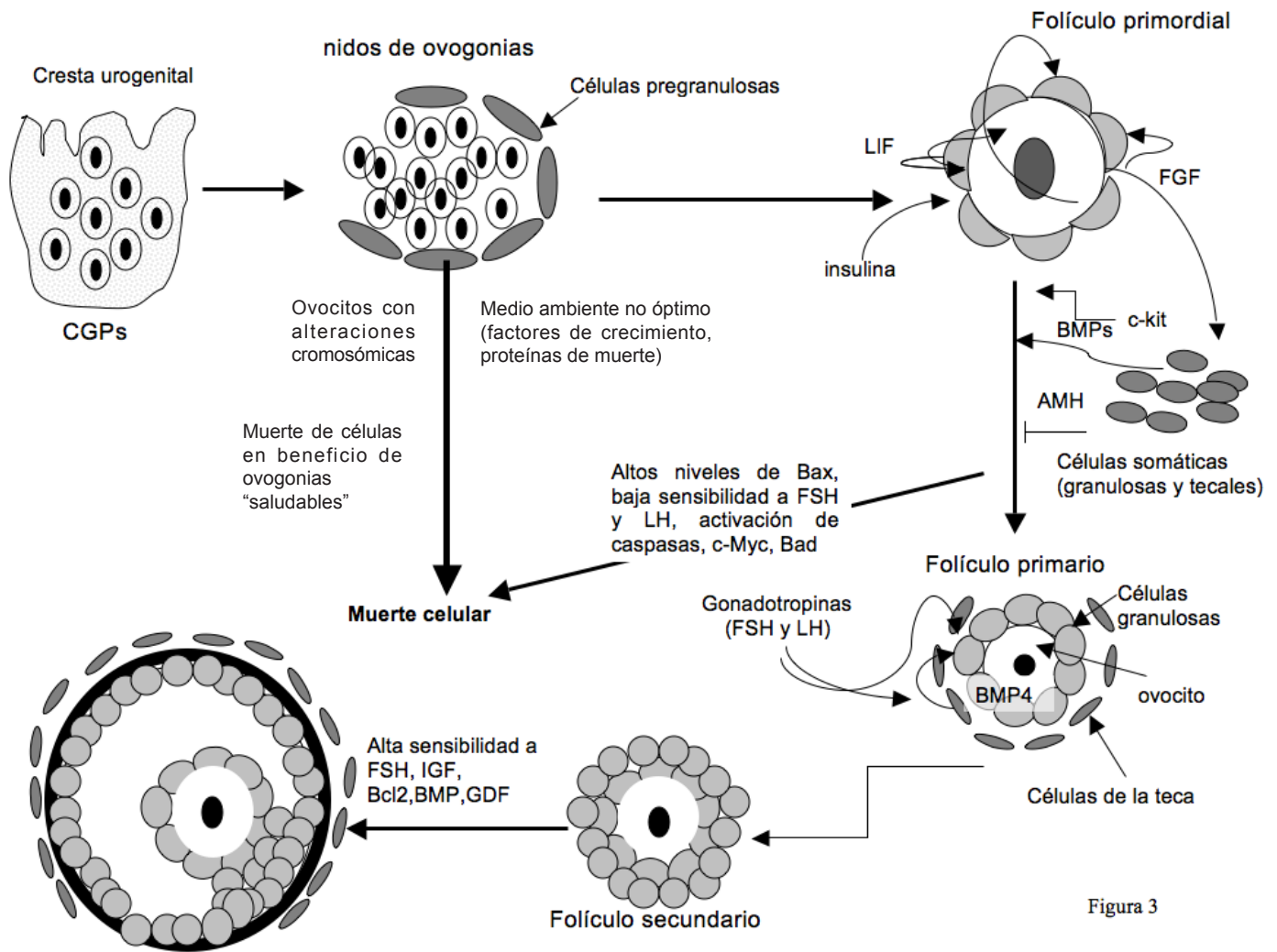


Figura 3

Figura 3. Secuencia de eventos que ocurren durante el desarrollo folicular, desde el establecimiento de las CGPs en las crestas urogenitales, la formación de nidos de ovogonias y la posterior formación de folículos primordiales, primarios, secundarios y antrales y su relación con diferentes proteínas y hormonas producidas por las células somáticas y/o germinales. Estos factores son determinantes para el establecimiento del folículo y para la liberación de gametos viables para la fecundación (modificado de la referencia 14).

REFERENCIAS

1. Pepling ME and Spradling AC (2001) Mouse ovarian germ cell cysts undergo programmed breakdown to form primordial follicles. *Dev Biol.* 234:339-351.
2. Tingen C, Kim A, Woodruff TK. (2009) The primordial pool of follicles and nest breakdown in mammalian ovaries. *Mol Hum Reprod.* 15:795-803.
3. Motta PM, Makabe S, Nottola SA. (1997) The ultrastructure of human reproduction. I. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary. *Hum Reprod Update.* 3(3):281-95.
4. Richards JS, Pangas AS (2010) The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest.* 120(4):963-972.
5. Richards JS, Pangas AS (2010) New insights into ovarian function. *Fertility control. Handbook of experimental pharmacology,* 198: 3-27.
6. Nilsson EE, Schindler R, Savenkova MI, Skinner M (2011) Inhibitory actions of anti-müllerian hormone (AMH) on ovarian primordial follicle assembly. *PLoS one* 6(5) e20087.
7. Bristol-Gould SK, Kreeger PK, Selkirk CG, Kilen SM, Cook RW, et al. (2006) Postnatal regulation of germ cells by activin: the establishment of the initial follicle pool. *Dev Biol.* 298:132-148.
8. Hartshorne GM, Lyrakou S, Hamoda H, Oloto E, Ghafari F (2009) Oogenesis and cell death in human prenatal ovaries: what are the criteria for oocyte selection?. *Mol Human Reprod.* 15 (12):805-809.
9. Iguchi T, Kamiya K, Uesugi Y, Sayama K, Takasugi N (1991) In vitro fertilization of oocytes from polyovular follicles in mouse ovaries exposed neonatally to diethylstilbestrol. *In vivo (Athens, Greece)* 5:359-363.
10. Chen Y; Jefferson WN; Newbold RR, Padilla-Banks E; Pepling ME. (2007) Estradiol, progesterone and genistein inhibit oocyte nest breakdown and primordial follicle assembly in the neonatal mouse ovary in vitro and in vivo. *Endocrinology.* 148(8):3580-3590.
11. Johnson AI (2003) Intracellular mechanism regulating cell survival in ovarian follicles. *Animal Reprod Sci.* 78:185-201.
12. Albamonte MI, Albamonte MS, Stella I, Zuccardi L, Vitullo AD (2013) The infant and pubertal human ovary: Balbiani's body-associated VASA expression, immunohistochemical detection of apoptosis-related BCL2 and BAX proteins, and DNA fragmentation. *Human Reprod.* 28(3):698-706.
13. Young JM, McNeilly AS (2010) Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. *Reproduction.* 140:489-504.
14. Skinner MK (2005) Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reprod.* 11(5):461-471.
15. Li Mo, Schatten Heide and Sun Quin-Yuan. (2009) Androgens receptor's destiny in mammalian oocytes: a new hypothesis. *Molecular Human Reproduction.* 15(3):149-154.
16. Hussein MR (2005) Apoptosis in the ovary: molecular mechanism. *Hum Reprod Update.* 11:162-177.