

Desenvolvimento folicular inicial em bovinos

Initial follicular development in cattle

R.R.C. Mello^{1,3}, J.E. Ferreira¹, A.P.T.B. Silva¹, M.R.B. Mello¹, H.B. Palhano²

¹Departamento de Reprodução e Avaliação Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, Brasil.

²Departamento de Biologia Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, Brasil.

³Correspondência: raquelmello@ufrj.br

Resumo

Estudos relacionados com o processo inicial da foliculogênese nos bovinos são muito importantes para a compreensão dos fatores endócrinos e locais que regulam esse complexo estágio de desenvolvimento. Questões cruciais nesse processo, tais como a ativação dos folículos primordiais e a interação entre o ócito e as células da granulosa são bastante pesquisadas, mas ainda permanecem para serem resolvidas. Este trabalho revisa os principais mecanismos de controle da fase pré-antral do desenvolvimento folicular.

Palavras-chave: desenvolvimento pré-antral, fatores endócrinos e locais, folículos, bovinos.

Abstract

Studies related to the initial process of folliculogenesis in cattle are very important to the understanding of endocrine and local factors that regulate this complex stage of development. Crucial questions in this process, such as the activation of primordial follicles and the interaction between the oocyte and granulosa cells have been extensively examined, but still remain to be resolved. This work reviews the main controlling mechanisms of preantral follicular development.

Keywords: bovine, endocrine and local factors, follicles, preantral development.

Introdução

Nos últimos anos, pesquisas relacionadas com a dinâmica folicular ovariana têm focado no desenvolvimento folicular pré-antral (Araújo et al., 2010; Celestino et al., 2012). Os primeiros trabalhos relacionados com a classificação dos folículos pré-antrais iniciaram-se em 1951, quando Mandl e Zuckerman (1951) caracterizaram os folículos em estádios de 1 a 5 de acordo com o número de camadas de células da granulosa ao redor do ócito. Posteriormente, estudos feitos pelas Universidades de Cornell e de Washington, nos EUA, pelos grupos de pesquisa coordenados por J.E Fortune e J.J Eppig (Wandji et al., 1996a, b, 1997; Eppig e O'Brien, 1996; Fortune et al., 1998) e pelos Institutos e Centros de Pesquisa em Ciência Animal de Israel e Nova Zelândia, coordenados por R Braw-Tal e K.P McNatty (Braw-Tal e Yossefi, 1997; McNatty et al., 1999, 2000), foram promissores nas descobertas dos principais eventos relacionados ao desenvolvimento folicular pré-antral.

No Brasil, os estudos relacionados ao desenvolvimento folicular inicial têm sido conduzidos por dois grupos de pesquisa, um coordenado pelo professor J. Buratini Júnior, do Instituto de Biociências da Unesp, em Botucatu, São Paulo (Buratini Jr. et al., 2004, 2005; Pinto et al., 2006), e o outro coordenado pelos professores J.R Figueiredo e J.R.V Silva, do Laboratório de Manipulação de Oócitos e Folículos Ovarianos Pré-antrais da UECE, em Fortaleza, Ceará, que tem direcionado as pesquisas para o conhecimento dos fatores reguladores da foliculogênese inicial em pequenos ruminantes (Silva et al., 2002; Martins et al., 2008; Araújo et al., 2010).

A maioria dos folículos ativados se desenvolve até os estádios antrais, caracterizados pela formação do antro, sendo que o maior número desses folículos não atinge a ovulação (Yang et al., 1998), e regride ao entrar em atresia por meio de morte celular programada, processo também conhecido como apoptose (Martins et al., 2008; Aerts e Bols, 2010). Contextualizadas nesses conhecimentos, as biotécnicas da reprodução, como a inseminação artificial em tempo fixo (IATF), a transferência de embriões (TE) e a produção *in vitro* de embriões (PIV), têm sido desenvolvidas e aplicadas pelos criadores, a fim de potencializar a eficiência reprodutiva e a produtividade dos seus rebanhos (Silva et al., 2002; Buratini Jr., 2006).

Para melhor desenvolvimento e emprego dessas biotécnicas, entretanto, é necessário compreender a fisiologia ovariana de fêmeas bovinas. Mesmo com a grande quantidade de informações e descobertas produzidas durante os últimos anos, o entendimento completo dos mecanismos controladores do desenvolvimento folicular inicial, tais como os possíveis fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos, ainda não foi completamente alcançado (Silva et al., 2002; Saraiva et al., 2010), o que direciona as pesquisas mais especificamente para os estádios de folículos pré-antrais (Buratini Jr., 2007), como a ativação do folículo

primordial. Portanto, o objetivo desta revisão é abordar os aspectos importantes do desenvolvimento folicular pré-antral em bovinos.

Crescimento folicular pré-natal em bovinos

O desenvolvimento dos oócitos e dos folículos começa nos ovários (Kastelic, 2004). Os folículos ovarianos podem ser classificados em folículos pré-antrais e folículos antrais (Martins et al., 2008; Aerts e Bols, 2010; Lima-Verde et al., 2011). Os folículos pré-antrais são representados pelos folículos primordiais, primários e secundários, os quais não são totalmente dependentes das gonadotrofinas FSH e LH para o seu desenvolvimento, pois seu crescimento é estimulado por fatores intraovarianos e locais (Magalhães et al., 2012). Os folículos antrais englobam os folículos terciários e os pré-ovulatórios ou folículos de *Graaf*, sendo totalmente dependentes das gonadotrofinas para o seu desenvolvimento e maturação (Hafez e Hafez, 2004; Magalhães et al., 2012).

As células germinativas primordiais no interior da gônada em diferenciação iniciam sua diferenciação em oogônias e proliferam por mitose para formarem os folículos primordiais (Kastelic, 2004; Diniz et al., 2005). A primeira prófase meiótica começa entre os dias 75 e 80 de gestação (Erickson, 1966; Diniz et al., 2005). No estágio de diplóteno da meiose, aproximadamente entre 150 e 180 dias de gestação, o folículo primordial se forma (Diniz et al., 2005), e os oócitos desses folículos primordiais permanecem quiescentes até serem estimulados para o crescimento (Kastelic, 2004). Dessa forma, os folículos primordiais possuem diâmetro de cerca de 40 μ m e consistem do oócito esférico ou ovoide interrompido em prófase I, sem zona pelúcida e completamente rodeado por única camada de células da granulosa achatadas, constituindo a reserva ovariana, sendo ativados para seu desenvolvimento (Hirshfield, 1991; Basso e Esper, 2002; Lima-Verde et al., 2011).

Os folículos primordial, primário e secundário aparecem no ovário fetal nos dias 90, 140 e 210 de gestação, respectivamente (Rüsse, 1983; Araújo et al., 2010), sendo a ativação do crescimento folicular caracterizada pela aquisição da camada completa de 11 a 20 células da granulosa cuboides ao redor do oócito, formando o folículo primário (Hulshof et al., 1992). Esses folículos primários possuem diâmetro de cerca de 100 μ m e são caracterizados por um oócito esférico, única camada de células da granulosa cuboides e início da formação da zona pelúcida (Hirshfield, 1991; Basso e Esper, 2002; Lima-Verde et al., 2011). Os folículos secundários possuem diâmetro de cerca de 200 μ m e duas ou mais camadas de células da granulosa cuboides (Hirshfield, 1991; Basso e Esper, 2002; Lima-Verde et al., 2011), sendo caracterizados pela formação de grânulos corticais no interior do citoplasma do oócito (Fair et al., 1997a), pelo início da síntese de RNA (Fair et al., 1997b) e pela responsividade às gonadotrofinas FSH e LH (Fair, 2003).

Com o crescimento dos folículos secundários e a organização das células da granulosa cuboides em várias camadas, ocorre a formação de uma cavidade repleta de líquido denominada antro (Martins et al., 2008; Saraiva et al., 2010; Lima-Verde et al., 2011). A partir desse estágio, os folículos passam a ser denominados terciários, possuem diâmetro de cerca de 400 μ m e são caracterizados pelo desenvolvimento das camadas da teca interna e externa, da lâmina basal e das células do cumulus (Driancourt, 1991; Leitão et al., 2009). Finalmente, os folículos pré-ovulatórios são aqueles que possuem cavidade maior, com diâmetro próximo à ovulação, sendo conhecidos como folículos antrais maduros (Smitz e Cortvrindt, 2002; Hafez e Hafez, 2004; Leitão et al., 2009).

Desenvolvimento folicular pré-antral

Nos mamíferos, os ovários contêm grande reserva de folículos primordiais, sendo que, nos primatas e na maioria das espécies de animais domésticos, essa reserva se desenvolve durante a vida fetal (Aerts e Bols, 2010; Lima-Verde et al., 2011). A transição do estágio de folículo primordial para os estádios de crescimento é gradativa, inicia subitamente após o desenvolvimento dos folículos primordiais e continua durante a vida reprodutiva (Fortune et al., 1998; Silva et al., 2002). O início do crescimento folicular ou ativação dos folículos primordiais é caracterizado pela transição do estágio de folículo primordial para o estágio de folículo primário (Martins et al., 2008; Celestino et al., 2012). Esse processo é acompanhado por proliferação e diferenciação das células da granulosa, que crescem e passam do aspecto morfológico achatado para cuboide (Aerts e Bols, 2010; Araújo et al., 2010). Em estádios subsequentes, o oócito sofre expansão de volume, e a zona pelúcida se desenvolve entre o oócito e as células da granulosa, constituindo os folículos primários (Van Wezel e Rodgers, 1996; Basso e Esper, 2002).

O papel das gonadotrofinas no controle do desenvolvimento folicular pré-antral é controverso (Buratini Jr., 2006; Aerts e Bols, 2010; Magalhães et al., 2012). O crescimento dos folículos antrais iniciais até o diâmetro de cerca de 4 mm na ausência de FSH sugere que o desenvolvimento folicular pré-antral é basicamente regulado por fatores intraovarianos e locais (Buratini Jr., 2007). Entretanto, receptores para FSH são detectados em folículos primários e secundários de bovinos (Wandji et al., 1996b; Martins et al., 2008), e a estimulação do desenvolvimento folicular pré-antral, por meio do aumento do diâmetro folicular e da secreção de estradiol, é alcançada pela adição de FSH ao meio de cultivo, o que sugere que o FSH desempenha papel permissivo, ao invés de regulador, neste estágio de desenvolvimento (McNatty et al., 1999; Gutierrez et al., 2000; Webb et al.,

2003; Martins et al., 2008; Saraiva et al., 2010; Oliveira et al., 2011). Alternativamente, o início e a regulação do estágio de desenvolvimento pré-antral são predominantemente conduzidos por fatores de crescimento locais (Aerts e Bols, 2010; Magalhães et al., 2012).

Os mecanismos que controlam a ativação do folículo primordial ainda necessitam ser elucidados (Basso e Esper, 2002; Fair, 2003; Oktem e Oktay, 2008; Aerts e Bols, 2010). Especula-se que os folículos primordiais devam inicialmente retomar a divisão meiótica antes de serem ativados (Yang e Fortune, 2008). Alguns pesquisadores sugerem que o FSH pode estar envolvido na ativação dos folículos primordiais (Silva et al., 2002; Martins et al., 2008). Devido ao fato de os receptores para FSH nestes folículos serem restritos às células da granulosa, considera-se a hipótese de que estas células possam participar na regulação do crescimento do oócito (Senbon et al., 2003) por meio do estímulo para a produção de fatores de crescimento locais (Nilsson e Skinner, 2001).

A primeira indicação do papel central do oócito é observada no processo de formação folicular, que é coordenado pelo fator de transcrição α , presente nas células da linhagem germinativa, chamado FIGa, expresso pelos oócitos (Aerts e Bols, 2010). Experimentos com ratos *nocaute*-FIGa revelam que o fator funcional FIGa é crucial para a formação dos folículos primordiais, pois em ratos *nocaute*-FIGa os folículos primordiais são ausentes ao nascimento, e uma depleção massiva dos oócitos resulta em esterilidade nesses animais (Soyal et al., 2000). Portanto, o oócito tem papel ativo na coordenação da proliferação e diferenciação das células da granulosa ao seu redor (Gilchrist et al., 2004; Buratini Jr., 2007).

A comunicação intercelular é proporcionada por processos citoplasmáticos transzonais (TZP), extensões das células da granulosa que penetram através da zona pelúcida e atingem a membrana do oócito, onde junções do tipo *gap* permitem o transporte bidirecional de íons, metabólitos, aminoácidos, glicose, nucleotídeos e pequenas moléculas reguladoras para o crescimento do oócito (Albertini et al., 2001; Buratini Jr., 2007; Araújo et al., 2010; Saraiva et al., 2010), bem como modulam a ação transcricional e induzem modificações de diversas proteínas no oócito (Saraiva et al., 2010). Esse tipo de comunicação entre o oócito e as células da granulosa é regulado durante o desenvolvimento pré-antral, pois esses processos citoplasmáticos se retraem quando o folículo atinge o estágio de desenvolvimento antral, o que pode ser um efeito da ação do FSH (Albertini et al., 2001; Buratini Jr., 2007; Aerts e Bols, 2010).

Dessa forma, a comunicação entre o oócito e as células da granulosa ocorre, sobretudo, por sinalização parácrina (Buratini Jr., 2006). Entre os vários fatores de crescimento produzidos por ambos os tipos celulares, o fator de células-tronco (SCF, conhecido como *kit*-ligante), membros da família dos fatores de crescimento transformantes- β (TGF- β), principalmente o fator de crescimento diferencial 9 (GDF-9) e a proteína morfogenética óssea-15 (BMP-15), juntamente com o fator de crescimento de fibroblastos básico (FGF-2), têm sido os mais estudados recentemente (Knight e Glister, 2001; Leitão et al., 2009; Saraiva et al., 2010; Oliveira et al., 2011).

Estudos demonstram que a ativação do folículo primordial requer a presença do *kit*-ligante, que é secretado pelas células da granulosa de folículos primordiais e primários de ruminantes (Silva et al., 2002; Martins et al., 2008). O receptor do *kit*-ligante, conhecido como C-*kit*, é expresso pelos oócitos de folículos em crescimento, pelas células do estroma e pelas células da teca diferenciadas (McNatty et al., 1999; Parrott e Skinner, 2000; Nilsson e Skinner, 2001; Leitão et al., 2009). O *kit*-ligante desempenha função quimiotática durante a migração da célula germinativa primordial para a gônada em desenvolvimento (Aerts e Bols, 2010) e estimula a síntese de DNA pelas células da granulosa por meio da secreção de agentes miogênicos oocitários responsáveis pelo início da proliferação das células da granulosa (Yoshida et al., 1997; Otsuka e Shimasaki, 2002; Buratini Jr., 2007).

O *kit*-ligante também exerce efeito antiapoptótico nas células germinativas primordiais, nas oogônias, nos oócitos e nos folículos pré-antrais e controla o crescimento do oócito e a diferenciação de células do estroma em células da teca (Driancourt et al., 2000; Buratini Jr., 2007). Adicionalmente, o fator de crescimento de fibroblastos básico (FGF-2), produzido pelo oócito de folículos primordiais e primários e em células da granulosa e da teca de folículos pré-antrais em crescimento (Van Wezel et al., 1995), igualmente induz a ativação do folículo primordial e promove a diferenciação de células do estroma em células da granulosa (Nilsson et al., 2001; Leitão et al., 2009; Aerts e Bols, 2010).

O GDF-9 e a BMP-15 ovarianos são exclusivamente expressos pelo oócito de ruminantes (Shimasaki et al., 2003; Juengel et al., 2004; Araújo et al., 2010). A expressão do GDF-9 é detectável a partir do estágio de folículo primordial (Bodensteiner et al., 1999) e é essencial para o desenvolvimento de folículos secundários (Dong et al., 1996; Silva et al., 2002; Buratini Jr., 2007). Como o GDF-9, a BMP-15 também estimula a proliferação das células da granulosa e é crucial para o desenvolvimento folicular pré-antral (Otsuka et al., 2000; Araújo et al., 2010).

Os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) regulam o crescimento folicular pré-antral por meio de mecanismos endócrinos, ao estimularem o desenvolvimento das células da granulosa por meio da multiplicação dessas células e o crescimento do oócito (Silva et al., 2002; Leitão et al., 2009; Aerts e Bols, 2010; Magalhães et al., 2012). Apesar de o IGF-I e o IGF-II não serem expressos em folículos pré-antrais, esses folículos expressam receptores para o IGF-I e as proteínas ligantes (IGFBP-2 e IGFBP-3), que são substâncias

que regulam a biodisponibilidade de fatores de crescimento extra ovarianos, como o IGF-I de origem hepática (Webb et al., 2003; Buratini Jr., 2007; Aerts e Bols, 2010; Oliveira et al., 2011), o que demonstra a importância dos IGFs para os estádios iniciais do desenvolvimento folicular (Buratini Jr., 2006; Oliveira et al., 2011; Magalhães et al., 2012).

Outras substâncias estão envolvidas na sinalização parácrina pré-antral, entre elas a ativina, o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento keratinócito (KGF) e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP; McNatty et al., 1999; Silva et al., 2002; Martins et al., 2008). A ativina é capaz de estimular a formação de receptores para FSH nos folículos pré-antrais bovinos, o que resulta no crescimento desses folículos (Silva et al., 2002), aumenta o número de células da granulosa e promove a manutenção da viabilidade folicular (Silva et al., 2002; Martins et al., 2008). O EGF é capaz de promover a proliferação das células da granulosa, bem como o aumento do diâmetro de folículos pré-antrais, e reduzir os níveis de atresia em folículos pré-antrais bovinos cultivados *in vitro* (Martins et al., 2008; Celestino et al., 2012). O KGF é produzido pelas células da teca de folículos antrais, influencia o crescimento das células da granulosa e a transição do estágio de folículos primordiais para o estágio de folículo primário (Martins et al., 2008). O VIP está envolvido na regulação da esteroidogênese, estimula a maturação oocitária e promove a sobrevivência das células da granulosa por inibir a apoptose (Silva et al., 2002; Martins et al., 2008), o que indica que outras substâncias atuam no controle do desenvolvimento folicular pré-antral.

Considerações finais

A regulação do desenvolvimento folicular pré-antral é altamente complexa e envolve diversos fatores endócrinos, intraovarianos e locais, que devem estar em harmonia para o controle dos vários processos observados durante esse estágio de desenvolvimento, tais como diferenciação e proliferação das células da teca e da granulosa, síntese de hormônios esteroides, vascularização, modificações na membrana basal e na matriz extracelular e atresia folicular. Nesse sentido, mais estudos são necessários para compreender melhor os mecanismos e fatores envolvidos nesse evento, pois esses conhecimentos podem contribuir grandemente para o aumento na eficiência reprodutiva dos animais domésticos e também para a preservação de espécies de animais ameaçados de extinção.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos professores do Departamento de Reprodução e Avaliação Animal do Instituto de Zootecnia e do Departamento de Biologia Animal do Instituto de Biologia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, pela colaboração a este trabalho de revisão.

Referências

- Aerts JMJ, Bols PEJ. Ovarian follicular dynamics: a review with emphasis on the bovine species. Part I: folliculogenesis and preantral follicle development. *Reprod Dom Anim*, v.45, p.171-179, 2010.
- Albertini DF, Combelles CMH, Benecchi E, Carabatsos MJ. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. *Reproduction*, v.121, p.647-653, 2001.
- Araújo VR, Almeida AP, Magalhães DM, Matos MHT, Tavares LMT, Figueiredo JR, Rodrigues APR. Papel das Proteínas Morfogenéticas Ósseas-6 e -7 (BMP-6 e -7) na regulação da foliculogênese inicial em mamíferos. *Rev Bras Reprod Anim*, v.34, p.69-78, 2010.
- Basso AC, Esper CR. Isolamento e caracterização ultraestrutural de folículos pré-antrais de vacas da raça Nelore (*Bos taurus indicus*). *Braz J Vet Res Anim Sci*, v.39, p.311-319, 2002.
- Bodensteiner KJ, Clay CM, Moeller CL, Sawyer HR. Molecular cloning of the ovine growth/differentiation factor-9 gene and expression of growth differentiation factor-9 in ovine and bovine ovaries. *Biol Reprod*, v.60, p.381-386, 1999.
- Braw-Tal R, Yossefi S. Studies in vivo and in vitro on the initiation of follicle growth in the bovine ovary. *J Reprod Fertil*, v.109, p.165-171, 1997.
- Buratini Jr J. Controle endócrino e local da foliculogênese em bovinos. *Rev Bras Reprod Anim*, v.31, p.190-196, 2007.
- Buratini Jr J. Foliculogênese em bovinos. In: II Simpósio Internacional de Reprodução Animal Aplicada, 2, 2006, Londrina, PR. Anais... Londrina: UEL, 2006. p.55-62.
- Buratini Jr J, Pinto MGL, Giometti IC, Costa IB, Teixeira AB, Barros CM, Price CA. Fibroblast growth factor 10 gene expression in bovine antral follicles. *Biol Reprod Special Issue*, p.269-270, 2004.
- Buratini Jr J, Teixeira AB, Costa IB, Glapinski VF, Pinto MGL, Giometti IC, Barros CM, Cao M, Nicola ES, Price CA. Expression of fibroblast growth factor-8 and regulation of cognate receptors, fibroblast growth factor receptor-3c and -4 in bovine antral follicles. *Reproduction*, v.130, p.343-350, 2005.
- Celestino JJH, Silva CMG, Castro SV, Figueiredo JR. Fator de crescimento epidermal como mediador de

- sobrevivência e desenvolvimento folicular. *Rev Bras Reprod Anim*, v.36, p.148-157, 2012.
- Diniz EG, Esper CR, Jacomini JO, Vieira RC.** Desenvolvimento morfológico dos ovários em embriões e fetos bovinos da raça Nelore. *Arq Bras Med Vet Zootec*, v.57, p.70-76, 2005.
- Dong J, Albertini DE, Nishimori K, Kumar TR, Lu N, Matzur MM.** Growth differentiation fator-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature*, v.383, p.531-535, 1996.
- Driancourt MA.** Follicular dynamics in sheep and cattle. *Theriogenology*, v.35, p.55-68, 1991.
- Eppig JJ, O'Brien MJ.** Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod*, v.54, p.197-207, 1996.
- Erickson BH.** Development and senescence of the post natal bovine ovary. *J Anim Sci*, v.25, p.800-805, 1966.
- Fair T.** Follicular oocyte growth and acquisition of developmental competence. *Anim Reprod Sci*, v.78, p.203-216, 2003.
- Fair T, Hulshof SCJ, Hyttel P, Boland M, Greve T.** Bovine oocyte ultrastructure in primordial to tertiary follicles. *Anat Embryol*, v.195, p.327-336, 1997a.
- Fair T, Hulshof SCJ, Hyttel P, Boland M, Greve T.** Nucleus ultrastructure and transcriptional activity of bovine oocytes in preantral and early antral follicles. *Mol Reprod Dev*, v.46, p.208-215, 1997b.
- Fortune JE, Kito S, Wandji SA, Srsen V.** Activation of bovine and baboon primordial follicles in vitro. *Theriogenology*, v.49, p.441-449, 1998.
- Gilchrist RB, Ritter LJ, Armstrong DT.** Oocyte-somatic cell interactions during follicle development in mammals. *Anim Reprod Sci*, v.82/83, p.431-446, 2004.
- Gutierrez CG, Ralph JH, Telfer EE, Wilmut I, Webb R.** Growth and antrum formation of bovine preantral follicles in long-term culture in vitro. *Biol Reprod*, v.62, p.1322-1328, 2000.
- Hafez ESE, Hafez B.** Hormônios, fatores de crescimento e reprodução. In: Hafez ESE, Hafez B. *Reprodução animal*. 7.ed. Barueri, SP: Manole, 2004. p.37-38.
- Hirshfield AN.** Theca cells may be present at the outset of follicular growth. *Biol Reprod*, v.44, p.1157-1162, 1991.
- Hulshof SCJ, Bevers MM, Van Der Donk HA, Van Der Hurk R.** The isolation and characterization of preantral follicles from foetal bovine ovaries. In: *International Congress on Animal Reproduction*, 12, 1992, The Hague. *Proceedings...* The Hague: ICAR, 1992. v.1, p.336-338.
- Juengel JL, Bondenstein DA, Heath NL, Moeller CL, Smith P, Galloway SM, Davis GH, Sawyer HR, McNatty KP.** Physiology of GDF9 and BMP15 signaling molecules. *Anim Reprod Sci*, v.83, p.447-460, 2004.
- Kastelic JP.** Folliculogenesis in cattle. In: *Simpósio Internacional de Reprodução Animal Aplicada*, 1, 2004, Londrina, PR. *Anais...* Londrina: UEL, 2004. p.17-25.
- Knight PG, Glicker C.** Potential local regulatory functions of inhibins, activins and follistatin in the ovary. *Reproduction*, v.121, p.503-512, 2001.
- Leitão CCF, Brito IV, Frota IMA, Silva JRV.** Importância dos fatores de crescimento locais na regulação da foliculogênese ovariana em mamíferos. *Acta Sci Vet*, v.37, p.215-224, 2009.
- Lima-Verde IB, Rossetto R, Figueiredo JR.** Influência dos hormônios esteroides na foliculogênese. *Rev Bras Reprod Anim*, v.35, p.472-482, 2011.
- Magalhães DM, Sales ET, Padilha RT, Silva TFP, Tonioli R, Figueiredo JR.** Hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I): importantes reguladores das foliculogêneses in vivo e in vitro. *Rev Bras Reprod Anim*, v.36, p.32-38, 2012.
- Mandl AM, Zuckerman S.** The relation of age to numbers of oocytes. *J Endocrinol*, v.7, p.190-193, 1951.
- Martins FS, Silva JRV, Rodrigues APR, Figueiredo JR.** Fatores reguladores da foliculogênese em mamíferos. *Rev Bras Reprod Anim*, v.32, p.36-49, 2008.
- McNatty KP, Fidler AE, Juengel JL, Quirke LD, Smith PR, Heath DA, Lundy T, O'Connell A, Tisdall DJ.** Growth and paracrine factors regulating follicular formation and cellular function. *Mol Cell Endocrinol*, v.163, p.11-20, 2000.
- McNatty KP, Heath DA, Lundy T, Fidler AE, Quirke LD, O'Connell A, Smith PR, Groome N, Tisdall DJ.** Control of early ovarian follicular development. *J Reprod Fertil Suppl*, n.54, p.3-16, 1999.
- Nilsson E, Parrot JA, Skinner MK.** Basic fibroblast growth factor induces primordial follicle development and initiates folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, v.175, p.123-130, 2001.
- Nilsson E, Skinner MK.** Cellular interactions that control primordial follicle development and folliculogenesis. *J Soc Gynecol Invest*, v.8, S17-20, 2001.
- Oktem O, Oktay K.** The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci*, v.1127, p.1-9, 2008.
- Oliveira MEF, Ferreira RM, Mingoti GZ.** Controle do crescimento e da seleção folicular por fatores locais e sistêmicos na espécie bovina. *Rev Bras Reprod Anim*, v.35, p.418-432, 2011.
- Otsuka F, Shimasaki S.** A negative feedback system between oocyte bone morphogenetic protein-15 and granulosa cell kit ligand: its role in regulating granulosa cell mitosis. *Proc Natl Acad Sci*, v.89, p.8060-8065, 2002.
- Otsuka F, Yao Z, Lee T, Yamamoto S, Erickson GF, Shimasaki S.** Bone morphogenetic protein-15:

- identification of target cells and biological functions. *J Biol Chem*, v.275, p.39523-39528, 2000.
- Parrot JA, Skinner MK.** Kit ligand actions on ovarian stromal cells: effects on theca cell recruitment and steroid production. *Mol Reprod Dev*, v.55, p.55-64, 2000.
- Pinto MGL, Castilho ACS, Amorim RL, Price CA, Buratini Jr J.** Expressão dos fatores de crescimento fibroblástico 7 e 10 (FGF-7 e FGF-10) em folículos pré-antrais bovinos. *Acta Sci Vet*, v.34, suppl., p.362, 2006. Resumo.
- Rüsse I.** Oogenesis in cattle and sheep. *Bibl Anat*, v.24, p.77-92, 1983.
- Saraiva MVA, Matos MHT, Faustino LR, Celestino JJH, Silva JRV, Figueiredo JR.** Hormônios hipofisários e seu papel na foliculogênese. *Rev Bras Reprod Anim*, v.34, p.206-221, 2010.
- Senbon S, Hirao Y, Miyano T.** Interactions between the oocyte and surrounding somatic cells in follicular development: lessons from in vitro culture. *J Reprod Dev*, v.49, p.259-269, 2003.
- Shimasaki S, Moore RK, Erickson GF, Otsuka F.** The role of bone morphogenetic proteins in ovarian function. *Reproduction*, v.61, p.323-337, 2003.
- Silva JRV, Ferreira MAL, Costa SHF, Figueiredo JR.** Características morfológicas e controle do crescimento folicular durante a foliculogênese em ruminantes domésticos. *Ciênc Anim*, v.12, p.105-117, 2002.
- Smitz JE, Cortvrindt RG.** The earliest stages of folliculogenesis in vitro. *Reproduction*, v.123, p.185-202, 2002.
- Soyal SM, Amleh A, Dean J.** FGF-3, a germ cell-specific transcription factor required for ovarian follicle formation. *Development*, v.127, p.4645-4654, 2000.
- Van Wezel IL, Rodgers RJ.** Morphological characterization of bovine primordial follicles and their environment in vivo. *Biol Reprod*, v.55, p.1003-1011, 1996.
- Van Wezel IL, Umapathysivam K, Tilley WD, Rodgers RJ.** Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor in bovine ovarian follicles. *Mol Cell Endocrinol*, v.115, p.133-140, 1995.
- Wandji SA, Eppig JJ, Fortune JE.** FSH and growth factors affect the growth and endocrine function in vitro of granulosa cells of bovine preantral follicles. *Theriogenology*, v.45, p.817-842, 1996a.
- Wandji SA, Srsen V, Nathanielsz PW, Eppig JJ, Fortune JE.** Initiation of growth of baboon primordial follicles in vitro. *Hum Reprod*, v.12, p.1993-2001, 1997.
- Wandji SA, Srsen V, Voss AK, Eppig JJ, Fortune JE.** Initiation in vitro of growth of bovine primordial follicles. *Biol Reprod*, v.55, p.942-948, 1996b.
- Webb R, Nicholas B, Gong JG, Campbell BK, Gutierrez CG, Garverick HA, Armstrong DG.** Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reproduction Suppl*, n.61, p.71-90, 2003.
- 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.
- Yang X, Kubota C, Suzuki H, Taneja M, Bols PEJ, Presicce GA.** Control of oocyte maturation in cows: biological factors. *Theriogenology*, v.49, p.471-482, 1998.
- Yoshida H, Takakura N, Kataoka H, Kunisada T, Okamura H, Nishikawa SI.** 1997. Stepwise requirement of c-kit tyrosine kinase in mouse ovarian follicle development. *Dev Biol*, v.184, p.122-137, 1997.