



Influência dos hormônios esteroides na foliculogênese

Influence of steroid hormones on folliculogenesis

I.B. Lima-Verde^{1,3}, R. Rossetto², J.R. Figueiredo²

¹Rede Nordeste de Biotecnologia, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

²Faculdade de Medicina Veterinária, LAMOFOPA, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

³Correspondência: isabel_limaverde@yahoo.com.br

Resumo

Os hormônios esteroides estão diretamente relacionados com o processo de foliculogênese, o qual é bastante complexo e influenciado também por vários fatores de crescimento e por hormônios. Diversos estudos demonstraram a importância dos esteroides no desenvolvimento folicular, na maturação oocitária, bem como na formação do corpo lúteo. Desta forma, o objetivo da presente revisão foi sintetizar o processo de formação e o mecanismo de ação dos hormônios esteroides na foliculogênese, com ênfase no estradiol, na progesterona e nos andrógenos.

Palavras-chave: foliculogênese, estradiol, progesterona, andrógeno.

Abstract

Steroid hormones are directly related to the folliculogenesis process, which is very complex and also influenced by several growth factors and hormones. Several studies have demonstrated the importance of steroids in follicular development in mature oocytes as well as corpus luteum formation. The objective of this review is to address the process of synthesis and mechanism of action of steroid hormones in folliculogenesis, with emphasis on estradiol, progesterone and androgens.

Keywords: folliculogenesis, estradiol, progesterone, androgen.

Introdução

O processo de foliculogênese é bastante complexo, e nele estão envolvidos diversos fatores de crescimento e hormônios, como as gonadotrofinas LH e FSH e os esteroides estradiol, progesterona e andrógenos (Motola et al., 2008). Estes últimos estão intrinsecamente relacionados a este processo nas diversas espécies mamíferas, em cujo desenvolvimento folicular e formação do corpo lúteo atuam diretamente após a ovulação.

Foi demonstrado que o estradiol pode inibir a apoptose de células foliculares e luteais em suínos (Murdoch, 1998) e promover o crescimento *in vitro* de foliculos ovarianos bovinos (Hulshof et al., 1995). Além disso, este hormônio, em associação ao FSH, manteve a viabilidade folicular em caprinos após sete dias de cultivo *in vitro* (Lima-Verde et al., 2010). A progesterona, além de regular os níveis de gonadotrofinas, pode ser capaz de inibir a apoptose de células da granulosa (CG) e da teca (CT) em camundongas (Peluso, 2006). Alguns estudos com primatas mostraram que os andrógenos são reguladores positivos do desenvolvimento folicular, aumentando os receptores para FSH em CG e promovendo o crescimento de pequenos foliculos (Vendola et al., 1998; Weil et al., 1999).

Apesar do grande número de trabalhos relacionados com o estudo dos esteroides, alguns aspectos relativos à síntese e ao mecanismo de ação destes hormônios ainda permanecem pouco esclarecidos, constituindo um ponto-chave para o estudo da foliculogênese e dos processos reprodutivos de fêmeas. Nesta revisão, serão abordados tópicos envolvendo a importância dos esteroides no desenvolvimento folicular, sendo enfocados, principalmente, o estradiol, a progesterona e os andrógenos.

Foliculogênese

A foliculogênese inicia-se durante a vida fetal ou logo após o nascimento, com a formação da reserva de foliculos primordiais, os quais são ciclicamente estimulados a passarem por um programa sequencial de crescimento, cujo processo é regulado por hormônios esteroides produzidos no ovário, por meio da modulação da atividade das gonadotrofinas e de fatores de crescimento. Durante esse processo em mamíferos, o oócito cresce enquanto é circundado por um crescente número de camadas de CG (Honda et al., 2007). Uma vez iniciada a foliculogênese, o propósito desta é nutrir e, por último, assegurar a liberação de um oócito maduro e incluso em células do *cumulus*, que seja apto à fertilização e subsequente desenvolvimento embrionário (Hickey et al., 2005).

O folículo ovariano é composto por um ócito circundado por células somáticas (granulosa e tecais) e, durante a foliculogênese, sua morfologia é alterada, visto que o ócito cresce e as CG circundantes se multiplicam e se diferenciam (Bristol-Gould e Woodruff, 2006). O crescimento destes folículos ocorre continuamente durante a vida do animal ou, pelo menos, até a reserva se exaurir. Quando um determinado folículo deixa a reserva, irá crescer até a ovulação ou entrar em atresia ou morte folicular, sendo este processo responsável pela eliminação de aproximadamente 99,9% dos folículos presentes no ovário (Mayer et al., 2004). O FSH e o estradiol são essenciais para que esses folículos escapem da atresia e cheguem ao estágio pré-ovulatório. A principal função do FSH nesse processo, além de modular a expressão de diversos fatores de crescimento, é elevar os níveis de estradiol por meio do estímulo da expressão da aromatase nas CG (Cheng et al., 2002) e reduzir o efeito inibitório do estradiol sobre a ativação folicular (Yang e Fortune, 2006).

Características estruturais dos folículos ovarianos

De acordo com o grau de evolução, os folículos podem ser classificados em pré-antrais – FOPA (primordiais, primários e secundários) – ou antrais (terciários e pré-ovulatórios; Figueiredo et al., 2008). Os folículos primordiais são constituídos por um ócito quiescente, esférico ou oval, circundado por células da pré-granulosa de formato pavimentoso. O núcleo do ócito é relativamente grande e ocupa uma posição central ou excêntrica, podendo ter o nucléolo evidente. A zona pelúcida, neste estágio, ainda não é totalmente observada, verificando-se uma justaposição do ócito e das CG, sem nenhuma junção específica (Lucci et al., 2001). Essa classe de folículos permanece quiescente até a ativação, e depois entra para o grupo de folículos em crescimento (primários, secundários e terciários; Van Den Hurk e Zhao, 2005; Pepe et al., 2006; Fig. 1). O estradiol também pode atuar na diferenciação das CG quando estas se tornam receptivas responsivas ao FSH (Drummond e Findlay, 1999). Outros autores observaram que a associação entre estradiol e FSH promove o crescimento folicular em vacas (Katska e Rynska, 1998).

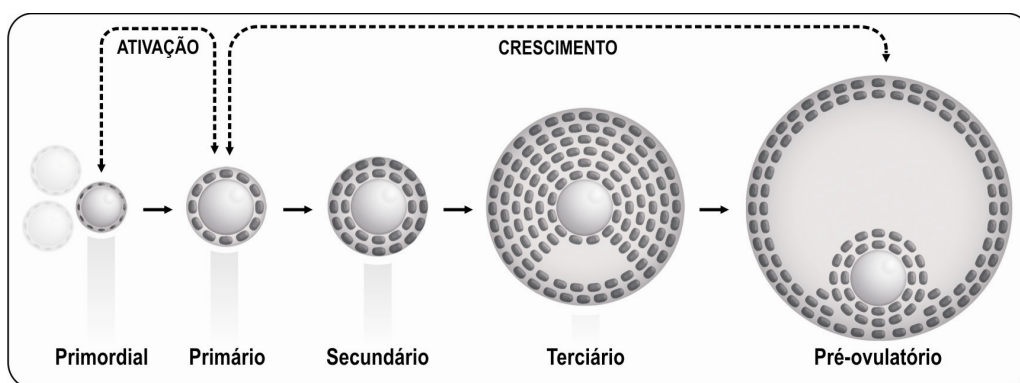


Figura 1: Esquema ilustrativo das diferentes classes de desenvolvimento folicular.

Os folículos primários são formados por um ócito circundado por CG de formato cuboide dispostas em uma única camada. A partir desse estágio, o ócito passa a manter um estreito contato com essas células mediado por endocitose. (Lucci et al., 2001).

Com a multiplicação das CG, uma nova camada de células é formada, dando origem ao grupo de folículos chamados secundários. Estes folículos são constituídos por um ócito circundado por duas ou mais camadas de CG de formato cuboide. Com o desenvolvimento dos folículos, o espessamento da zona pelúcida torna-a visível (Lucci et al., 2001), ocorre a formação das CT a partir do estroma intersticial (Honda et al., 2007) e também aumenta o número de microvilos. Estes estão presentes em ócitos de fetos e adultos (Pepe et al., 2006) e facilitam a captação de nutrientes e excreção de metabólitos, visto que os ócitos presentes no interior do folículo são avasculares e dependentes das CG circundantes.

Com o crescimento dos folículos secundários e a organização das CG em várias camadas, ocorre a formação de uma cavidade repleta de líquido denominada antro. A partir deste estágio, os folículos passam a ser denominados terciários. Durante o desenvolvimento folicular, a produção de fluido antral é intensificada pelo aumento da vascularização folicular e permeabilidade dos vasos sanguíneos, os quais estão fortemente relacionados com o aumento do tamanho folicular. Durante o crescimento folicular antral, as CT secretam andrógenos aromatizáveis que se acumulam no fluido folicular (Hickey et al., 2005). Os andrógenos se difundem através da membrana basal do folículo e nas CG, onde atuam de duas formas: 1) potencializando a ação do FSH no aumento da atividade das enzimas estrogênicas; e 2) como substrato imediato para a conversão de estrógenos por estas mesmas enzimas (Taniguchi et al., 2007). O desenvolvimento dos folículos antrais é caracterizado pela continuidade da fase de crescimento, seguindo o recrutamento, a seleção e a dominância (Van Den Hurk e Zhao, 2005), sendo a formação de folículos pré-ovulatórios um pré-requisito para a ovulação e formação do corpo lúteo, bem como para a manutenção da fertilidade (Drummond, 2006).

Síntese e mecanismo de ação dos hormônios esteroides no folículo ovariano

Sob a ação do LH nas CT, o colesterol circulante é captado e convertido em pregnenolona, e esta em progesterona, por meio da enzima 3β -hidroxidesidrogenase (Valdez et al., 2005; Mizrachi e Auchus, 2009; Fig. 2). A enzima StAR (proteína reguladora aguda da esteroidogênese) faz o transporte do colesterol para dentro da mitocôndria, onde se encontra a enzima desmolase, pertencente ao complexo enzimático P450, que participa da conversão do colesterol em pregnenolona (Giometti et al., 2009). Após ser produzida, a progesterona poderá exercer suas funções biológicas no organismo ou servir como substrato para a produção de androstenediona, mediante a atuação da enzima 17,20-liase. Assim como a progesterona, quando produzida, a androstenediona poderá atuar nas suas funções orgânicas ou ser convertida em outro andrógeno, a testosterona, sob a ação da 17β -redutase. Este hormônio, por sua vez, tem três caminhos a seguir: atuar no organismo, converter-se em dihidrotestosterona pela enzima 5α -redutase ou penetrar nas CG e ser convertido em estradiol pela enzima aromatase, que tem sua atividade estimulada pela atuação do FSH nas CG (Drummond e Findlay, 1999; Yarak et al., 2005; Stocco, 2008). O estradiol também pode ser produzido por uma segunda via, na qual a androstenediona sofre aromatização nas CG e é convertida em estrona, e esta em estradiol, pela enzima 17β -redutase (Yarak et al., 2005). As altas concentrações de estradiol nos momentos próximos à ovulação inibem a ação do FSH nas CG e promovem o estímulo para a produção de mais progesterona, provavelmente devido ao início do processo de luteinização, no qual este hormônio é produzido em grandes quantidades.

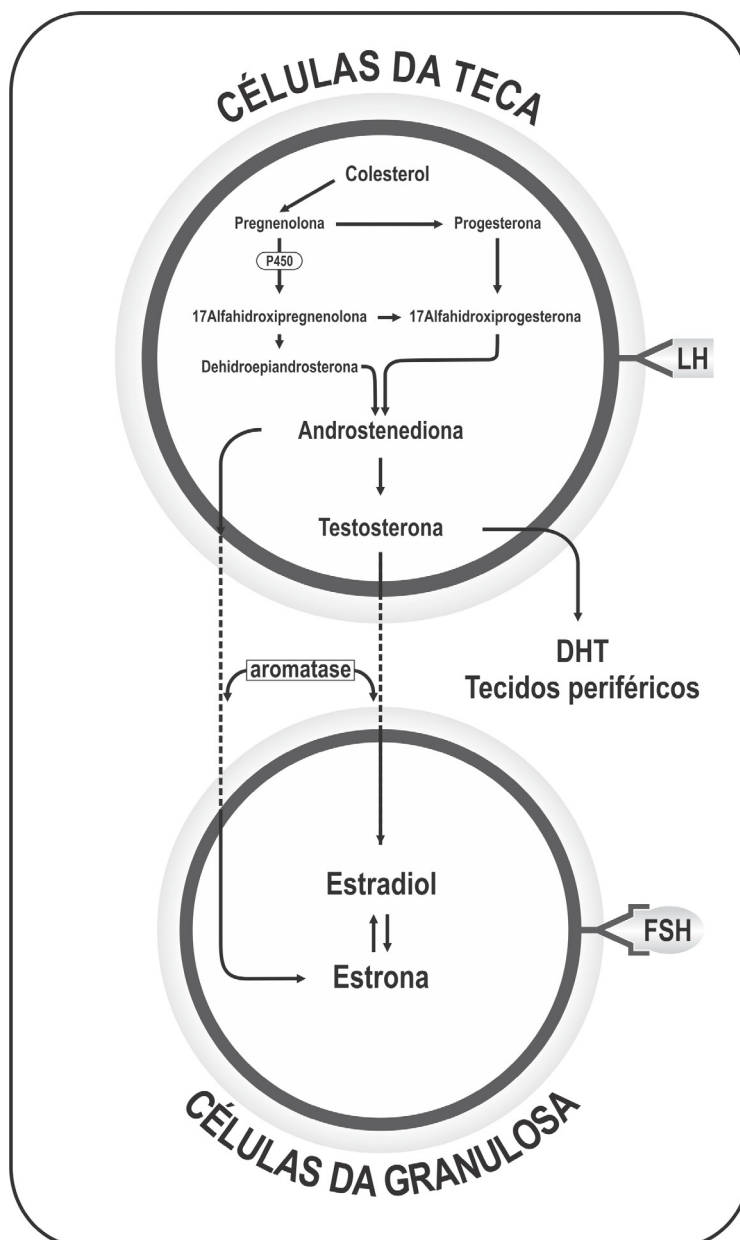


Figura 2: Esteroidogênese no folículo ovariano.



O IGF-1, por meio de seu receptor em CG, promove o aumento dos níveis de gonadotrofinas e estimula a atividade da aromatase, provocando a diferenciação de CG, e suprimindo a apoptose folicular (McGee e Hsueh, 2000; Minegishi, et al., 2000). Dependendo do estágio de desenvolvimento folicular, a esteroidogênese nas CG pode aumentar ou diminuir. Em folículos pré-antrais, a atividade P450 é baixa, mas com altos níveis de expressão dos receptores de andrógenos. A androstenediona se difunde a partir das CT para as CG, onde é convertida em testosterona. A testosterona ativa, então, os receptores de andrógenos, levando a um aumento da expressão de IGF-1 e, conseqüentemente, à estimulação da proliferação das CG e ao aumento dos efeitos do FSH induzidos pela P450 (Vendola et al., 1999).

A ação dos esteroides nas suas células-alvo se dá via receptores nucleares específicos, os quais já foram localizados nos ovários (estroma, CG e CT) de diferentes espécies, tais como ovinos (Juengel et al., 2006), primatas (Saunders et al., 2000), bovinos (Van den Broeck et al., 2002) e suínos (Cardenas e Pope, 2002). Além disso, foi relatado que estes hormônios podem atuar através de canais de cálcio na membrana celular, em regiões onde seus receptores não estão presentes (Gutierrez et al., 2008). Dessa forma, os efeitos dos esteroides nas células podem ocorrer de duas maneiras: pelo método clássico, via receptores, e pelo método não genômico, que não envolve a modificação de atividade gênica (Dode e Graves, 2003).

Estradiol

Os efeitos biológicos do estradiol (E2) foram inicialmente identificados como sendo relacionados com a reprodução e a fertilidade. Pesquisadores verificaram a existência de uma grande quantidade de órgãos que respondem aos estrógenos, além do trato reprodutor feminino e da glândula mamária. Estes incluem esqueleto, sistema cardiovascular, sistema imune e sistema nervoso central (Korach et al., 2003; Tomic et al., 2007). As funções fisiológicas do E2 compreendem desenvolvimento de características sexuais secundárias, regulação da secreção de gonadotrofinas para a ovulação, síntese de lipoproteínas, preparação dos tecidos para responder à progesterona, manutenção da massa óssea, prevenção da atrofia do trato urogenital e manutenção das funções cognitivas (Nelson e Bulun, 2001).

A capacidade dos folículos de produzirem estrógenos aparece primeiro em estádios pré-antrais avançados. Apesar de ser relatada atividade aromática em pequenos folículos pré-antrais, a produção de E2 neste estágio de desenvolvimento é limitada pela incapacidade de produção de substratos para os andrógenos necessários para a aromatização do E2 (Drummond e Findlay, 1999). Apesar disso, já foi demonstrada a produção de estradiol por folículos pré-antrais durante o cultivo *in vitro* (Bishonga et al., 2001). A enzima aromatase pode ainda ser expressa no ovário, na placenta, no tecido adiposo e na pele. Em todos estes locais de produção de E2, os precursores de esteroides servem como substrato para a aromatase, sendo sintetizados por diferentes células no organismo. Na placenta, o principal precursor é a 16α -hidroxianrostenediona derivada do sulfato de 16α -dehidroepiandrostenediona produzida pela ação conjunta das células adrenais e do fígado fetal. Já nas CG ovarianas, o precursor é derivado das CT adjacentes (Simpson et al., 1994).

As respostas gênicas fisiológicas do E2 são mediadas nos tecidos específicos por, pelo menos, dois tipos de receptores (ER) denominados ER α e ER β (Tomic et al., 2007). Estudos em roedores mostraram que a distribuição dos ER difere de acordo com o tipo. O ER expresso em diferentes tecidos, incluindo o trato reprodutor masculino e o feminino, o músculo esquelético e o cardíaco, os rins, o fígado, o hipotálamo e a hipófise. A expressão do ER β é mais limitada e tal receptor existe em grande quantidade no ovário, no trato reprodutor masculino e no feminino, no espermatozoide, nos pulmões e em algumas áreas do hipotálamo, sendo que um receptor não influencia a expressão do outro. No útero, o ER α é considerado o receptor predominante, e ambos os receptores já foram localizados em ovários de roedores (Korach et al., 2003), o ER α nas células intersticiais e da teca e o ER β nas CG, sendo estes necessários para a manutenção das células germinativas e somáticas em ovários desta mesma espécie (Couse e Korach, 1999). Camundongas com deficiência de E2 mostraram aumento na atresia folicular e redução do desenvolvimento de folículos primordiais, ao contrário de camundongas tratadas com E2 (Thompson et al., 2002). A ausência de genes para o ER β feta severamente o *feedback* negativo do E2 sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário, resultando em níveis elevados de andrógenos, estradiol e LH (Korach et al., 2003).

Apesar de a ação do E2 ser mediada por receptores, existem evidências de que o E2 pode atuar diretamente nos oócitos produzindo mudanças nos seus mecanismos de liberação de Ca^{2+} , supostamente envolvido na maturação citoplasmática (Chian et al., 1999).

Há muito tempo as ações proliferativas do E2 e do FSH foram primeiro relatadas em ratas hipofisectomizadas, nas quais o tratamento com E2 exógeno resultou na proliferação de CG em pequenos folículos pré-antrais e uma concomitante redução da atresia (Williams, 1940; Payne e Hellbaum, 1955), mas não na formação de antro (Goldenberg et al., 1972). Também foi demonstrado que a combinação E2+FSH ou andrógeno+FSH pode estimular a proliferação de CG *in vitro*, e este efeito pode ser amplificado pela insulina ou IGF-1 (Bley et al., 1997). Bolamba et al. (2006) cultivaram FOPAS avançados e folículos antrais para MIV e demonstraram haver interação entre E2, FSH, LH e fator de crescimento epidermal (EGF) na promoção e expansão das células do *cumulus*. Rao et al. (2002) obtiveram altas taxas de maturação oocitária utilizando soro



de ovelha em estro, FSH, LH e E2.

Apesar de alguns trabalhos mostrarem que o E2, assim como outros esteroides, estão envolvidos no processo de retomada da meiose (Mingoti et al., 1995) e de aquisição de competência para fertilização do oócito (Pellicer, 1997), parece que o papel específico dos estrógenos na maturação folicular e oocitária, na ovulação e no desenvolvimento embrionário é espécie-dependente (Moudgal et al., 1996). Foi sugerido que o efeito exercido pelo E2 durante a maturação oocitária pode ser indiretamente, via células do *cumulus*, ou diretamente no oócito, e também que tal efeito pode promover modificações celulares, as quais resultam na aquisição pelo oócito da capacidade de fertilização, sendo necessária a presença do ER para que ocorram essas mudanças (Dode e Graves, 2003).

Progesterona

A progesterona (P4) é um hormônio esteroide sintetizado pelo ovário, com sua quantidade secretada dependendo dos estímulos das gonadotrofinas e do *status* fisiológico do ovário. Além disso, CG, CT, do estroma e luteais secretam P4 em diferentes níveis (Gore-Langton e Armstrong, 1988; Duleba et al., 1999). Uma vez secretada pelo ovário, a P4 atua no eixo hipotalâmico-hipofisário regulando a secreção de gonadotrofinas e, conseqüentemente, o crescimento folicular, a ovulação e a luteinização (Peluso, 2006). Atua, também, na glândula mamária estimulando seu desenvolvimento (Kurita et al., 2001b) e no útero influenciando numerosos aspectos da fisiologia uterina, incluindo a diferenciação do endométrio e o desenvolvimento da placenta (Kurita et al., 2001a; Spencer et al., 2004).

Os efeitos da P4 no ovário são mediados indiretamente, via eixo hipotalâmico-hipofisário, ou diretamente, via interações com os seus receptores no ovário (Slomczynska et al., 2000). Existem duas formas funcionais de receptores para a P4: PRA e PRB (Gava et al., 2004). Uma forma adicional desses receptores, o PRC, foi detectada em linhagens de células de câncer de mama e pode inibir a atividade dos outros dois receptores na presença de P4 (Wei e Miner, 1994). A presença dos PR foi demonstrada no ovário de mulheres (Iwai et al., 1990), macacas (Hild-Petito et al., 1988), vacas (Van den Broeck et al., 2002; D'Haeseleer et al., 2007), porcas (Slomczynska et al., 2000), coelhas (Iwai et al., 1991), cadelas (Vermeirsch et al., 2001) e camundongas (Gava et al., 2004).

Ovários de camundongas com deficiência do receptor PRA contêm vários folículos anovulatórios e uma redução no número de ovulações (Mulac-Jericevic et al., 2000). Comparativamente, camundongas com deficiência do PRB desenvolvem ovários funcionais normais, os quais ovulam em resposta às gonadotrofinas e geram crias normais (Mulac-Jericevic et al., 2003). Em ovários de roedores, tanto o RNAm para PRA e PRB como as proteínas são expressas em CG de folículos pré-ovulatórios em resposta direta às gonadotrofinas *in vivo* (Robker et al., 2000; Shao et al., 2003) e *in vitro* (Natraj e Richards, 1993; Park-Sarge e Mayo, 1994). A expressão dos PR ocorre em CG diferenciadas de folículos pré-ovulatórios em resposta ao E2 e ao FSH (Clemens et al., 1998). Em humanos e outros primatas, PRA e PRB são expressos igualmente nas CG de folículos pré-ovulatórios (Suzuki et al., 1994; Duffy e Stouffer, 1995), e ambos continuam a ser expressos no corpo lúteo durante a fase luteal do ciclo (Ottander et al., 2000). Em bovinos, foi demonstrado que a quantidade de PR aumenta conforme o folículo se desenvolve, indicando que a P4 pode regular o crescimento folicular durante os estádios iniciais do desenvolvimento folicular (D'Haeseleer et al., 2007). Também foi verificado que os PR atuam mediando os efeitos protetores da P4 contra a apoptose em CG de folículos pré-ovulatórios bovinos (Quirk et al., 2004). No entanto, em alguns casos, o efeito de fatores pró-apoptóticos supera o efeito protetor da P4, e a degeneração folicular acontece. A P4 também previne a apoptose de CG de camundongas (Svensson et al., 2000; Shao et al., 2003; Peluso et al., 2005).

Apesar da comprovada ação da P4 via receptores específicos, alguns trabalhos demonstraram que a P4 interage com receptores de membrana não convencionais, ligados à fosfolipase C (Machelon et al., 1996). Também foi demonstrado que alguns receptores podem se ligar à P4, sem, no entanto, fazer com que este hormônio exerça suas funções biológicas nas CG e luteais (Peluso, 2006). Além disso, recentemente foram demonstrados alguns mecanismos independentes da ação genômica do PR, que podem promover a atuação da P4. Estes mecanismos envolvem respostas rápidas ativadas pela ligação da P4 a três fatores: 1) ao PR localizado na membrana plasmática ou próximo a esta; 2) a receptores de progestinas de membrana (MPR α , MPR β e MPR γ) que foram identificados inicialmente em oócitos de peixes; e 3) a um complexo de membrana composto pelo RNAm da proteína ligante serpina-1 (SERBP-1) e pelo componente 1 do receptor de membrana para P4 (PGRMC-1; Peluso, 2006).

Rothchild (1981) sugeriu que a P4 exerce uma ação luteotrópica local estimulando sua própria produção e liberação. Pate (1988) mostrou que, em células luteais de bovinos, a P4 *in vitro* alterou a síntese de PGI₂, uma substância luteotrópica, e de PGF₂, substância luteolítica. Estudos *in vitro* mostraram que a P4 aumenta a sua própria secreção pelas CG (Schreiber et al., 1980), suprime a produção de E2 (Fortune e Vincent, 1983) e reduz a taxa mitótica nessas células (Peluso e Pappalardo, 1998). Com relação à maturação oocitária, Kim et al. (2005) demonstraram que a suplementação do meio de MIV com E2 ou P4 sozinhos aumentou a taxa de oócitos caninos em MII. A suplementação do meio com E2 e P4 juntos pode aumentar ou reduzir a taxa de MII, dependendo da



concentração de P4 (melhores resultados em altas concentrações). Também em cadelas, a suplementação do meio de MIV com 20 ug/mL de P4 aumentou as taxas de maturação oocitária na presença de cocultivo com células do oviduto (Vannucchi et al., 2006). Em primatas não humanos, a suplementação com P4 na presença ou ausência de gonadotrofinas não melhorou a maturação nuclear oocitária, mas melhorou o desenvolvimento embrionário após MIV-FIV (Zheng et al., 2003).

Andrógenos

Durante a foliculogênese, os andrógenos são sintetizados pelas CT de folículos em crescimento em resposta ao LH. Os andrógenos se difundem através da membrana basal do folículo e nas CG, onde atuam de duas formas: 1) como substrato da aromatase, eles são precursores de estradiol; e 2) como hormônio, via receptores, potencializam a ação do FSH nas enzimas estrogênicas (Cheng et al., 2002; Taniguchi et al., 2007). Os andrógenos são os esteroides predominantes produzidos durante o desenvolvimento folicular inicial e estão presentes em altas concentrações no fluido folicular.

Os receptores de andrógeno (AR) já foram localizados em CG de folículos em desenvolvimento de ovelhas (Campo et al., 1985), galinhas (Yoshimura et al., 1993), macacas (Hild-Petito et al., 1991) e mulheres (Horie et al., 1992), e em folículos pré-antrais e antrais de ratas (Tetsuka et al., 1995). Esses receptores também foram encontrados no corpo lúteo de porcas (Slomczynska et al., 2000) e macacas (Duffy et al., 1999). Além disso, foi demonstrado que a presença de andrógenos causou um aparecimento rápido de Ca^{2+} no citoplasma de CG luteinizadas em mulheres, sugerindo que a ação desses hormônios pode ocorrer também via canais de cálcio na membrana plasmática (Machelon et al., 1998).

Algumas evidências sugerem que os AR podem ter efeitos no citoplasma das células, mimetizando a ação de alguns fatores de crescimento (Cato e Peterziel, 1998). De fato, o tratamento de camundongas com andrógenos aumentou o número de folículos primários no ovário e a expressão do RNAm para receptores de IGF-1 (IGF-1R) em oócitos de folículos primordiais (Vendola et al., 1999). Além disso, foi demonstrado que os andrógenos induzem o aparecimento de receptores para fatores de crescimento (GDF-9, TGF β) nas CG e no oócito (Hickey et al., 2005).

No ovário, as CG são altamente responsivas aos andrógenos, notadamente à testosterona (T) e à dihidrotestosterona (DHT). Estes são absorvidos pelas secreções das CT ou são produzidos internamente por meio da conversão enzimática de precursores de andrógenos (Yarak et al., 2005). Já a androstenediona é um andrógeno fraco e possui baixa afinidade com os AR, apesar de estar em grande quantidade na circulação. Sendo assim, este hormônio pode mediar sua ação através de sua conversão intracrina a um andrógeno mais potente, como a T ou a DHT, que podem se ligar melhor aos AR (Goyeneche et al., 2002).

Em folículos pré-antrais, existe uma baixa atividade da aromatase e altos níveis de expressão de AR. Conforme o desenvolvimento folicular progride, ocorre uma modificação no ambiente de andrógeno dominante para estrógeno dominante, e o folículo, então, chega aos estádios antral e pré-ovulatório (Hickey et al., 2004). Desta forma, a maturação folicular do estágio pré-antral até o pré-ovulatório é marcada por uma transição no papel dos andrógenos de hormônio a substrato (Couse et al., 2006). Se esta transição falha, o nível intrafolicular de andrógenos fica acima da capacidade esteroidogênica das CG, levando a um acúmulo e, posteriormente, causando atresia (Goyeneche et al., 2002; Zeleznik et al., 2004).

Os andrógenos estão envolvidos tanto na morte como na sobrevivência celular. Na próstata, estimulam o crescimento e a diferenciação celular, além de prevenirem a apoptose (Furuya et al., 1995). Em ratas tratadas *in vivo* com androstenediona no pós-parto, foi observada uma redução nos níveis de apoptose folicular (Goyeneche et al., 2002). Já em células de câncer de mama (Kandouz et al., 1999) e CG (Billig et al., 1993), a testosterona promoveu a apoptose. Alguns estudos com primatas mostraram que os andrógenos são reguladores positivos do desenvolvimento folicular, aumentando os receptores para FSH em CG e promovendo o crescimento de pequenos folículos (Vendola et al., 1998; Weil et al., 1999). Além disso, Yang e Fortune (2006) demonstraram que a adição de testosterona ao meio de cultivo de folículos pré-antrais bovinos estimula o crescimento destes. No entanto, os andrógenos podem aumentar a responsividade de folículos em desenvolvimento ao FSH, resultando em uma secreção prematura de estradiol. Tal fato pode levar à inibição da secreção de FSH e à consequente parada do desenvolvimento desses folículos (Kaipia e Hsueh, 1997; Pradeep et al., 2002). Ainda, os andrógenos podem exercer efeitos antagonistas na função folicular quando presentes em altas concentrações, inibindo o desenvolvimento folicular (Goyeneche et al., 2002; Zeleznik et al., 2004).

Considerações finais

A presente revisão mostra o relevante papel dos hormônios esteroides, em especial estradiol, progesterona e andrógenos, nos diversos estádios de desenvolvimento folicular, maturação oocitária e formação do corpo lúteo em diferentes espécies mamíferas. Estes hormônios são importantes reguladores da foliculogênese, com ação isolada ou em combinação, possuindo diversos órgãos-alvo e atuando diretamente nas células via receptores, podendo até mesmo modular os efeitos de outros hormônios. No entanto, apesar do



grande número de estudos enfocando a ação dos esteroides, alguns pontos relacionados com a expressão e o mecanismo de ação destes hormônios ainda permanecem pouco esclarecidos, sendo indispensáveis mais estudos para elucidar esses aspectos.

Agradecimentos

Isabel Bezerra Lima-Verde é bolsista FUNCAP-CAPES.

Referências bibliográficas

- Bishonga C, Takahashi Y, Katagiri S, Nagano M, Ishikawa A.** *In vitro* growth of mouse ovarian preantral follicles and the capacity of their oocytes to develop to the blastocyst stage. *J Vet Med Sci*, v.63, p.619-624, 2001.
- Billig H, Furuta I, Hsueh AJW.** Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. *Endocrinology*, v.133, p.2204-2212, 1993.
- Bley MA, Saragüeta PE, Barañao JL.** Concerted stimulation of rat granulosa cell deoxyribonucleic acid synthesis by sex steroids and follicle-stimulating hormone. *J Ster Biochem Molec Biol*, v.62, p.11-19, 1997.
- Bolamba D, Russ KD, Harper SA, Sandler JL, Durrant BS.** Effects of epidermal growth factor and hormones on granulosa expansion and nuclear maturation of dog oocytes *in vitro*. *Theriogenology*, v.65, p.1037-1047, 2006.
- Bristol-Gould S, Woodruff TK.** Folliculogenesis in the domestic cat (*Felis catus*). *Theriogenology*, v.66, p.5-13, 2006.
- Campo SM, Carson RS, Findlay JK.** Acute effect of PMSG on ovarian androgen-binding sites in the intact immature female rat. *Reprod Fertil Dev*, v.4, p.55-65, 1985.
- Cardenas H, Pope WF.** Androgen receptor and follicle-stimulating hormone receptor in the pig ovary during the follicular phase of the estrous cycle. *Mol Reprod Dev*, v.62, p.92-98, 2002.
- Cato ACB, Peterziel H.** The androgen receptor as mediator of gene expression and signal transduction pathways. *Trends Endocrinol Metab*, v.9, p.150-154, 1998.
- Cheng G, Weihua Z, Makinen S, Makela S, Saji S, Warner M, Gustafsson JA, Hovatta O.** A role for the androgen receptor in follicular atresia of estrogen receptor beta knockout mouse ovary. *Biol Reprod*, v.66, p.77-84, 2002.
- Chian RC, Asangla A, Clarke HJ, Tulandi T, Tan SL.** Production of steroids from human cumulus cells treated with different concentrations of gonadotropins during *in vitro* culture. *Fertil Steril*, v.71, p.61-66, 1999.
- Clemens JW, Robker RL, Kraus WL, Katzenellenbogen BS, Richards JS.** Hormone induction of progesterone receptor (PR) messenger ribonucleic acid and activation of PR promoter regions in ovarian granulosa cells: evidence for a role of cyclic adenosine 3'5'-mophosphate but not estradiol. *Mol Cell Endocrinol*, v.12, p.1201-1214, 1998.
- Couse JF, Hewitt SC, Korach KS.** Steroid receptors in the ovary and uterus. In: Neill J.D. (Ed.). *Knobil and Neill's physiology of reproduction*. San Diego, CA: Elsevier Science, 2006. p.593-678.
- Couse JF, Korach KS.** Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev*, v.20, p.358-417, 1999.
- D'Haeseleer M, Simoens P, Van den Broeck W.** Ell-specific localization of progesterone receptors in the bovine ovary at different stages of the oestrous cycle. *Anim Reprod Sci*, v.98, p.271-281, 2007.
- Dode MA, Graves CN.** Role of estradiol-17 on nuclear and cytoplasmic maturation of pig oocytes. *Anim Reprod Sci*, v.78, p.99-110, 2003.
- Drummond AE.** The role of steroids in follicular growth. *Reprod Biol Endocrinol*, v.4, p.1-11, 2006.
- Drummond AE, Findlay JK.** The role of estrogens in folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, v.151, p.57-64, 1999.
- Duffy DM, Abdelgadir SR, Stott KR, Resko JA, Stouffer RL, Zelinski-Wooten MB.** Androgen receptor mRNA expression in the rhesus monkey ovary. *Endocrine*, v.11, p.23-30, 1999.
- Duffy DM, Stouffer RL.** Progesterone receptor messenger ribonucleic acid in the primate corpus luteum during the menstrual cycle: possible regulation by progesterone. *Endocrinology*, v.136, p.1869-1876, 1995.
- Duleba AJ, Spaczynski R, Olive DL, Behrman HR.** Divergent mechanisms regulate proliferation/survival and steroidogenesis of theca-interstitial cells. *Mol Hum Reprod*, v.5, p.193-198, 1999.
- Figueiredo JR, Rodrigues APR, Amorim CA, Silva JRV.** Manipulação de oócitos inclusos em folículos ovarianos pré-antrais - MOIFOPA. In: Gonçalves PBD, Figueiredo JR, Freitas VJF. *Biotécnicas aplicadas à reprodução animal*. São Paulo: Roca, 2008. p.303-327.
- Fortune JE, Vincent SE.** Progesterone inhibits the induction of aromatase activity in rat granulosa cells *in vitro*. *Biol Reprod*, v.28, p.1078-1089, 1983.
- Furuya Y, Lin XS, Walsh JC, Nelson WG, Isaacs JT.** Androgen ablation-induced programmed death of prostatic glandular cells does not involve recruitment into a defective cell cycle or p53 induction. *Endocrinology*,



v.136, p.1898-1906, 1995.

Gava N, Clarke CL, Byth K, Arnett-Mansfield RL, DeFazio A. Expression of progesterone receptors A and B in the mouse ovary during the estrous cycle. *Endocrinology*, v.145, p.3487-3494, 2004.

Giometti IC, Castilho ACS, Sá-Filho OG, Papa PC, Buratini Jr J. Controle local e endócrino do desenvolvimento e da regressão do corpo lúteo bovino. *Rev Bras Reprod Anim*, v.33, p.34-52, 2009.

Goldenberg RL, Vaitukaitis JL, Ross GT. Estrogen and follicle-stimulating hormone interactions on follicle growth in rats. *Endocrinology*, v.90, p.1492-1498, 1972.

Gore-Langton RE, Armstrong DT. Follicular steroidogenesis and its control. In: Knobil E, Neill JD (Ed.). *Physiology of reproduction*. New York: Raven Press, 1988. v.1, p.331-385.

Goyeneche AA, Calvo V, Gibori G, Telleria CM. Androstenedione interferes in luteal regression by inhibiting apoptosis and stimulating progesterone production. *Biol Reprod*, v.66, p.1540-1547, 2002.

Gutiérrez S, De Paul AL, Petiti JP, Sosa L, Palmeri C, Soaje M, Orgnero EM, Torres A. Estradiol interacts with insulin through membrane receptors to induce an antimitogenic effect on lactotroph cells. *Steroids*, v.73, p.515-527, 2008.

Hickey TE, Marrocco DL, Amato F, Ritter LJ, Norman RJ, Gilchrist RB, Armstrong DT. Androgens augment the mitogenic effects of oocyte-secreted factors and growth differentiation factor-9 on porcine granulosa cells. *Biol Reprod*, v.73, p.825-832, 2005.

Hickey TE, Marrocco DL, Gilchrist RB, Norman RJ, Armstrong DT. Interactions between androgen and growth factors in granulosa cell subtypes of porcine antral follicles. *Biol Reprod*, v.71, p.45-42, 2004.

Hild-Petito S, Stouffer RL, Brenner RM. Immunocytochemical localization of estradiol and progesterone receptors in the monkey ovary throughout the menstrual cycle. *Endocrinology*, v.123, p.2896-2905, 1988.

Hild-Petito S, West NB, Brenner RM, Stouffer RL. Localization of androgen receptor in the follicle and corpus luteum of the primate ovary during the menstrual cycle. *Biol Reprod*, v.44, p.561-568, 1991.

Honda A, Hirose M, Hara K, Matoba S, Inoue K, Miki H, Hiura H, Kanatsu-Shinohara M, Kanai Y, Kono T, Shinohara T, Ogura A. Isolation, characterization and in vitro and in vivo differentiation of putative thecal stem cells. *Proc Nat Acad Sci*, v.104, p.12389-12394, 2007.

Horie K, Takakura K, Fujiwara H, Suginami H, Liao S, Mori T. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression. *Hum Reprod*, v.7, p.184-190, 1992.

Hulshof SJ, Figueiredo JR, Beckers JF, Bevers MM, Van der Donk JA, Van den Hurk R. Effects of fetal bovine serum, FSH and 17 β -estradiol on the culture of bovine preantral follicles. *Theriogenology*, v.44, p.217-226, 1995.

Iwai M, Yasuda K, Fukuoka M, Iwai T, Takakura K, Taii S, Nakanishi S, Mori T. Luteinizing hormone induces progesterone receptor gene expression in cultured porcine granulosa cells. *Endocrinology*, v.129, p.1621-1627, 1991.

Iwai T, Nanbu Y, Iwai M, Taii S, Fujii S, Mori T. Immunohistochemical localization of estrogen receptors and progesterone receptors in the human ovary throughout the menstrual cycle. *Virchow Arch*, v.417, p.369-375, 1990.

Juengel JL, Heath DA, Quirke LD, McNatty KP. Oestrogen receptor a and b, androgen receptor and progesterone receptor mRNA and protein localization within the developing ovary and in small growing follicles of sheep. *Reproduction*, v.131, p.81-92, 2006.

Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol*, v.59, p.707-724, 1997.

Kandouz M, Lombet A, Perrot J.Y, Jacob D, Carvajal S, Kazem A, Rostene W, Therwath A, Gompel A. Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgens in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.69, p.463-471, 1999.

Katska L, Rynska B. The isolation and in vitro culture of bovine preantral and early antral follicles of different size classes. *Theriogenology*, v.50, p.213-222, 1998.

Kim MK, Fibrianto YH, Oh HJ, Jang G, Kim HJ, Lee KS, Kang SK, Hwang WS. Effects of estradiol-17 β and progesterone supplementation on in vitro nuclear maturation of canine oocytes. *Theriogenology*, v.63, p.1342-1353, 2005.

Korach KS, Emmen JMA, Walker VR, Hewitt SC, Yates M, Hall JM, Swope DL, Harrell JC, Couse JF. Update on animal models developed for analyses of estrogen receptor biological activity. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.86, p.387-391, 2003.

Kurita T, Lee K, Saunders PT, Cooke PS, Taylor JA, Lubahn DB, Zhao C, Makela S, Gustafsson JA, Dahiya, Cunha GR. Regulation of progesterone receptors and decidualization in uterine stroma of the estrogen receptor-alpha knockout mouse. *Biol Reprod*, v.64, p.272-283, 2001a.

Kurita T, Wang YZ, Donjacour AA, Zhao C, Lydon JP, O'Maley BW, Isaacs JT, Dahiya R, Cunha GR. Paracrine regulation of apoptosis by steroid hormones in the male and female reproductive systems. *Cell Death Differ*, v.8, p.192-200, 2001b.

Lima-Verde IB, Matos MHT, Saraiva MVA, Bruno JB, Tenório SB, Martins FS, Cunha LD, Name KPO, Bão SN, Campello CC, Figueiredo JR. Interaction between estradiol and follicle-stimulating hormone



- promotes *in vitro* survival and development of caprine preantral follicles. *Cells Tissues Organs*, v.191, p.240-247, 2010.
- Lucci CM, Silva RV, Carvalho CA, Figueiredo R, Bão SN.** Light microscopical and ultrastructural characterization of goat preantral follicles. *Small Rumin Res*, v.41, p.61-69, 2001.
- Machelon V, Nome F, Grossi B, Lieberhen M.** Progesterone triggers rapid transmembrane calcium influx and/or calcium mobilization from endoplasmic reticulum, via a pertussis-insensitive G-protein in granulosa cells in relation to luteinization process. *J Cell Biochem*, v.61, p.619-628, 1996.
- Machelon V, Nome F, Tesarik J.** Nongenomic effects of androstenedione on human granulosa luteinizing cells. *J Clin Endocrinol Metab*, v.83, p.263-269, 1998.
- Mayer LP, Devine PJ, Dyer CA, Hoyer PB.** The follicle-deplete mouse ovary produces androgen. *Biol Reprod*, v.71, p.130-138, 2004.
- McGee EA, Hsueh AJ.** Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev*, v.21, p.200-214, 2000.
- Minegishi T, Hirakawa T, Kishi H, Abe K, Abe Y, Mizutani T, Miyamoto K.** A role of insulin-like growth factor I for follicle-stimulating hormone receptor expression in rat granulosa cells. *Biol Reprod*, v.62, p.325-333, 2000.
- Mingoti GZ, Garcia JM, Rosa-e-Silva AA.** The effect of serum on *in vitro* maturation, *in vitro* fertilization and steroidogenesis of bovine oocytes co-cultured with granulosa cells. *Braz J Med Res*, v.28, p.213-217, 1995.
- Mizrachi D, Auchus RJ.** Androgens, estrogens and hydroxysteroid dehydrogenases. *Mol Cell Endocrinol*, v.301, p.37-42, 2009.
- Motola S, Popliker M, Tsafiriri A.** Response of follicle cells to ovulatory stimuli within the follicle and in primary culture. *Mol Cell Endocrinol*, v.282, p.26-31, 2008.
- Moudgal NR, Shetty G, Selvaraj N, Bhatnagar AS.** Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *J Reprod Fertil Suppl*, n.50, p.69-81, 1996.
- Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM.** Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor-B isoform. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.100, p.9744-9749, 2003.
- Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM.** Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*, v.289, p.1751-1754, 2000.
- Murdoch WJ.** Inhibition by oestradiol of oxidative stress-induced apoptosis in pig ovarian tissues. *J Reprod Fertil*, v.114, p.127-130, 1998.
- Natraj U, Richards JS.** Hormonal regulation, localization and functional activity of the progesterone receptor in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *Endocrinology*, v.133, p.761-769, 1993.
- Nelson LR, Bulun SE.** Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*, v.45, p.116-124, 2001.
- Ottander U, Hosokawa K, Liu K, Bergh A, Ny T, Olofsson JI.** A putative stimulatory role of progesterone acting via progesterone receptors in the steroidogenic cells of the human corpus luteum. *Biol Reprod*, v.62, p.655-663, 2000.
- Park-Sarge OK, Mayo KE.** Regulation of the progesterone receptor gene by gonadotropins and cyclic adenosine 3'5'-monophosphate in rat granulosa cells. *Endocrinology*, v.134, p.709-718, 1994.
- Pate JL.** Regulation of prostaglandin synthesis by progesterone in the bovine corpus luteum. *Prostaglandins*, v.36, p. 303-315, 1988.
- Payne RW, Hellbaum AA.** The effects of estrogens on the ovary of the hypophysectomised rat. *Endocrinology*, v.57, p.193-199, 1955.
- Pellicer A.** Oestrogens and follicular and oocyte development. *Hum Reprod Update*, v.3, p.93-94, 1997.
- Peluso JJ.** Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary. *Biol Reprod*, v.75, p.2-8, 2006.
- Peluso JJ, Pappalardo A.** Progesterone mediates its anti-mitogenic and anti-apoptotic actions in rat granulosa cells through a progesterone-binding protein with gamma aminobutyric acidA receptor-like features. *Biol Reprod*, v.58, p.1131-1137, 1998.
- Peluso JJ, Pappalardo A, Losel R, Wehling M.** Expression and function of PAIRBP1 within gonadotropin-primed immature rat ovaries: PAIRBP1 regulation of granulosa and luteal cell viability. *Biol Reprod*, v.73, p.261-270, 2005.
- Pepe GJ, Billiar RB, Albrecht ED.** Regulation of baboon fetal ovarian folliculogenesis by estrogen. *Mol Cell Endocrinol*, v.247, p. 41-46, 2006.
- Pradeep PK, Li X, Peegel H, Menon KM.** Dihydrotestosterone inhibits granulosa cell proliferation by decreasing the cyclin D2 mRNA expression and cell cycle arrest at G phase. *Endocrinology*, v.143, p.2930-2935, 2002.
- Quirk SM, Cowan RG, Harman RM.** Progesterone receptor and the cell cycle modulate apoptosis in granulosa cells. *Endocrinology*, v.145, p.5033-5043, 2004.
- Rao BS, Naidu KS, Amarnath D, Vagdevi R, Rao AS, Brahmaiah KV, Rao VH.** *In vitro* maturation of sheep oocytes in different media during breeding and non-breeding seasons. *Small Rumin Res*, v.43, p.31-36, 2002.
- Robker RL, Russell DL, Espey LL, Lydon JP, O'Malley BW, Richards JS.** Progesterone-regulated genes in



- the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.97, p.4689-4694, 2000.
- Rothchild I.** The regulation of the mammalian corpus luteum. *Recent Prog Horm Res*, v.37, p.183-298, 1981.
- Saunders PT, Millar MR, Williams K, Macpherson S, Harkiss D, Anderson RA, Orr B, Groome NP, Scobie G, Fraser HM.** Differential expression of estrogen receptor-alpha and -beta and androgen receptor in the ovaries of marmosets and humans. *Biol Reprod*, v.63, p. 1098-1105, 2000.
- Schreiber JR, Nakamura K, Erickson GF.** Progestins inhibit FSH-stimulated steroidogenesis in cultured rat granulosa cells. *Moll Cell Endocrinol*, v.19, p.165-173, 1980.
- Shao R, Markstrom E, Friberg PA, Johansson M, Billig H.** Expression of progesterone receptor (PR) A and B isoforms in mouse granulosa cells: stage-dependent PR-mediated regulation of apoptosis and cell proliferation. *Biol Reprod*, v.68, p.914-921, 2003.
- Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Amarneh B, Ito Y, Fisher CR, Michael MD, Mendelson CR, Bulun SR.** Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev*, v.15, p.342-355, 1994.
- Slomczynska M, Krok M, Pierscinski A.** Localization of the progesterone receptor in the porcine ovary. *Acta Histochem*, v.102, p.183-191, 2000.
- Spencer TE, Jonhson GA, Burghardt RC, Bazer FW.** Progesterone and placental hormone actions on the uterus: insights from domestic animals. *Biol Reprod*, v.71, p.2-10, 2004.
- Stocco C.** Aromatase expression in the ovary: hormonal and molecular regulation. *Steroids*, v.73, p.473-487, 2008.
- Suzuki T, Sasano H, Kimura N, Tamura M, Fukaya T, Yajima A, Nagura H.** Immunohistochemical distribution of progesterone, androgen and oestrogen receptors in the human ovary during the menstrual cycle: relationship to expression of steroidogenic enzymes. *Hum Reprod*, v.9, p.1589-1595, 1994.
- Svensson EC, Markstrom E, Anderson M, Billig H.** Progesterone receptor-mediated inhibition of apoptosis in granulosa cells isolated from rats treated with human chorionic gonadotropin. *Biol Reprod*, v.63, p.1457-1464, 2000.
- Taniguchi F, Couse JF, Rodriguez KF, Emmen JMA, Poirier D, Korach KS.** Estrogen receptor- α mediates an intraovarian negative feedback loop on thecal cell steroidogenesis via modulation of Cyp17 α 1 (cytochrome P450, steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase) expression. *FASEB J*, v.21, p.586-595, 2007.
- Tetsuka M, Whitelaw PF, Bremner WJ, Millar MR, Smyth CD, Hillier SG.** Developmental regulation of androgen receptor in rat ovary. *J Endocr*, v.145, p.535-543, 1995.
- Thompson KE, Sipes IG, Greenstein BD, Hoyer PB.** 17 β -estradiol affords protection against 4-vinylelohexene diepoxide-induced ovarian follicle loss in Fischer-344 rats. *Endocrinology*, v.143, p.1058-1065, 2002.
- Tomic D, Frech MS, Babus JK, Symonds D, Furth PA, Koos RD, Flaws JA.** Effects of ER α overexpression on female reproduction in mice. *Reprod Toxicol*, v.23, p.317-325, 2007.
- Valdez KE, Cuneo SP, Gorden PJ, Turzillo AM.** The role of thecal androgen production in the regulation of estradiol biosynthesis by dominant bovine follicles during the first follicular wave. *J Anim Sci*, v.83, p.597-603, 2005.
- Van den Broeck W, D'Haeseleer M, Corijin M, Simoens P.** Cell-specific distribution of progesterone receptors in the bovine ovary. *Reprod Domest Anim*, v.37, p.164-170, 2002.
- Van den Hurk R, Zhao J.** Formation of mammalian oocyte and their growth, differentiation and maturation within ovarian follicles. *Theriogenology*, v.63, p.1717-1751, 2005.
- Vannucchi CI, Oliveira CM, Marques MG, Assumpção MEOA, Visintin JA.** In vitro canine oocyte nuclear maturation in homologous oviductal cell co-culture with hormone-supplemented media. *Theriogenology*, v.66, p.1677-1681, 2006.
- Vendola K, Jie JZ, Wang, Bondy CA.** Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Hum Reprod*, v.14, p.2328-2332, 1999.
- Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA.** Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*, v.101, p.2622-2629, 1998.
- Vermeirsch H, Simoens P, Coryn M, Van den Broeck W.** Immunolocalization of androgen receptors in the canine ovary and their relation to sex steroid hormone concentrations. *Reproduction*, v.122, p.711-721, 2001.
- Wei LL, Miner R.** Evidence for the resistance of a third progesterone receptor protein in human breast cancer line T47D. *Cancer Res*, v.54, p.340-343, 1994.
- Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA.** Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab*, v.84, p.2951-2956, 1999.
- Williams PC.** Effect of stilboestrol on the ovaries of hypophysectomized rat. *Nature*, v.145, p. 388-389, 1940.
- Yang MY, Fortune JE.** Testosterone stimulates the primary to secondary follicle transition in bovine follicles in vitro. *Biol Reprod*, v.75, p.924-932, 2006.
- Yarak S, Parada MOAB, Bagatin E, Talarico-Filho S, Hassun KM.** Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *Anais Bras Dermatol*, v.80, p.395-410, 2005.



Yoshimura Y, Chang C, Okamoto T, Tamura T. Immunolocalization of androgen receptor in the small, preovulatory and postovulatory follicles of laying hens. *Gen Comp Endocr*, v.91, p.81-89, 1993.

Zeleznik AJ, Little-Ihrig L, Ramasawamy S. Administration of dihydrotestosterone to rhesus monkeys inhibits gonadotropin-stimulated ovarian steroidogenesis. *J Clin Endo Metab*, v.89, p.860-866, 2004.

Zheng P, Si W, Bavister BD, Yang J, Ding C, Ji W. 17β -estradiol and progesterone improve in vitro cytoplasmic maturation of oocytes from unstimulated prepubertal and adult rhesus monkeys. *Hum Reprod*, v.18, p.2137-2144, 2003.
