



Envolvimento da subfamília do fator de crescimento fibroblástico 7 (FGF7) no controle da foliculogênese antral em bovinos

Involvement of fibroblast growth factor 7 (FGF7) subfamily in the control of antral folliculogenesis in cattle

A.C.S. Castilho¹, M.F. Machado, F. Dalanezi, J. Buratini Jr.

Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

¹Correspondência: anthony.castilho@ig.com.br

Resumo

Os mecanismos que coordenam o desenvolvimento folicular ainda não são completamente conhecidos e, portanto, constituem o alvo de numerosas investigações, seja por facilitarem a compreensão da fisiologia ou por serem promissoras ferramentas para a reprodução assistida. Recentemente, diversos peptídeos ovarianos de ação local têm sido descritos por participarem do controle de todas as fases do desenvolvimento folicular, bem como da modulação de hormônios esteróides ovarianos e gonadotrofinas; entre esses peptídeos estão os fatores de crescimento fibroblástico (FGFs). Os FGFs têm sido extensamente investigados em diversas fases do desenvolvimento folicular e parecem controlar processos como atresia folicular, esteroidogênese, bem como o desenvolvimento folicular pré-antral, sendo a subfamília do FGF7 uma das mais investigadas neste contexto. Assim, esta revisão tem como objetivo sumarizar a participação da subfamília do FGF7 no controle da foliculogênese antral de bovinos.

Palavras-chave: bovino, fator de crescimento fibroblástico, foliculo antral, foliculogênese.

Abstract

The mechanisms that coordinate follicular development are not well known and are, therefore, target of numerous investigations for facilitateing the understanding of physiology or as promising tools for assisted reproduction. Recently, several ovarian peptides with local action have been reported to participate in the control of follicular development in all stages and modulation of gonadotropins and ovarian steroid hormones. In this context, fibroblast growth factors (FGFs) have been extensively investigated in different stages of follicular development and seem to control processes such as follicular atresia, steroidogenesis, and pre-antral follicle development, where FGF7 subfamily is one of the most investigated. Therefore, the objective of this review is to summarize the participation of the FGF7 subfamily in the control of bovine antral folliculogenesis.

Keywords: antral follicle, cattle, fibroblast growth factor, folliculogenesis.

Introdução

Ao longo das duas últimas décadas, uma enorme quantidade de informações emergiu sobre a fisiologia ovariana, contudo o entendimento completo dos mecanismos que controlam os eventos relacionados à foliculogênese ainda não foi atingido. Além de contribuírem intrinsecamente para a ampliação do conhecimento básico em fisiologia reprodutiva, esses conhecimentos também podem fornecer ferramentas fundamentais para maximizar o uso de biotecnologias na reprodução animal.

Sabe-se que fatores endócrinos, tais como as gonadotrofinas, desempenham papel chave na regulação do desenvolvimento folicular antral, bem como na indução da ovulação. Além das gonadotrofinas, evidências indicam a participação de peptídeos intraovarianos de ação local (autócrina, parácrina e justácrina) em todas as fases do desenvolvimento folicular. Entre esses peptídeos, estão os fatores de crescimento fibroblásticos (FGFs), os quais se encontram agrupados em sete subfamílias. Membros dessas subfamílias apresentam características estruturais e/ou funcionais semelhantes e afinidade aos mesmos receptores. A subfamília do FGF7 é composta pelos FGFs 3, 7, 10 e 22 (Itoh e Ornitz, 2008), os quais se ligam a dois principais receptores, o FGFR1B e o FGFR2B. Quanto à participação dos membros dessa subfamília na foliculogênese, destaca-se a expressão do FGF10 em oócitos e células da teca de folículos antrais bovinos e suas ações sobre as células da granulosa (Buratini et al., 2007). A expressão gênica do FGF10 mostrou-se diminuída nas células da teca de folículos estrogênicos, o que, combinado a dados funcionais, indica efeito supressor do FGF10 sobre a esteroidogênese das células da granulosa. Tais dados evidenciam o FGF10 como um importante fator regulador da diferenciação das células da granulosa e indicam que esse fator deva ser suprimido para que o foliculo antral continue seu crescimento após o recrutamento folicular.

Assim como o FGF10, o FGF7 também é expresso em células da teca de folículos antrais e da mesma forma possui ação antiesteroidogênica sobre as células da granulosa bovinas cultivadas (Parrott et al., 1994;



Parrott e Skinner, 1998a, b; Berisha et al., 2004; Buratini et al., 2007). Porém, sua expressão não é regulada ao longo do desenvolvimento folicular antral, o que sugere que membros da mesma subfamília tenham ações distintas na foliculogênese bovina. Por fim, a literatura não dispõe de dados sobre a expressão e a função do FGF22, membro da subfamília do FGF7, no ovário bovino.

Em suma, esta revisão visa contextualizar a subfamília do FGF7 e seus receptores no controle local da foliculogênese na espécie bovina, tentando esclarecer suas ações na fisiologia ovariana e futuramente oferecer estratégias biotecnológicas para a reprodução animal.

Desenvolvimento folicular ovariano

A foliculogênese é um processo contínuo de crescimento e atresia dos folículos ovarianos que se inicia na vida fetal, passa pela puberdade e continua na vida reprodutiva até a senilidade (Nilsson e Skinner, 2001). O estabelecimento da linhagem germinativa no ovário fetal ocorre pela migração das células germinativas primordiais (CGP), oriundas do endoderma extraembrionário (parede do saco vitelínico), até a crista genital, através do endoderma intestinal e do mesentério dorsal (Motta et al., 1997). A formação dos folículos acontece quando os oócitos primários tornam-se envoltos por uma única camada de células achatadas, denominadas células da pré-granulosa, constituindo o folículo primordial (Wandji et al., 1996). O processo que leva à formação do folículo primordial é caracterizado pela formação e migração das CGP, pela colonização ovariana por células mesonéfricas, pela formação e proliferação das oogônias que iniciam o processo de meiose com interrupção no dictiôteno da prófase I e, por fim, pelo desenvolvimento, proliferação e diferenciação das células da granulosa.

Inúmeros estudos têm demonstrado que o desenvolvimento folicular pré-antral independe de estímulo gonadotrófico agudo e que mecanismos autócrinos e parácrinos de controle mediados por fatores de crescimento desempenham um papel hegemônico nessa fase (McNatty et al., 1999). Vários peptídeos intraovarianos, como o KL (*kit ligand*), membros da família dos fatores de crescimento transformantes β (TGF- β), como o fator de crescimento e diferenciação 9 (GDF-9), e as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), a ativina, a inibina, fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) e suas proteínas ligantes (IGFBPs), fatores de crescimento epidérmicos (EGFs) e fatores de crescimento fibroblásticos (FGFs) têm sido apontados como fatores reguladores importantes do desenvolvimento folicular na fase pré-antral e início da fase antral (Findlay, 1994; Monniaux et al., 1997a, b; Van den Hurk et al., 1997; Webb et al., 2003; Buratini et al., 2005a, b; Buratini et al., 2007; Machado et al., 2009; Portela et al., 2010).

Controle do desenvolvimento folicular antral

O desenvolvimento folicular de bovinos ocorre em um padrão de ondas, com apresentação majoritária de duas ou três ondas de crescimento folicular por ciclo estral (Rhodes et al., 1995; Figueiredo et al., 1997). Em zebuínos, há maior incidência de três ondas, sendo notificada a presença de até quatro ondas de crescimento folicular por ciclo estral (Figueiredo et al., 1997). Essas variações podem ocorrer em razão de vários fatores, como dieta, manejo, produção de leite, período de lactação e pós-parto imediato (Ginther et al., 1996).

Cada onda de crescimento folicular é caracterizada pelo recrutamento de um grupo de folículos pequenos (emergência folicular) que iniciam uma fase de crescimento sincronizada por cerca de três dias (Ginther et al., 2003). Destes, apenas um folículo continua o seu desenvolvimento (folículo dominante), enquanto os demais folículos da mesma onda regridem (folículos subordinados), estabelecendo-se, assim, o fenômeno conhecido como desvio folicular.

O desvio folicular é definido como o momento em que as taxas de crescimento dos dois maiores folículos se diferenciam. Em seguida, o folículo dominante continua seu desenvolvimento, e os demais entram em regressão (Ginther et al., 1996). Em fêmeas da raça Nelore, a divergência ocorre em média 2,5 a 2,8 dias após a ovulação (Sartorelli et al., 2005; Gimenes et al., 2008).

Nessa fase, mecanismos endócrinos são preponderantes na regulação do desenvolvimento folicular, destacando-se as gonadotrofinas (FSH e LH) e os hormônios esteroides ovarianos (estradiol e progesterona). Entretanto, diversos estudos sustentam a participação de fatores ovarianos parácrinos nos mecanismos de controle, bem como na mediação e na modulação da ação das gonadotrofinas (Fortune, 1994; Gong et al., 1996; Monniaux et al., 1997a; Webb et al., 2003). Com relação às gonadotrofinas, uma elevação das concentrações plasmáticas de FSH constitui o estímulo necessário para o recrutamento folicular (Adams et al., 1992; Fortune, 1994). O número de folículos selecionados entre os recrutados para dar continuidade ao desenvolvimento folicular rumo à ovulação varia conforme o número de ovulações por ciclo estral característico de cada espécie. Por meio da secreção de estradiol e inibina, o folículo dominante causa redução dos níveis circulantes de FSH, que se tornam insuficientes para a manutenção do crescimento dos folículos subordinados (Ginther et al., 1996). Acredita-se que a refratariedade do folículo dominante aos níveis decrescentes de FSH se deve, ao menos em parte, à aquisição de receptores para o LH, gonadotrofina responsável pelo desenvolvimento e pela maturação



folicular final (Ginther et al., 1996). Finalmente, se a regressão luteal ocorre ainda durante a fase de crescimento do folículo dominante, a queda dos níveis de progesterona permite o aumento da frequência dos pulsos de LH, culminando no pico de LH necessário à ovulação. Além disso, a maturação oocitária prossegue com a retomada da meiose que havia sido interrompida no início do desenvolvimento folicular, caso contrário, o folículo dominante regride e deixa de inibir a secreção de FSH, possibilitando a emergência de uma nova onda folicular (Monniaux et al., 1997a, b).

Deste modo, a produção de estrógeno e o crescimento dos folículos dependem da ação coordenada do FSH e LH em seus receptores nas células foliculares. O modelo de duas células/dois hormônios (Fortune et al., 1988) sugere que as células da granulosa e as células da teca estão envolvidas na produção do estradiol mediante a interação do FSH com seus receptores (FSHr) presentes nas células da granulosa, e do LH com seus receptores (LHr) presentes nas células da teca. O aumento na frequência dos pulsos de LH estimula as células da teca a fornecerem andrógenos para as células da granulosa, como substrato para a produção de estradiol. Já as células da granulosa são influenciadas pelo FSH, por meio de seu receptor, aumentando a atividade da aromatase, enzima responsável pela conversão de andrógenos em 17 β -estradiol (Richards et al., 1987). No momento da divergência ou desvio, o folículo dominante tem concentrações intrafoliculares de estradiol maiores que os folículos subordinados, o que condiz com a menor atividade estrogênica de folículos subordinados em relação aos dominantes em estudos *in vitro*. Após a seleção, ocorre um aumento da expressão gênica dos receptores de gonadotrofinas e das enzimas esteroideogênicas no folículo dominante (Fortune et al., 2001). Merece destaque nesse contexto a participação do IGF-1, o qual, além de estimular a proliferação mitótica das células da granulosa, aumenta a produção de esteroides por essas células, induzida pelo FSH (Spicer et al., 1993).

O sistema FGF

Os FGF compõem uma família de pelo menos 25 membros (FGF 1-25; Katoh e Katoh, 2005), tendo sido apenas 23 membros descritos em mamíferos (Itoh e Ornitz, 2004). Tais fatores apresentam padrões temporais e espaciais de expressão específicos e estão envolvidos em diversos processos fisiológicos e patológicos, tais como desenvolvimento embrionário, angiogênese, cicatrização e oncogênese (Basilico e Moscatelli, 1992). Além da habilidade de estimular a proliferação de uma grande variedade de células, os FGF apresentam potentes atividades neurotróficas e angiogênicas. Essas moléculas estão expressas em estágios iniciais e tardios do desenvolvimento e também em tecidos adultos, o que indica que elas desempenham papel importante como fatores de crescimento e diferenciação durante as vidas fetal e adulta (Igarashi et al., 1998).

Os eventos celulares mediados pelos FGFs acontecem via ativação de sete principais receptores e suas isoformas, FGFR1 (isoformas B/C), FGFR2 (isoformas B/C), FGFR3 (isoformas B/C) e FGFR4, que se localizam na membrana plasmática e têm atividade intracelular do tipo tirosina quinase. Estruturalmente, esses receptores são caracterizados por uma porção extracelular, um domínio transmembrana e um domínio intracelular responsáveis pela ativação e fosforilação de tirosinas, quando estimulados por FGFs. A porção extracelular, por sua vez, está dividida em três domínios semelhantes à imunoglobulina (domínios *Ig-like*): D1, D2 e D3, que são responsáveis pela interação e especificidade com os FGFs. É no domínio D3 que ocorre o *splicing* alternativo dos genes FGFR1, 2 e 3, o que gera as isoformas funcionais dos tipos B e C (FGFR1IIB e FGFR1IIC; Eswarakumar et al., 2005).

A interação ligante-receptor é coordenada pela conjugação desse complexo com heparina ou proteoglicana, conferindo maior estabilidade à ligação e dimerização dos FGFRs. A sinalização intracelular do complexo FGF-FGFR-heparina é mediada pelo recrutamento de diversas proteínas sinalizadoras, culminando na ativação da via intracelular Ras/Raf/ MAP quinase (Eswarakumar et al., 2005).

Além dos quatro tipos de receptores com domínio tirosina quinase, recentemente foi descrito o FGFR5 (também conhecido como FGFR1L; Wiedemann e Trueb, 2000). Diferentemente dos outros FGFRs, há a substituição do domínio tirosina quinase desse receptor por um curto domínio rico em cisteína (Wiedemann e Trueb, 2001). A presença de tal domínio diferenciado, aliada aos dados da atividade inibitória desse receptor sobre o crescimento do tecido cartilaginoso (Trueb et al., 2003), sugerem função de receptor “armadilha”, fazendo com que tal receptor pareça exercer sua função pelo sequestro e modulação da sinalização de FGFs (Trueb e Taeschler, 2006). Contudo, ainda não há investigação da participação desse receptor no contexto da fisiologia reprodutiva da espécie bovina.

A foliculogênese está incluída entre os processos fisiológicos nos quais participam os FGF e seus receptores. Entre os FGFs, o FGF2, também conhecido como fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), é o membro da família melhor estudado nesse contexto. No ovário bovino, o mRNA do FGF2 foi predominantemente localizado nas células da teca de folículos antrais (Koos e Olson, 1989; Stirling et al., 1991; Van Wezel et al., 1995; Berisha et al., 2000). No que se refere à interação entre as células da granulosa e as células da teca, o FGF2 é capaz de inibir a esteroideogênese, promover a proliferação celular e prevenir a apoptose nas células da granulosa (Gospodarowicz e Bialecki, 1979; Baird e Hsueh, 1986; Yamoto et al., 1993; Lavranos et al., 1994; Vernon e Spicer 1994; Cao et al., 2006). O FGF2 tem sido considerado inibidor da



secreção de estradiol, favorecedor da secreção de progesterona e potente fator angiogênico (Baird e Hsueh, 1986). Além disso, o aumento de sua expressão na fase final do crescimento do folículo pré-ovulatório sugere sua participação na fase de transição folicular para luteal (Berisha et al., 2004).

Outro membro dessa família já estudado em folículos ovarianos é o FGF8, primeiramente descrito como um fator sinalizador crucial para o desenvolvimento embrionário e a oncogênese (Tanaka et al., 1992; Crossley e Martin, 1995), que ativa preferencialmente o FGFR4 e o subtipo 'c' do FGFR3 (Ornitz et al., 1996). A expressão gênica do FGF8 foi detectada em oócitos, células da granulosa e células da teca de folículos antrais bovinos (Buratini et al., 2005b). Em relação aos seus receptores, destaca-se a expressão do FGFR3C em células da teca e células da granulosa, e do FGFR4 em células da teca de folículos antrais bovinos. A expressão do FGFR3C mostrou-se aumentada em CG de folículos grandes e estrogênicos, enquanto que a expressão do FGFR4 mostrou-se maior em folículos antrais pequenos, o que sugere que esses receptores mediam ações específicas em tipos celulares distintos no controle de fases avançadas ou iniciais do desenvolvimento folicular antral (Buratini et al., 2005b).

Outros dois membros da subfamília do FGF8, os FGF17 e FGF18, recentemente tiveram sua expressão e função investigadas durante o desenvolvimento folicular antral na espécie bovina. O mRNA do FGF17 foi majoritariamente detectado em óocitos de folículos antrais e em menor grau nas células da granulosa e células da teca. A abundância do mRNA para o FGF17 foi menor em células da granulosa e células da teca de folículos saudáveis do que em folículos atresícos. Além disso, a adição de FSH ou análogo de IGF1 no sistema de cultivo de células da granulosa diminuiu a expressão gênica de FGF17, e o tratamento com o FGF17 diminuiu a secreção de estradiol e progesterona. Esses dados sugerem o envolvimento do FGF17 no controle da diferenciação das células da granulosa direcionadas à atresia (Machado et al., 2009).

Já o mRNA do FGF18 foi detectado predominantemente nas células da teca e, contrariamente ao observado em roedores, não foi detectado em oócitos bovinos. A adição do FGF18 em cultivo de células da granulosa inibiu a secreção de estradiol e progesterona, bem como a expressão do mRNA das enzimas esteroidogênicas (P450 aromatase, 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase, P450 *side chain clivage*, 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase e StAR) e do receptor de FSH. Além disso, o FGF18 induziu morte celular e alterou a expressão de genes reguladores do ciclo celular, o que sugere seu envolvimento na indução da atresia folicular (Portela et al., 2010).

Subfamília do FGF7

Análises filogenéticas em ratos demonstraram a existência de sete subfamílias de FGFs: subfamílias do FGF1, FGF4, FGF7, FGF8, FGF9, iFGF (fatores de crescimento fibroblástico intracelular) e hFGF (fatores de crescimento homólogos aos FGFs; Itoh e Ornitz, 2008). Em relação à subfamília do FGF7, existem discordâncias sobre quais membros a constituem. Contudo, segundo Itoh e Ornitz (2008), essa subfamília é composta por quatro membros (FGFs 3, 7, 10 e 22), que interagem com dois principais receptores, o FGFR2B e o FGFR1B (Itoh e Ornitz, 2004). Membros dessa subfamília já foram detectados em folículos antrais bovinos. O FGF7, também conhecido como KGF-I (fator de crescimento dos queratinócitos I), mostrou-se constantemente expresso em células da teca de folículos antrais bovinos e capaz de inibir a atividade da aromatase e estimular a proliferação das células da granulosa (Parrott et al., 1994; Parrott e Skinner, 1998ab; Berisha et al., 2004; Buratini et al., 2007).

FGF10

O FGF10, também conhecido como fator de crescimento dos queratinócitos II (KGF-II), é uma proteína de aproximadamente 26 Kda, originalmente isolada do mesênquima pulmonar de ratos e identificada como essencial para a regulação de eventos morfogênicos. Sendo assim, acredita-se que o FGF10 desempenha papel importante na organogênese, especialmente no pulmão (Igarashi et al., 1998), o que pode ser confirmado pela ausência completa de pulmões em camundongos *knock out* para o FGF10 (Min et al., 1998; Sekine et al., 1999). Atribuiu-se ao FGF10 a função de potente fator quimiotático para as porções distais do pulmão, agindo como direcionador do crescimento celular (Min et al., 1998; Sekine et al., 1999). Além disso, o FGF10 também já foi relatado como mediador parácrino dependente de andrógenos no tecido prostático (Lu et al., 1999).

O FGF10 é bastante semelhante ao FGF7, tanto no que se refere à estrutura e sequência do gene, quanto às propriedades funcionais. Ambos apresentam alta afinidade pelo FGFR2B, o qual é altamente expresso no epitélio pulmonar de embriões nos estágios iniciais de desenvolvimento (Peter et al., 1992; Igarashi et al., 1998; Ohuchi et al., 2000). Esta similaridade sugere que o FGF7 e o FGF10 atuam de forma sinérgica (Igarashi et al., 1998). Contudo, o FGF10 não atua somente via ativação de FGFR2B, mas também por intermédio do FGFR1B, que se mostrou capaz de ativar a via da MAP quinase em explantes de pele e cérebro de ratos após tratamento com FGF10 (Beer et al., 2000).

No que se refere à participação do FGF10 no controle da fisiologia reprodutiva, destaca-se inicialmente



a detecção da expressão gênica do FGF10, juntamente com a do FGF7, no útero neonatal ovino. Acredita-se que ambos participem da regulação da morfogênese endometrial, onde o FGF10 atuaria como fator quimiotático direcionador do crescimento e ramificação glandular, e o FGF7 estimularia a proliferação de células epiteliais (Taylor et al., 2001).

No ovário bovino, a expressão do mRNA do FGF10 foi detectada em oócitos e CT de folículos antrais (Buratini et al., 2007), bem como no corpo lúteo (Castilho et al., 2008). Como as células da granulosa expressam receptores para o FGF10 (FGFR2B; Berisha et al., 2004), sugere-se o envolvimento do FGF10 na sinalização parácrina oriunda do oócito e das células da teca alvejando as células da granulosa (Buratini et al., 2007). Os níveis de mRNA do FGF10 diminuíram com as concentrações intrafoliculares de estradiol em células da teca, indicando que ele é regulado ao longo do desenvolvimento (Buratini et al., 2007). Isto, combinado à observação de que o FSH estimula a expressão do FGFR-2B em células da granulosa (Buratini et al., 2007), sugere que o FGF10 de origem tecal regula as células da granulosa murais de folículos antrais recém-recrutados.

Além disso, dados funcionais demonstraram efeito supressor do FGF10 sobre a esteroidogênese nas células da granulosa (Buratini et al., 2007), indicando que ele atua como modulador da diferenciação das células da granulosa e que sua expressão deve ser atenuada para a continuidade do crescimento folicular após o recrutamento.

FGF22

Este membro da subfamília do FGF7 teve sua expressão inicialmente detectada na placenta humana e na pele de ratos, a partir de onde o gene foi clonado e sua estrutura e sequência descritas. Além disso, baixos níveis de FGF22 também foram encontrados no tecido cerebral de ratos (Nakatake et al., 2001). O FGF22 foi classificado como membro da subfamília do FGF7 devido à similaridade quanto à estrutura protéica em relação aos demais membros dessa subfamília. Estudos de atividade mitogênica demonstraram que o FGF22 ativa o FGFR2B, bem como o FGFR1B, de modo semelhante ao encontrado para o FGF10 (Zhang et al., 2006). Porém, pouco se sabe sobre a participação desse FGF em processos celulares. Sabe-se apenas que sua expressão encontra-se aumentada na pele em estágios iniciais do processo de reparo tecidual (Beyer et al., 2003). Uma vez que não há informações disponíveis sobre a expressão do FGF22 no ovário bovino, recentemente foi detectada a expressão desse FGF em folículos antrais bovinos (dados não publicados). O FGF22 mostrou-se mais expresso em células da teca provenientes de folículos atrésicos comparados à folículos saudáveis, o que sugere sua participação como moderador da atresia folicular na espécie bovina. Contudo, dados funcionais são necessários para confirmar essa hipótese.

Considerações finais

As informações disponíveis até o momento indicam a participação de membros da subfamília do FGF7 no controle local da foliculogênese antral em bovinos, principalmente no controle da atresia folicular e na regulação da esteroidogênese em células da granulosa de folículos antrais. No entanto, nem todas as ações foram caracterizadas e nem os mecanismos utilizados foram completamente descritos. Logo, há a necessidade de investimento nas pesquisas nessa área, visando ampliar os conhecimentos da fisiologia ovariana e esclarecer o papel desses peptídeos intraovarianos nos processos que envolvem a foliculogênese na espécie bovina.

Referências

- Adams G, Matteri R, Kastelic J, Ko J, Ginther O.** Association between surges of folliclestimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers. *J Reprod Fertil*, v.94, p.177-188, 1992.
- Baird A, Hsueh A.** Fibroblast growth factor as an intraovarian hormone: differential regulation of steroidogenesis by an angiogenic factor. *Regul Pept*, v.16, p.243-250, 1986.
- Basilico C, Moscatelli D.** The FGF family of growth factors and oncogenes. *Adv Cancer Res*, v.59, p.115-165, 1992.
- Beer H, Vindevoghe L, Gait, Mary J, Revestd J, Mason I, Dickson C, Werner S.** Fibroblast growth factor (FGF) receptor 1-IIIb is a naturally occurring functional receptor for FGFs that is preferentially expressed in the skin and the brain. *J Biol Chem*, v.275, p.16091-16097, 2000.
- Berisha B, Shams D, Kosmann M, Amselgruber W, Einspanier R.** Expression and localization of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor during the final growth of bovine ovarian follicles. *J Endocrinol*, v.167, p.371-382, 2000.
- Berisha B, Sinowitz F, Schams D.** Expression and localization of fibroblast growth factor family members during the final growth of bovine ovarian follicles. *Mol Reprod Dev*, v.67, p.162-171, 2004.
- Beyer T, Werner S, Dickson C, Grose R.** Fibroblast growth factor 22 and its potential role during skin development and repair. *Exp Cell Res*, v.287, p.228-236, 2003



- Buratini J, Glapinski V, Giometti I, Teixeira A, Costa I, Avellar M, Barros C, Price C.** Expression of fibroblast growth factor-8 and its cognate receptors, fibroblast growth factor receptor (FGFR) -3c and -4, in fetal bovine preantral follicles. *Mol Reprod Dev*, v.70, p.255-261, 2005a.
- Buratini J, Pinto M, Castilho A, Amorin R, Giometti I, Portela V, Nicola E, Price C.** Expression and function of fibroblast growth factor 10 and its receptor, fibroblast growth factor receptor 2B, in bovine follicles. *Biol Reprod*, v.77, p.743-750, 2007.
- Buratini J, Teixeira A, Costa I, Glapinski V, Pinto M, Giometti I, Barros C, Cao M, Nicola E, Price C.** Expression of fibroblast growth factor-8 and regulation of cognate receptors, fibroblast growth factor receptor (FGFR) -3c and -4, in bovine antral follicles. *Reproduction*, v.130, p.343-350, 2005b.
- Cao M, Nicola E, Portela V, Price C.** Regulation of serine protease inhibitor-E2 and plasminogen activator expression and secretion by follicle stimulating hormone and growth factors in nonluteinizing bovine granulosa cells *in vitro*. *Matrix Biol*. v.25, p.342-354, 2006.
- Castilho A, Giometti I, Berisha B, Schams D, Price C, Amorin R, Papa P, Buratini J.** Expression of fibroblast growth factor-10 and its receptor, fibroblast growth factor-2B, in the corpus luteum. *Mol Reprod Dev*, v.75, p.940-945, 2008.
- Crossley P, Martin G.** The mouse *Fgf8* gene encodes a family of polypeptides and is expressed in regions that direct outgrowth and patterning in the developing embryo. *Development*, v.121, p.439-451, 1995.
- Eswarakumar V, Lax I, Schlessinger J.** Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*, v.16, p.139-149, 2005.
- Figueiredo R, Barros C, Pinheiro O.** Ovarian follicular dynamics in Nellore breed (*Bos indicus*) cattle. *Theriogenology*, v.47, p.1489-1505, 1997.
- Findlay J.** Peripheral and local regulators of folliculogenesis. *Reprod Fertil Dev*, v.6, p.127-139, 1994.
- Fortune J.** Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol Reprod*, v.50, p.225-232, 1994.
- Fortune J, Rivera G, Evans A, Turzillo A.** Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. *Biol Reprod*, v.65, p.648-654, 2001.
- Fortune J, Sirois J, Quirk S.** The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle. *Theriogenology*, v.29, p.95-109, 1988.
- Gimenes L, Sá Filho M, Madureira E, Trinca L, Barros C, Baruselli P.** Estudo ultrassonográfico da divergência folicular em novilhas Nelore (*Bos indicus*). *Acta Sci Vet*, v.33, p.210, 2008. Resumo.
- Ginther O, Beg M, Donadeu F.** Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Anim Reprod Sci*, v.78, p.239-257, 2003.
- Ginther O, Wiltbank M, Fricke P.** Selection of the dominant follicle in cattle. *Biol Reprod*, v.55, p.1187-1194, 1996.
- Gong J, Campbell B, Bramley T, Gutierrez C, Peters A, Webb R.** Suppression in the secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, and ovarian follicle development in heifers continuously infused with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Biol Reprod*, v.55, p.68-74, 1996.
- Gospodarowicz D, Bialecki H.** Fibroblast and epidermal growth factors are mitogenic agents for cultured granulosa cells of rodent, porcine, and human origin. *Endocrinology*, v.104, p.757-764, 1979.
- Igarashi M, Finch P, Aaronson S.** Characterization of recombinant human fibroblast growth factor (FGF-10) reveals functional similarities with keratinocyte growth factor (FGF-7). *J Biol Chem*, v.273, p.13230-13235, 1998.
- Itoh N, Ornitz D.** Evolution of the *Fgf* and *Fgfr* gene families. *Trend Genet*, v.20, p.563-569, 2004.
- Itoh N, Ornitz D.** Functional evolutionary history of the mouse *Fgf* gene family. *Dev Dyn*, v.237, p.18-27, 2008.
- Katoh M, Katoh M.** Comparative genomics on FGF8, FGF17, and FGF18 orthologs. *Int J Mol Med*, v.16, p.493-496, 2005.
- Koos R, Olson C.** Expression of basic fibroblast growth factor in the rat ovary: detection of mRNA using reverse transcription-polymerase chain reaction amplification. *Mol Endocrinol*, v.3, p.2041-2048, 1989.
- Lavrano T, Rodgers H, Bertonecello I, Rodgers R.** Anchorage-independent culture of bovine granulosa cells: the effects of basic fibroblast growth factor and dibutyryl cAMP on cell division and differentiation. *Exp Cell Res*, v.211, p.245-251, 1994.
- Lu W, Luo Y, Kan M, Mckeehan W.** Fibroblast growth factor-10: A second candidate stromal to epithelial cell andromedin in prostate. *J Biol Chem*, v.270, p.10222-10230, 1999.
- Machado M, Portela V, Price C, Da Costa I, Ripamonte P, Amorin R, Buratini J.** Regulation and action of fibroblast growth factor 17 in bovine follicles. *J Endocrinol*, v.202, p.347-353, 2009.
- McNatty KP, Heath D, Lundy T, Fidler A, Quiker L, O'Connell A, Smith P, Groome N, Tisdall D.** Control of early ovarian follicular development. *J Reprod Fertil Suppl*, v.54, p.3-16, 1999.
- Min H, Danilenko D, Scully S, Bolon B, Ring B, Tarpley J, Derosé M, Simonett W.** FGF-10 is required for both limb and lung development and exhibits striking functional similarities to *Drosophila* branches. *Genes Dev*, v.12, p.3156-3161, 1998.



- Monniaux D, Huet C, Besnard N, Clément F, Bosc M Pisselet C, Monget P, Mariana J.** Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. *J Reprod Fertil Suppl*, n.51, p.3-23, 1997a.
- Monniaux D, Monget P, Besnard N, Huet C, Pisselet C.** Growth factors and antral follicular development in domestic ruminants. *Theriogenology*, v.47, p.3-12, 1997b.
- Motta P, Nottola S, Makabe S.** Natural history of the female germ cell from its origin to full maturation through primate ovarian development. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*, v.75, p.5-10, 1997.
- Nakatake Y, Hoshikawa M, Asaki T, Kassai Y, Itoh N.** Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-22, preferentially expressed in the inner root sheath of the hair follicle. *Biochim Biophys Acta*, v.1517 p.460-463, 2001.
- Nilsson E, Skinner M.** Cellular interactions that control primordial follicle development and folliculogenesis. *J Soc Gynecol Investig*, v.8, p.17-20, 2001.
- Ohuchi H, Hori Y, Yamasaki M, Harada H, Sekine K, Kato S, Itoh N.** FGF10 acts as a major ligand for FGF receptor 2 IIIb in mouse multi-organ development. *Biochem Biophys Res Commun*, v.277, p.643-649, 2000.
- Ornitz D, Xu J, Colvin J, McEwen D, Macarthur G, Coullir F, Gao G, Goldfarb M.** Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem*, v.271, p.15292-15297, 1996.
- Parrott J, Skinner M.** Developmental and hormonal regulation of keratinocyte growth factor expression and action in the ovarian follicle. *Biol Reprod*, v.139, p.228-235, 1998a.
- Parrott J, Skinner M.** Thecal cell-granulosa cell interactions involve a positive feedback loop among keratinocyte growth factor, hepatocyte growth factor and kit-ligand during ovarian follicular development. *Endocrinology*, v.139, p.2240-2245, 1998b.
- Parrott J, Vigne J, Chu B, Skinner M.** Mesenchymal-epithelial interactions in the ovarian follicle involve keratinocyte and hepatocyte growth factor production by thecal cells and their action on granulosa cells. *Endocrinology*, v.135 p.569-575, 1994.
- Peter K, Chen W, Williams L.** Two FGF receptors are differentially expressed in epithelial and mesenchymal tissues during limb formation and organogenesis. *Development*, v.114, p.233-243, 1992.
- Portela V, Machado M, Buratini J, Zamberlam G, Amorim R, Goncalves P, Price C.** Expression and function of fibroblast growth factor 18 in the ovarian follicle in cattle. *Biol Reprod*, v.83, p.339-346, 2010.
- Richards J, Jahnsen T, Hedin L, Lifka J, Ratoosh S, Durica J, Goldring N.** Ovarian follicular development: From physiology to molecular biology. *Recent Prog Horm Res*, v.43, p.231-276, 1987.
- Rhodes F, Death G, Entwistle K.** Animal and temporal effects on ovarian follicular dynamics in Brahman heifers. *Anim Reprod Sci*, v.38, p.265-277, 1995.
- Sartorelli E, Carvalho L, Bergfeldt D, Ginther O, Barros CM.** Morphological characterization of follicle deviation in Nelore (*Bos indicus*) heifers and cows. *Theriogenology*, v.63, p.2382-2394, 2005.
- Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, Yamasaki M, Yoshizawa T, Sato T, Yagishita N, Matsui D, Koga Y, Itoh N, Kato S.** FGF-10 is essential for limb and lung formation. *Nat Genet*, v.21, p.138-141, 1999.
- Spicer L, Alpizar E, Echterkamp S.** Effects of insulin, insulin-like growth factor-1 and gonadotropins on bovine granulosa cells proliferation, progesterone production, estradiol production, and (or) insulin-like growth-factor-1 production in vitro. *J Anim Sci*, v.71, p.1232-1241, 1993.
- Stirling D, Waterman M, Simpson E.** Expression of mRNA encoding basic fibroblast growth factor (bFGF) in bovine corpora lutea and cultured luteal cells. *J Reprod Fertil*, v.91, p.1-8, 1991.
- Tanaka A, Miyamoto K, Takeda M, Sato B, Matsuo H, Matsumoto K.** Cloning and characterization of an androgen-induced growth factor essential for the androgen-dependent growth of mouse mammary carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.89 p.8928-8932, 1992.
- Taylor K, Chen C, Gray C, Bazer F, Spencer T.** Expression of messenger ribonucleic acids for fibroblast growth factors 7 and 10, and insulin-like growth factors and their receptors in the neonatal ovine uterus. *Biol Reprod*, v.64, p.1236-1246, 2001.
- Trueb B, Taeschler S.** Expression of FGFR1, a novel fibroblast growth factor receptor, during embryonic development. *Int J Mol Med*. 2006 Apr;17(4):617-20. *Mol Endocrinol*, v.3, p.2041-2048, 2006.
- Trueb B, Zhuang L, Taeschler S, Wiedemann M.** Characterization of FGFR1, a novel fibroblast growth factor (FGF) receptor preferentially expressed in skeletal tissues. *J Biol Chem*, v.278, p.33857-33865, 2003.
- Van Den Hurk R, Bevers M, Beckers J.** In vivo and in vitro development of preantral follicles. *Theriogenology*, v.47, p.73-82, 1997.
- Van Wezel I, Umaphysivam K, Tilley W, Rodgers R.** Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor in bovine ovarian follicles. *Mol Cell Endocrinol*, v.115, p.133-140, 1995.
- Vernon R, Spicer L.** Effects of basic fibroblast growth factor and heparin on follicle-stimulating hormone induced steroidogenesis by bovine granulosa cells. *J Anim Sci*, v.72, p.2696-2702, 1994.
- Wandji S, Srsen V, Voss A, Eppig J, Fortune J.** Initiation in vitro of growth of bovine primordial follicles. *Biol Reprod*, v.55, p.942-948, 1996.
- Webb R, Nicholas B, Gong J, Campbell B, Gutierrez C, Garverick H, Armstrong D.** Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reproduction*, v.61, suppl., p.71-90,



2003.

Wiedemann M, Trueb B. Characterization of a novel protein (FGFRL1) from human cartilage related to FGF receptors. *Genomics*, v.69, p.275-279, 2000.

Wiedemann M, Trueb B. The mouse *Fgfr11* gene coding for a novel FGF receptor-like protein. *Biochim Biophys Acta*, v.1520, p.247-250, 2001.

Yamato M, Shikone T, Nakano R. Opposite effects of basic fibroblast growth factor on gonadotrophin-stimulated steroidogenesis in rat granulosa cells. *Endocr J*, v.40, p.691-697, 1993.

Zhang X, Ibrahimi O, Olsen S, Umemori H, Mohammad I, Ornitz D. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem*, v.281, p.15694-15700, 2006.
