

Dinâmica ovariana e eficiência reprodutiva: estado da arte

Ovarian dynamics and reproductive efficiency: state of the art

Mário Binelli^{1,3}, Valério Marques Portela², Bruce Daniel Murphy²

¹Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP, Brasil

²Centre de Recherche en Reproduction Animale, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, Saint Hyacinthe, Canadá

³E-mail: binelli@usp.br

Resumo

Alto grau de insucesso reprodutivo resulta de falhas no funcionamento ovariano. Tal insucesso implica em prejuízo financeiro para produtores de animais domésticos e limita a propagação de espécies selvagens. Assim, a compreensão dos mecanismos endócrinos, celulares e moleculares envolvidos no controle dos processos ovarianos é fundamental para embasar procedimentos, estratégias e tecnologias que visem a manipulação de tais processos para aumentar sua eficiência e conseqüentemente o sucesso reprodutivo. Especificamente, serão tratados na presente revisão os seguintes tópicos: a dinâmica da formação e depleção da população de folículos ovarianos, a dinâmica da ativação de folículos e a dinâmica do desenvolvimento e funcionamento folicular pós-ativação e sua relação à ovulação, fertilização e gestação inicial.

Palavras-chave: folículos, ovários, hormônios, fatores de crescimento, ciclo estral, gestação.

Abstract

A significant proportion of reproductive failure results from poor ovarian function. Such failure results in financial losses to domestic animal commercial operations and limits wildlife species propagation. Therefore, the understanding of endocrine, cellular and molecular mechanisms that control ovarian processes is critical to provide the basis for procedures, strategies and technologies that aim the manipulation of such processes to increase their efficiency and, thereby, reproductive success. Specifically, in the present review the following topics will be addressed: the dynamics of formation and depletion of ovarian follicle population, the dynamics of activation of follicles and the dynamics of follicle development and function after activation and their relationship to ovulation, fertilization and early gestation.

Keywords: *follicles, ovaries, hormones, growth factors, estrous cycle, pregnancy*

Introdução

Do ponto de vista evolucionário, a manutenção de uma determinada espécie depende de um eficaz mecanismo de perpetuação. A perpetuação de uma espécie depende de estratégias reprodutivas que funcionem. Nos mamíferos domésticos e selvagens, o sucesso reprodutivo depende do funcionamento adequado do sistema reprodutivo. O órgão mais importante do sistema reprodutivo feminino é o ovário, por que contém a estrutura essencial à vida, o gameta feminino (ovócito). No ovário, cada ovócito está associado a um folículo. Cada ovócito possui o potencial de originar um novo indivíduo e assim perpetuar a espécie. Para que tal potencial seja realizado, uma sequência de eventos complexos e altamente controlados deve ocorrer de forma dinâmica e ordenada. Tais eventos incluem a formação do conjunto de folículos que estará presentes nos ovários ainda durante a fase fetal, a ativação de folículos para iniciarem crescimento e o correto funcionamento dos folículos ativados de forma a maximizar a chance do ovócito ser fertilizado, desenvolver uma gestação de sucesso e gerar um novo indivíduo que seja por sua vez apto à reprodução. Na presente revisão o conceito de dinâmica ovariana refere-se ao gerenciamento do conjunto de gametas presentes nos ovários ao longo da vida da fêmea, o que inclui a formação do conjunto inicial de folículos e a saída irreversível de folículos desse conjunto, devido à atresia folicular ou ativação e desenvolvimento. Alto grau de insucesso reprodutivo resulta de falhas no mecanismo de desenvolvimento folicular. Tal insucesso implica em prejuízo financeiro para produtores de animais domésticos e limita a propagação de espécies selvagens. Assim, a compreensão dos mecanismos endócrinos, celulares e moleculares envolvidos no controle dos processos ovarianos é fundamental para embasar procedimentos, estratégias e tecnologias que visem a manipulação de tais processos para aumentar sua eficiência e conseqüentemente o sucesso reprodutivo.

Nos tempos atuais, tem-se dado grande importância à compreensão dos mecanismos moleculares que controlam os processos ovarianos. O Estado da Arte do conhecimento dos processos ovarianos foi atingido

graças à aplicação de sofisticadas técnicas laboratoriais que permitiram, principalmente, a criação de modelos genéticos experimentais e métodos diagnósticos específicos e precisos. De fato, houve o seqüenciamento e anotação de grande parte dos genomas humano, murino e de algumas espécies domésticas como os bovinos. Houve ainda o desenvolvimento de técnicas laboratoriais em biologia molecular e celular que permitiram definir globalmente a identidade de genes envolvidos em processos ovarianos específicos em várias espécies, como por exemplo os microarranjos de DNA (microarrays). Por outro lado, desenvolveram-se técnicas para determinar definitivamente o papel de um gene específico nos processos ovarianos, como por exemplo os “knockout” condicionais. Apesar de ser técnica restrita quase que exclusivamente a modelos animais de laboratório (i.e., camundongos), com os knockout condicionais é possível suprimir a expressão de um gene de interesse em um tipo celular específico, por exemplo nas células da granulosa do folículo. Dessa forma, é possível determinar as funções de moléculas de interesse em processos ovarianos diversos. Matzuk e Lamb (2008) listaram mais de 100 modelos genético de camundongos nos quais a deleção de genes específicos causaram alteração no fenótipo reprodutivo. A maioria dos processos alterados são ovarianos, relacionados ao crescimento, diferenciação e funcionamento folicular e luteínico e sua alteração levou a algum grau de infertilidade. Com raras exceções, tais modelos experimentais não estão disponíveis para animais domésticos ou selvagens. Contudo, é possível tomar proveito do conhecimento fornecido pelos estudos com animais de laboratório para estudar a dinâmica ovariana nos animais de interesse zootécnico, de companhia e de conservação. Finalmente, vale lembrar que com a definição do transcriptoma e proteoma de espécies de interesse, tornaram-se disponíveis reagentes e ensaios para a mensuração das abundâncias de transcritos e proteínas específicas. Tais técnicas incluem o PCR quantitativo em tempo real e as técnicas de imunolocalização e microscopia confocal. Utilizando-se tais ferramentas é possível estudar o papel de moléculas de interesse aos processos ovarianos assim como verificar sua localização celular e tecidual.

Uma vez que os avanços recentes sobre a compreensão da dinâmica ovariana foram numerosos, na presente revisão serão abordados alguns pontos julgados críticos pelos autores. Tais pontos serão conceituados e exemplificados e o leitor será dirigido a revisões e trabalhos originais relevantes para aprofundar seu conhecimento no caso de interesse específico. Especificamente, serão tratados na presente revisão os seguintes tópicos: a dinâmica da formação e depleção da população de folículos ovarianos, a dinâmica da ativação de folículos e a dinâmica do desenvolvimento e funcionamento folicular pós-ativação e sua relação à ovulação, fertilização e gestação inicial.

A dinâmica da formação e depleção da população de folículos ovarianos

Pode-se definir o potencial reprodutivo máximo total de uma fêmea como a maior população de folículos presentes nos ovários durante a vida. Em animais domésticos tal potencial é alcançado durante a vida fetal com a formação de uma reserva de folículos primordiais quiescentes (i.e., sem crescimento, não ativados). Tal reserva inicial é formada pela migração de células germinais primordiais do epitélio do saco vitelínico até as gônadas rudimentares entre o primeiro e segundo mês de vida fetal (Smitz e Cortvrindt, 2002). Após a chegada nas gônadas as células germinativas continuam a se proliferar, chegando em bovinos a um máximo estimado de 2,1 milhões. Durante a vida fetal, ocorre associação de células germinativas primordiais individuais com uma camada simples de células (pré)granulosa achatadas, originadas do epitélio das gônadas rudimentares, formando os folículos primordiais. Em bovinos, a diferenciação de folículos primordiais é iniciada dos 90 aos 140 dias de vida fetal (Yang e Fortune, 2008). Contudo, ao nascimento, a população remanescente é de aproximadamente 130 mil (Aerts e Bols, 2008). Entende-se que a diminuição do número de ovócitos ocorre por apoptose e parece ser um mecanismo universal, pois em todas as espécies de vertebrados estudadas até hoje há menos ovócitos ao nascimento do que o número máximo medido durante a vida fetal (Aerts e Bols, 2008). Além disso, nos bovinos ocorre grande variação individual na reserva de folículos em fêmeas adultas, e tal reserva pode ser estimada com bastante confiança a partir do número de folículos antrais presentes nos ovários durante os ciclos estrais (Ireland *et al.*, 2008). Finalmente, vale mencionar que demonstrou-se recentemente a presença de células germinativas em atividade mitótica nos ovários de camundongas juvenis e adultas (Johnson *et al.*, 2004; Woodruff, 2008), contudo, tal fenômeno necessita confirmação em outras espécies animais.

Pensando-se em maximizar o aproveitamento do potencial reprodutivo de uma fêmea, seria interessante obter maior conhecimento sobre os mecanismos que controlam os processos de formação e atresia de folículos, objetivando-se aumentar a formação e reduzir as perdas por atresia. Ou seja, maximizar o número de folículos aptos a se desenvolverem em novos indivíduos nos diferentes estágios do crescimento de uma determinada fêmea (vida fetal, pré-puberal e pós-puberal). Contudo, os conhecimentos permanecem escassos e há muitas questões a serem respondidas. Especificamente, não se conhece em detalhes o controle dos processos de diferenciação de células germinativas primordiais, de migração dessas células às gônadas rudimentares, sua proliferação nem de sua morte por apoptose. Também não se conhecem as características dos folículos que sobrevivem à apoptose. Há diferenças nos ovócitos, nas células foliculares ou há diferenças regionais intraovarianas que levam à decisão de permanência no ovário versus atresia? Em relação à diferenças entre indivíduos com diferentes potenciais, qual a herdabilidade de características como número máximo de folículos

durante a vida fetal, ao nascimento ou à puberdade? Seria possível selecionar reprodutores com diferença esperada na progênie (DEP) positiva para essas características? A resposta dessas questões depende de modelos experimentais adequados e estes tem sido de difícil viabilização. Por exemplo, o cultivo de folículos primordiais que resultou no nascimento de um indivíduo só foi conseguido em camundongos (Eppig e O'Brien, 1996). Finalmente, o entendimento dos mecanismos supracitados poderiam fornecer modelos animais importantes para aplicação nas clínicas de reprodução assistida em humanos, espécie que cuja senilidade sexual pela exaustão da população de folículos viáveis pode levar à infertilidade.

A dinâmica da ativação de folículos

Visando a eficiência do processo reprodutivo, um segundo possível âmbito de controle da dinâmica de desenvolvimento folicular é a ativação dos folículos. Entende-se por ativação o processo irreversível pelo qual folículos primordiais iniciam crescimento. Com a ativação ocorre aumento gradual no diâmetro do ovócito, proliferação e mudança na conformação das células granulosa de achatadas para cubóides. A ativação de folículos ocorre continuamente, de forma que a taxa de ativação está negativamente relacionada ao número de folículos quiescentes (i.e., não ativados) remanescentes no ovário, que está por sua vez relacionado ao potencial reprodutivo vitalício da fêmea. Os mecanismos que controlam a ativação de folículos permanecem pouco compreendidos, principalmente em animais de interesse zootécnico. Contudo, é claro que a ativação inicial não depende da ação direta de gonadotrofinas, uma vez que *in vivo* o processo de ativação é contínuo e não relacionado aos padrões cíclicos de liberação de LH e FSH e *in vitro* ocorre ativação espontânea de folículos primordiais em várias espécies, incluindo bovinos (Wandji *et al.*, 1996). De fato, hoje está bem estabelecido que mecanismos autócrinos e parácrinos controlam a ativação de folículos. Os fatores ativadores são originados tanto das células da granulosa que circundam o ovócito quanto do próprio ovócito. Atualmente se conhece a identidade de alguns fatores ovocitários implicados nos desenvolvimento folicular inicial, como o *bone morphogenetic protein 15* (BMP15) e o *growth-differentiation factor 9* (GDF9), fatores cuja ausência em animais geneticamente ou (ou experimentalmente) deficientes causa bloqueio nos estágios iniciais da foliculogênese (McNatty *et al.*, 2007). Um importante fator originado das células da granulosa e implicado no processo de ativação folicular é o *kit ligand* (kitl). Camundongos que possuem mutações no gene que codifica o kitl não possuem células germinativas primordiais e são incapacitados de iniciarem crescimento folicular (Yoshida *et al.*, 1997). Contudo, permanece ainda desconhecida o estímulo inicial da ativação folicular. Em artigo recente, Yang e Fortune (2008) verificaram que apenas folículos que alcançaram o estágio de diplóteno, na prófase I da meiose, foram espontaneamente ativados *in vitro* (Yang e Fortune, 2008). Além disso, observou-se aumento na abundância do transcrito para a proteína YBX2, específico de células germinativas em diplóteno nos folículos ativados. De grande interesse foi a descoberta que a ativação espontânea de folículos foi inibida quando adicionou-se estradiol ou progesterona ao meio de cultivo. Tal achado implica esteróides produzidos localmente como inibidores da ativação folicular, fundamental para o controle da taxa de ativação e, conseqüentemente, da população folicular remanescente nos ovários. Em resumo, voltando ao raciocínio sobre o gerenciamento da reserva de folículos e sua relação com o potencial reprodutivo da fêmea, as pesquisas atuais tem focalizado na identificação dos fatores e condições fisiológicas que causam a ativação gradual dos folículos ao longo da vida da fêmea. A manipulação desse processo visando o controle da dinâmica de ativação pode aumentar a eficiência reprodutiva das espécies domésticas e contribuir para a preservação da fauna ameaçada de extinção.

A dinâmica do desenvolvimento e funcionamento folicular pós-ativação e sua relação à ovulação, fertilização e gestação inicial

Como resultado da ativação os folículos iniciam crescimento e progridem pelas fases de folículo pré-antral primário e secundário e atingem o estágio de terciário, com a formação do antro folicular. Tal crescimento folicular é caracterizado pela proliferação e diferenciação das células da granulosa, aumento do volume do ovócito, e a deposição e proliferação das células da teca. Para a evolução a esses estágios ocorre inicialmente a aquisição de resposta às gonadotrofinas e posteriormente a dependência de estímulo gonadotrófico para manter o crescimento até o estágio pré-ovulatório (revisados por McNatty *et al.*, 2007; Webb e Campbell, 2007; Aerts e Bols, 2008). Em bovinos estima-se que a progressão da ativação ao estágio pré-ovulatório leva em torno de 180 dias (Lussier *et al.*, 1987), sendo que o estágio de desenvolvimento antral dura aproximadamente 42 dias. Em bovinos, os primeiros folículos antrais aparecem por volta do dia 230 da gestação. Durante o desenvolvimento antral ocorre atresia de 99% dos folículos, que dessa forma falham em ovular. Do ponto de vista da dinâmica de depleção do conjunto de folículos e eficiência reprodutiva, alguns aspectos importantes serão considerados a seguir.

Primeiro, qual é a causa de tão alta taxa de atresia dos folículos que são ativados e iniciam crescimento? Quais os fatores limitantes que não permitiram que os folículos que entraram em atresia progredissem em seu desenvolvimento? Esses folículos apresentavam limitações intrínsecas ou receberam estímulos inibitórios que os

levaram à atresia? Qual a natureza dos fatores limitantes presentes a cada fase do desenvolvimento folicular? Não é de se estranhar que tais mecanismos tenham sido estabelecidos durante a evolução em espécies mono-ovulares como os bovinos por exemplo. Contudo, o entendimento dos mecanismos que governam tais perdas pode embasar estratégias para a manipulação visando aumentar a descendência de uma fêmea. Uma maneira de se estudar as perdas visando remediar possíveis falhas e limitações no desenvolvimento folicular é a partir do cultivo de folículos. Em um dos trabalhos considerados entre os dois mais importantes do campo da biologia da reprodução nos últimos cinco anos, segundo a respeitada revista *Nature Medicine* (The top papers on reproduction research 2004-2008, 2008), pesquisadores da Northwestern University obtiveram nascimentos de filhotes a partir de folículos cultivados em um sistema tridimensional (Xu *et al.*, 2006). Tal tecnologia criou um modelo experimental único para o estudo da biologia folicular, já que as interações espaciais e funcionais entre o ovócito e as células somáticas do folículo são mantidas. Além disso, foi iniciada uma tecnologia-base para o estabelecimento de bancos de ovócitos para a preservação da fertilidade. Apesar dessa tecnologia ter sido estabelecida visando resolver problemas de reprodução em mulheres, há clara oportunidade de sua utilização em espécies de interesse econômico e sob risco de extinção.

Segundo, uma vez que o folículo pré-ovulatório é selecionado e parte para o desenvolvimento final até a ovulação, seu funcionamento se torna otimizada para garantir a fertilização do ovócito. Através de uma série de mecanismos endócrinos e parácrinos o folículo e seus produtos passam a orquestrar diversas funções orgânicas na fêmea para maximizar a chance de sucesso reprodutivo. Um dos conceitos mais fortemente estabelecidos recentemente em relação ao crescimento folicular é que as interações parácrinas e justácrinas entre as células da granulosa e o ovócito são essenciais. O moléculas originadas da circulação e produzidas pelas células foliculares são seletivamente transportadas ao ovócito, estimulando seu crescimento e aquisição gradual de competência. Porém, os ovócitos possuem capacidade de controlar o funcionamento das células somáticas vizinhas especialmente as células do cumulus. Por sua vez, o funcionamento ótimo das células do cumulus provém as condições ideais de qualidade para o desenvolvimento do ovócito. Processos que ocorrem nas células do cumulus e que são especificamente modulados pelos ovócitos foram catalogados por (Gilchrist *et al.*, 2008) e incluem estímulo à proliferação, prevenção da apoptose, controle da luteinização, modulação da expressão gênica, estímulo à glicólise e transporte de aminoácidos e expansão. O papel mestre do ovócito foi ainda reafirmado pelo grupo liderado por John Eppig. No trabalho também reverenciado pela *Nature Medicine* (The top papers on reproduction research 2004-2008, 2008) como dos mais importantes da atualidade, comprovou-se que é necessária a presença do ovócito para a diferenciação da população das células do cumulus das células granulosa murais (Diaz *et al.*, 2007).

Além de prover suporte ao desenvolvimento do ovócito, outra maneira com que os folículos influenciam o sucesso da fertilização do ovócito é com a síntese de estradiol. Com a ativação da maquinaria enzimática adequada, resulta abundante produção de estradiol pelo folículo dominante. Em bovinos esse evento é particularmente importante por que o estradiol desempenha funções fundamentais ao desenvolvimento final do folículo pré-ovulatório. Ao final do ciclo estral o estradiol estimula a secreção de pulsos de prostaglandina F2 α pelo endométrio causando a luteólise. Com a redução das concentrações plasmáticas de progesterona, aumenta a frequência de pulsos de LH, que acelera o crescimento final do folículo. A seguir, o estradiol exerce feedback positivo no eixo hipotálamo-hipófise estimulando a liberação do pulso pré-ovulatório de LH, que causa a ovulação. Além disso, o estradiol causa mudança comportamental associada ao estro, predispondo a fêmea a receber gametas masculinos e tornar-se gestante. Finalmente, o estradiol modula o tônus, a contratilidade e as secreções do oviduto e do útero, facilitando o transporte de gametas ao sítio de fertilização e o desenvolvimento embrionário inicial. Uma consequência da eficaz esteroidogênese é a dominância folicular, uma vez que o estradiol inibe a liberação de FSH que leva a redução na taxa de crescimento dos folículos subordinados. Além disso, o folículo dominante possui um microambiente diferenciado, onde a liberação de fatores apoptóticos como o *fibroblast growth factor 18* (FGF18) é inibida, em comparação aos folículos subordinados. Células da granulosa bovinas em cultivo tratadas com FGF18 apresentaram maior mortalidade, maior degradação de DNA e menor produção de estradiol em comparação às controle que não receberam FGF18 (Portela, Machado, Buratini Jr., Amorin, Gonçalves, Price, dados não publicados). Finalmente, resulta das ações do estradiol a deflagração do processo ovulatório. Tal processo compreende uma série de eventos encadeados e precisamente regulados de forma multi-gênica. De fato, há quase 20 modelos genéticos com camundongos cuja supressão de genes individuais levaram a falhas na ovulação (Matzuk e Lamb, 2008). Por exemplo, foi recentemente reportado que a deleção do gene que codifica o *nuclear receptor 5 - A2* (NR5A2) nas células da granulosa de camundongas leva à anovulação e esterilidade (Duggavathi *et al.*, 2008). Com a deleção de apenas esse gene foram afetados processos associados à ovulação. Por exemplo em resposta ao estímulo gonadotrófico não houve expansão das células do cumulus, luteinização, síntese de progesterona ou ruptura folicular. Apesar do foco dessa revisão ser o aumento da eficiência reprodutiva, vale mencionar que a o efeito multidimensional da deleção desse gene o torna um ótimo candidato a utilização em estratégias contraceptivas. Em relação aos animais domésticos de interesse zootécnico, a disponibilidade de modelos genéticos para o estudo do papel de moléculas específicas é limitado ou inexistente. Dessa forma, diferentes abordagens experimentais são necessárias para que se aumente a compreensão dos mecanismos que controlam a ovulação nessas espécies. Por exemplo, com uma elegante

abordagem *in vivo*, pesquisadores do grupo do Dr. Paulo Bayard Gonçalves demonstraram que infusões intrafolículos de antagonistas dos receptores da angiotensina II em fêmeas bovinas inibiram a ovulação estimulada por uma injeção de GnRH (Ferreira *et al.*, 2007). O envolvimento da angiotensina II no processo ovulatório continuou a ser estudado utilizando-se um sistema de cultivo de células da granulosa de folículos dominantes bovinos (Portela, Gonçalves, Price, dados não publicados). Nesses estudos demonstrou-se que a angiotensina II age cooperativamente com o LH para ativar uma cascata coordenada de eventos que culmina no estímulo da expressão dos genes da ampiregulina, epiregulina e ciclooxigenase 2, fundamentais no processo ovulatório. Além disso, o tempo necessário para ação da angiotensina *in vitro* foi consistente com o observado *in vivo*, no experimento de Ferreira *et al.* (2007).

Terceiro, é interessante considerar que a influência do folículo pré-ovulatório no sucesso reprodutivo não termina com a ovulação. O funcionamento do corpo lúteo resultante da ovulação influencia o sucesso da gestação inicial. Especificamente, há uma associação positiva entre a concentração plasmática de progesterona no dia 7 após a inseminação artificial e a taxa de gestação em bovinos (Demetrio *et al.*, 2007). Assim, um folículo que após a ovulação se diferencia em corpo lúteo capaz de produzir progesterona em altas taxas logo nos primeiros dias da gestação aumentará a probabilidade de sucesso reprodutivo do embrião derivado da fertilização do ovócito que esteve associado a ele. Seguindo o mesmo raciocínio, conceptos bovinos que cresceram sob maiores concentrações de progesterona apresentam maior tamanho e maior capacidade de produzir interferon-tau e conseqüentemente favorecer o processo do reconhecimento materno da gestação (revisado por Binelli *et al.*, 2009). Finalmente, no caso de insucesso na gestação inicial, as maiores concentrações de progesterona oriundas de um corpo lúteo melhor diferenciado tem função cooperativa e auxiliam no sucesso da inseminação subsequente. Especificamente, ocorre menor duração da onda de crescimento folicular por causa de antecipação da perda da dominância do folículo dominante na presença de concentrações mais elevadas de progesterona (Adams *et al.*, 2008). Assim, há maior prevalência de vacas com três ondas de crescimento folicular (versus duas ondas) na presença de maiores concentrações de progesterona durante a fase luteínica do ciclo estral (Sartori *et al.*, 2004). Há evidência que vacas com três ondas de desenvolvimento folicular são mais férteis que vacas com duas ondas. Tal fato é provavelmente devido a uma melhor competência de ovócitos presentes em folículos que passaram menos tempo entre a emergência e a ovulação (Mihm *et al.*, 1994). O conceito de manipular o crescimento do folículo pré-ovulatório com vistas a gerar um CL com maior capacidade de produzir progesterona tem sido utilizado em protocolos para a sincronização da ovulação e inseminação artificial em tempo fixo em bovinos. É possível se utilizar o eCG no momento da remoção do dispositivo contendo progestágeno (Bergamaschi, Machado, Baruselli e Binelli, dados não publicados) ou adiantar em dois dias a aplicação de prostaglandina num protocolo de sincronização (Peres, Claro Jr., Sá Filho, Nogueira e Vasconcelos, dados não publicados), tendo ambos os métodos levado a um maior aumento na concentração de progesterona nas primeiras semanas de gestação e aumento na taxa de prenhez em relação aos grupos controles (revisado por Binelli *et al.*, 2009).

Conclusão

O conceito de dinâmica ovariana deve ser entendido como o conjunto de eventos que contribuem para a depleção do conjunto inicial de gametas femininos disponíveis nos ovários de uma determinada fêmea. Eficiência reprodutiva deve ser calculada como a proporção dos gametas disponíveis nos ovários que deu origem a indivíduos aptos à reprodução, ou seja, aptos a perpetuarem a espécie. Os processos que participam na dinâmica ovariana são complexos, tem características únicas dependendo do estágio específico do ciclo reprodutivo vital no qual a fêmea se encontra e o atual grau de entendimento dos mesmos é baixo. Os principais conceitos que emergiram recentemente em relação à dinâmica ovariana dizem respeito à determinação de fatores envolvidos na ativação de folículos primordiais, à participação do ovócito no sucesso reprodutivo da unidade folicular, ao uso de modelos genéticos em camundongos para determinar o papel de moléculas específicas nos processos foliculares e às manipulações do folículo pré-ovulatório, visando obter um corpo lúteo de melhor qualidade e conseqüentemente maior sucesso gestacional.

Agradecimentos

Dr. M.A.C.M. Bergamaschi, Dr. R. Machado, Dr. P.S. Baruselli e Dr. J.L.M. Vasconcelos por cederem seus dados não publicados, CAPES, CNPq e FAPESP pelo auxílio financeiro.

Referências

- Adams GP, Jaiswal R, Singh J, Malhi P. Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. *Theriogenology*, v.69, p.72-80, 2008.
- Binelli M, Machado R, Bergamaschi MACM, Bertan CM. Manipulation of ovarian and uterine function to increase conception rates in cattle. *Anim Reprod*, v.6, p.125-134, 2009.

- Demetrio DG, Santos RM, Demetrio CG, Vasconcelos JL.** Factors affecting conception rates following artificial insemination or embryo transfer in lactating holstein cows. *J Dairy Sci*, v.90, p.5073-5082, 2007.
- Diaz FJ, Wigglesworth K, Eppig JJ.** Oocytes determine cumulus cell lineage in mouse ovarian follicles. *J Cell Sci*, v.120, p.1330-1340, 2007.
- Duggavathi R, Volle DH, Mataki C, Antal MC, Messaddeq N, Auwerx J, Murphy BD, Schoonjans K.** Liver receptor homolog 1 is essential for ovulation. *Genes Dev*, v.22, p.1871-1876, 2008.
- Eppig J, O'Brien M.** Development *in vitro* of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod*, v.54, p.197-207, 1996.
- Ferreira R, Oliveira JF, Fernandes R, Moraes JF, Gonçalves PB.** The role of angiotensin II in the early stages of bovine ovulation. *Reproduction*, v.134, p.713-719, 2007.
- Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG.** Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Hum Reprod Update*, v.14, p.159-177, 2008.
- Ireland JL, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Themmen AP, Ward F, Lonergan P, Smith GW, Perez GI, Evans AC, Ireland JJ.** Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle. *Biol Reprod*, v.79, p.1219-1225, 2008.
- Aerts JM, Bols PE.** Ovarian follicular dynamics: A review with emphasis on the bovine species. Part I: folliculogenesis and pre-antral follicle development. *Reprod Domest Anim*, 2008. [Epub ahead of print].
- Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL.** Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, v.428, p.145-150, 2004.
- Lussier JG, Matton P, Dufour JJ.** Growth rates of follicles in the ovary of the cow. *J Reprod Fertil*, v.81, p.301-307, 1987.
- Matzuk MM, Lamb DJ.** The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med*, v.14, p.1197-1213, 2008.
- McNatty KP, Hudson NL, Whiting L, Reader KL, Lun S, Western A, Heath DA, Smith P, Moore LG, Juengel JL.** The effects of immunizing sheep with different BMP15 or GDF9 peptide sequences on ovarian follicular activity and ovulation rate. *Biol Reprod*, v.76, p.552-560, 2007.
- Mihm M, Baguisi A, Boland MP, Roche JF.** Association between the duration of dominance of the ovulatory follicle and pregnancy rate in beef heifers. *J Reprod Fertil*, v.102, p.123-130, 1994.
- Sartori R, Haughian JM, Shaver RD, Rosa GJ, Wiltbank MC.** Comparison of ovarian function and circulating steroids in estrous cycles of holstein heifers and lactating cows. *J Dairy Sci*, v.87, p.905-920, 2004.
- Smits J, Cortvrindt R.** The earliest stages of folliculogenesis *in vitro*. *Reproduction*, v.123, p.185-202, 2002.
- The Top papers on reproduction research 2004-2008.** *Nat Med*, v.14, p.1178-1179, 2008.
- Wandji SA, Srsen V, Nathanielsz PW, Eppig JJ, Fortune JE.** Initiation *in vitro* of growth of bovine primordial follicles. *Biol Reprod*, v.55, p.942-948, 1996.
- Webb R, Campbell BK.** Development of the dominant follicle: mechanisms of selection and maintenance of oocyte quality. *Soc Reprod Fertil Suppl*, v.64, p.141-163, 2007.
- Woodruff TK.** Making eggs: is it now or later? *Nat Med*, v.14, p.1190-1191, 2008.
- Xu M, Kreeger PK, Shea LD, Woodruff TK.** Tissue-engineered follicles produce live, fertile offspring. *Tissue Eng*, v.12, p.2739-2746, 2006.
- Yang MY, Fortune JE.** The capacity of primordial follicles in fetal bovine ovaries to initiate growth *in vitro* develops during mid-gestation and is associated with meiotic arrest of oocytes. *Biol Reprod*, v.78, p.1153-1161, 2008.
- Yoshida H, Takakura N, Kataoka H, Kunisada T, Okamura H, Nishikawa SI.** Stepwise requirement of c-kit tyrosine kinase in mouse ovarian follicle development. *Dev Biol*, v.184, p.122-137, 1997.
-