

**Título:****Aspectos fisiológicos do LH na foliculogênese****Physiologic aspects of LH in folliculogenesis**

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Júlio César Rosa e Silva

Mariana Kefalás Oliveira Gomes

Rosana Maria dos Reis

Rui Alberto Ferriani

Marcos Felipe Silva de Sá

**Instituição:**

Serviço de Reprodução Humana

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

da Universidade de São Paulo

**Correspondência:**

Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Av. Bandeirantes, 3900 - 8º andar - Campus da USP

CEP 14049-900 Ribeirão Preto – SP - Brasil

Telefone: 0xx16 602-2817 Fax: 0xx16 6339633

E-mail: [mfsdsa@fmrp.usp.br](mailto:mfsdsa@fmrp.usp.br)

Não há conflito de interesses.

**Resumo:**

A unidade funcional ovariana é o folículo, o qual tem como principais objetivos a reprodução, através da ovulação, e a esteroidogênese. Embora já esteja bem estabelecido que o desenvolvimento folicular seja regulado pelas gonadotrofinas hipofisárias, parece que há também um controle parácrino mediado por comunicações entre o ovário e as células somáticas foliculares, e um controle autócrino do ovário para a sua própria regulação. O LH promove secreção de andrógenos pelas células da teca e participa em diferentes processos diretamente relacionados com a ovulação, a dominância folicular e a completa maturação dependem da transferência folicular de dependência do FSH para o LH, uma vez que os níveis de FSH caem no final da fase folicular e levam a atresia dos folículos não dominantes. Entre os efeitos do LH na ovulação estão a reativação da meiose oocitária, a luteinização das células da granulosa, a expansão do *cumulus* e a síntese de prostaglandinas, este último com um importante papel na extrusão oocitária. Depois da ovulação o folículo originará o corpo lúteo, também por ação do LH, objetivando secretar progesterona para preparação endometrial e eventualmente para a manutenção da gestação inicial. Este artigo tem o objetivo de revisar, descrever e analisar o papel do LH na foliculogênese espontânea.

**Palavras-chave:** Foliculogênese; LH; Ovário.

**Abstract:**

The ovarian functional unit is the follicle, which has as its main objective reproduction, by ovulating, and steroidogenesis. Although the follicular development is known to be regulated by hypophysarian gonadotrophins, it seems that there is also a paracrine control mediated by communications between the ovary and the follicular somatic cells and an autocrine control for ovarian self regulation. LH promotes androgen secretion by theca cells and participates in different processes directly related to ovulation itself, follicular dominance and complete maturation depends on the follicle transfer of FSH dependency to the LH dependency, once the FSH levels falls along the end of the follicular phase leading to atresia of the non dominant follicles. Among the LH effects on ovulation there is the reactivation of oocyte meiosis, granulosa cells luteinization, *cumulus* expansion and prostaglandin synthesis, this last one plays an important role in oocyte extrusion; after ovulating the follicle will originate to the *corpus luteum*, also by LH action, aiming to secrete progesterone for endometrial preparation and eventually for a temporary maintenance of pregnancy ongoing. This manuscript has the objective to review, describe and analyze the role of LH on spontaneous folliculogenesis.

**Keywords:** Folliculogenesis; LH; Ovary.

**Introdução:**

A unidade funcional ovariana é o folículo, que tem como principais objetivos a reprodução, através da ovulação, e a esteroidogênese. O desenvolvimento folicular, ainda que sabidamente controlado pelas gonadotrofinas hipofisárias, parece depender também de um controle parácrino mediado por comunicações entre o ovário e as células somáticas foliculares e um controle autócrino de auto-regulação ovariana (Eppig, 2001).

Inúmeras investigações vêm sendo desenvolvidas na busca por novas informações relacionadas a estas substâncias, seus mecanismos de controle e aos vários genes implicados em sua regulação, contudo ainda há muito por ser descoberto.

A aplicabilidade destas descobertas trará sem dúvida muitas contribuições no campo da medicina reprodutiva. Este artigo tem por objetivo descrever e analisar o papel do LH na foliculogênese, desde suas ações básicas relacionadas à ovulação, já amplamente conhecida, até sua influência nos mecanismos parácrino e autócrino de regulação entre o oócito e as células somáticas foliculares envolvidas no desenvolvimento folicular espontâneo. Para isto, alguns conceitos básicos relacionados ao desenvolvimento ovariano, a esteroidogênese e a foliculogênese serão revisados.

**O ovário:**

As gônadas na espécie humana começam sua formação aproximadamente na 5<sup>a</sup> semana de gestação, quando são formadas as cristas gonadais. Entre a quarta e a sexta semanas de gestação, ocorre a migração das células germinativas até as cristas gonadais, quando então o estado de indiferenciação gonadal termina e as oogônias, células precursoras dos oócitos, já podem ser identificadas (Speroff et al., 2000a). Simultaneamente a esta migração as células germinativas começam sua proliferação por

mitose (entre a 6<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas), até as 18-20 semanas de gestação, quando se pode contar um número de 6 a 8 milhões de oogônias (diplóides)(Baker, 1963). Próximo das 11-12 semanas de gestação, as oogônias começam sua diferenciação em oócitos através do processo de meiose, quando então passam a ser haplóides, permanecendo estacionados na etapa de diplóteno da prófase da primeira divisão meiótica, por ação de substâncias inibidoras produzidas pelas próprias células da granulosa (Speroff et al., 2000a). Este processo de diferenciação perdura até o nascimento, com perda de parte da população de oócitos que não estejam rodeados de células da granulosa; por isso, ao nascimento, os ovários contém aproximadamente 2 milhões de oócitos (Baker, 1963).

Entre as 18 e 20 semanas de gestação, ocorre a formação de canais vasculares em regiões mais profundas da medula ovariana que perfuram o córtex; estes lagos venosos trazem consigo células perivasculares que rodeiam, em camada única, os oócitos que completaram a primeira etapa da meiose formando o folículo primordial (Ammini et al., 1994) (Figura 1). A camada granulosa se separa das células do estroma ovariano por uma membrana chamada lâmina basal, ao longo do desenvolvimento folicular as células do estroma localizadas ao redor desta membrana se diferenciam em camadas concêntricas, formando-se assim a teca interna e a teca externa.

Ao nascimento, o ovário contém cerca de 1 a 2 milhões de folículos, em geral, primordiais, ainda que eventualmente se possa encontrar folículos em diferentes estados de maturação e, ao que se sabe, esta é toda a população de folículos que uma mulher terá ao longo de sua vida reprodutiva. Contudo, Johnson et al, em uma publicação recente, tentaram modificar os conceitos atuais descrevendo a presença de proliferação de células

germinativas que mantêm produção de oócitos e folículos em ovários de mamíferos (ratas) após o nascimento (Johnson et al., 2004).

Apesar de não haver estímulo por parte das gonadotrofinas sobre o ovário, durante a infância ocorre um decréscimo no número de folículos, em sua maioria por apoptose, que é o processo de morte celular programada, de maneira que ao começo da puberdade só existem cerca de 300.000 a 500.000 deles no ovário (Baker, 1963). Nesta fase, o ovário contém folículos em diferentes estados de desenvolvimento e produz mínimas quantidades de estrógenos que são suficientes para manter a hipófise inibida. A promoção da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário no início da puberdade é controversa. A princípio, há uma imaturidade deste eixo e a secreção do GnRH tem pulsatilidade irregular, assim como as gonadotrofinas, por isso não existe uma capacidade de promover um desenvolvimento folicular completo e conseqüentemente os ciclos são anovulatórios. Conforme ocorre a maturação do eixo, os ciclos assumem um padrão ovulatório, com completa sincronia entre o GnRH, o FSH e o LH. Hoje já se sabe que não há somente uma interação entre as gonadotrofinas e as células somáticas foliculares, mas também um intercâmbio de substâncias entre estas células e os oócitos (Eppig, 2001).

#### **Esteroidogênese e padrões de secreção dos hormônios sexuais:**

A descrição da teoria das duas células permitiu um avanço no entendimento da esteroidogênese e dos mecanismos de regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Segundo esta teoria, a produção dos esteróides sexuais pelo ovário na mulher ocorreria com a participação das duas populações de células funcionantes distintas presentes no córtex ovariano: a teca e a granulosa.

A seqüência da esteroidogênese a partir do colesterol é progéstágenos como precursores dos andrógenos, que se converterão em estrógenos. A granulosa é a responsável pela produção de estrógenos e a teca pela de andrógenos. Caracteristicamente a granulosa não contém vasos, assim toda sua produção de esteróides é limitada aos precursores que recebe, ou seja, recebendo somente andrógenos da teca não pode produzir nada mais que estrógenos. Esta conversão de andrógenos, principalmente androstenediona e testosterona, em estrógenos (basicamente estradiol), é realizada por ação de uma enzima chamada aromatase, estimulada pelo FSH. A teca tem uma vascularização que aumenta juntamente com o desenvolvimento folicular, o que permite receber substâncias da circulação sanguínea, incluso precursores da esteroidogênese, como o colesterol.

O controle da produção hormonal pelo folículo é feito por mecanismos de interação entre o ovário (folículo e oócito) e a hipófise chamados de alça curta e alça longa, onde os andrógenos e os estrógenos de origem ovariana exercem uma retro-alimentação negativa ou positiva sobre o padrão de produção e secreção de gonadotrofinas de acordo com as doses e o tempo. Altos níveis de estrógenos, normalmente, acarretam uma redução na secreção de FSH e LH na circulação, porém promovem um aumento na produção destes hormônios pela hipófise permitindo o acúmulo de altas concentrações destes hormônios localmente (hipófise). Ao contrário, a progesterona tem um efeito positivo sobre a liberação das gonadotrofinas. Nesta fase pré-ovulatória, há um pequeno incremento nos níveis de progesterona de origem folicular que é responsável pela liberação do pico de LH, o qual ocorre mais ou menos 36 horas antes da ovulação. Essa discreta elevação nos níveis de progesterona é responsável por uma

série de alterações foliculares e oocitárias sem as quais a ovulação não seria possível (Figura 2).

O FSH tem papel estimulatório somente sobre as células granulosas e entre suas ações está a promoção da expressão de receptores do LH na superfície destas células. O FSH também estimula a proliferação de células da granulosa e ativa a enzima aromatase para conversão dos andrógenos oriundos da teca em estradiol. Já o LH tem receptores nas duas camadas celulares, a teca e a granulosa, com funções distintas em cada uma delas. Com respeito à esteroidogênese, o LH promove a produção de andrógenos pela teca, a partir do colesterol captado da circulação local. Outras funções do LH estão diretamente relacionadas à ovulação.

As gonadotrofinas podem ter uma ação direta sobre o ovário, mas alguns mediadores têm sido descritos entre eles a família de fatores de crescimento semelhantes à insulina e suas proteínas ligadoras (*insulin-like growth factor* - IGF e *insulin-like growth factor binding protein* - IGFBP). Os IGFs circulam ligados às IGFBPs que podem inibir ou estimular a ação dos IGFs na célula alvo dependendo de cada situação, por exemplo, uma vez ligadas às IGFBP-2 tem um efeito de estimulação do crescimento folicular e se ligadas às IGFBP-4 ocorre uma inibição do mesmo (Mazerbourg et al., 2003). Dos IGFs conhecemos as de classe I e II, as primeiras têm capacidade de se ligarem aos receptores da insulina e exercem um efeito mitogênico, ao passo que as de classe II possuem mais um efeito sobre o *turnover* dos lisossomos celulares e a motilidade das células. Em relação a suas ações na função reprodutiva já se sabe que as IGF-I estimulam a proliferação e diferenciação das células da granulosa, estimulam a esteroidogênese pelas células da teca (produção de andrógenos) em uma ação sinérgica a



do LH, interferem na resposta do ovário à ação do FSH e participam na passagem do folículo independente das gonadotrofinas para um estado de dependência das mesmas (Mazerbourg et al., 2003) (Figura 3). Ao que parece os IGFs têm grande importância no crescimento de folículos pré-antrais pequenos e no recrutamento de folículos primordiais, talvez este seja o mecanismo pelo qual os IGFs participem da gênese da síndrome dos ovários policísticos.

Segundo Mazerbourg et al, em um folículo que segue seu crescimento para dominância há uma diminuição das IGFBPs por aumento de sua degradação dependente do FSH, com conseqüente incremento na bioatividade dos IGFs, ao passo que folículos não dominantes que entram em processo de atresia apresentam uma maior expressão das IGFBPs e baixa bioatividade dos IGFs (Mazerbourg et al., 2003) (Figura 3).

#### **A foliculogênese e a fertilidade feminina:**

A reativação do folículo no período reprodutivo promove a maturação das células pré-granulosas, que se tornam cubóides, para formação do denominado folículo primário, neste momento, ainda com uma só camada de células ao redor do oócito. A continuação do desenvolvimento folicular culmina com um aumento no número de camadas de células da granulosa, é o folículo secundário ou pré-antral, estas mudanças podem demorar até 150 dias (Gougeon, 2004) (Figura 1). Até este estado do desenvolvimento folicular não existe uma dependência das gonadotrofinas, embora estas células da granulosa tenham receptores para o FSH e em presença deste hormônio apresentem algum crescimento, talvez para servir como fonte contínua de folículos imaturos para o recrutamento (Zelevnik, 2004). Ainda não se sabe quais são os fatores que estimulam este desenvolvimento inicial, algumas substâncias são capazes de promover o crescimento dos

folículos pré-antrais “*in vitro*”, como as ativinas (Miro & Hillier, 1996) e outros fatores de crescimento como o TGF $\beta$ , as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e o fator-9 de diferenciação (GDF-9) (Touraine et al., 1999). O que parece é que existe um gene responsável pela expressão do kit Ligand (kit-L), uma substância produzida pelas células da granulosa que estimulam o crescimento e/ou o desenvolvimento folicular (Raynaud et al., 2000), mas somente até um tamanho determinado, a partir do qual o oócito começaria a produzir o fator de crescimento e diferenciação 9 (GDF-9), que pararia o crescimento folicular pela inibição deste kit-L (Eppig, 2001) (Figuras 1 e 3).

A idéia de que o desenvolvimento do folículo dominante é dependente do FSH surgiu faz 60 anos e foi um marco para a compreensão da fisiologia ovariana. Como descrito acima, a primeira fase do desenvolvimento folicular ocorre independente da presença das gonadotrofinas, só depois da formação do folículo pré-antral é que o FSH se torna importante. O desencadeante da dependência folicular às gonadotrofinas não é conhecido, mas parece se completar juntamente com o início da formação do antro. As únicas células que possuem receptores para o FSH são as da granulosa (Simoni et al., 1997), que aumentam em número promovendo um incremento de camadas ao redor do oócito; diante da presença de 5 ou 6 camadas destas células, a teca interna se torna mais pronunciada promovendo a formação do antro, uma separação entre as camadas de células da granulosa, que passam a ter características e funções diferentes. As camadas celulares da granulosa que ficam ao redor do oócito formam o “*cumulus ooforum*” e as células que seguem na parede dos folículos, são as murais (Figuras 1 e 3).

As células do *cumulus* têm uma capacidade de proliferação mais rápida que as murais (Hirshfield, 1986), talvez por ação de substâncias parácrinas liberadas pelo oócito;

outra característica destas células é que não possuem receptores para LH. Diferentemente das células do *cumulus* as células murais apresentam um número progressivamente maior de receptores para o LH ao longo do desenvolvimento folicular, a expressão destes receptores e a produção de fluido folicular para preencher o antro ocorrem em resposta à ação do FSH. A lâmina basal que envolve as camadas das células murais estimula a expressão do gene *Lhcgr*, que codifica os receptores para o LH (Eppig et al., 1997), mas experimentos *in vitro* demonstraram que a presença do oócito inibe a expressão deste gene e que a ausência do mesmo pode permitir o desenvolvimento da expressão deste gene nas células do *cumulus*, indicando que provavelmente o oócito esteja envolvido na diferenciação dos tipos de células da granulosa de acordo com a função que exercerão (Eppig et al., 1997) e este processo parece ser mediado pelo GDF-9 (Joyce et al., 2000). Também como uma ação seletiva do GDF-9 de origem oocitária está uma provável inibição da expressão de receptores de LH, em um efeito antagônico ao do FSH (Vitt et al., 2000) (Figura 3).

O FSH parece ter um papel na indução da expressão do gene *Lhcgr* em células murais (Figura 3). Conforme ocorre o crescimento e o desenvolvimento dos folículos, os receptores de LH vão sendo expressos na superfície das células murais de folículos com capacidade para dominância e ao que parece a seleção do folículo dominante está relacionado ao momento em que ocorre a expressão destes receptores na superfície das células da granulosa (Webb et al., 2003), enquanto isso o oócito segue seu processo de meiose, reativado quando da formação do antro, até o estado de metáfase I, aonde permanecerá até a ovulação.

A dominância e o término da maturação folicular só é possível devido à transferência da dependência do FSH para o LH, uma vez que os níveis de FSH séricos decrescem ao longo do ciclo. Talvez isto explique o achado de alguns investigadores de que a associação do LH em ciclos de hiperestimulação ovariana para procedimentos de reprodução assistida produz melhores respostas, com número total de folículos semelhante às induções com FSH isolado, mas com maior número de folículos maduros (Filicori et al., 2003a). Os folículos não selecionados para dominância não expressam receptores para o LH nas células da granulosa, por isso os baixos níveis de FSH não são suficientes para seu completo desenvolvimento e estes acabam sofrendo atresia (Zelevnik, 2001).

De cada 1000 folículos recrutados em um ciclo somente um chegará à dominância, todos os demais sofrerão atresia (Speroff et al., 2000a). Os mecanismos pelos quais os folículos sofrem atresia variam de acordo com seu estado de maturação (Irving-Rodgers et al., 2001). Quando os folículos não dominantes começam seu processo de atresia, as células da teca voltam a sua situação original de componente do tecido estromal, mas mantêm seus receptores e sua capacidade de responder ao LH, participando na secreção de andrógenos na segunda metade do ciclo (Speroff et al., 2000b). É possível que esta produção de andrógenos locais tenha um papel na ativação do processo de atresia de outros folículos e também na estimulação da libido.

### **A ovulação:**

O processo de ovulação é complexo e implica na participação de inúmeras substâncias. As células do *cumulus*, em resposta à presença do FSH, secretam ácido hialurônico (uma glicosaminoglicana), que através de proteínas de ligação se unem a

estas células (Chen et al., 1996) e se hidratam, expandem e promovem um alargamento dos espaços intercelulares, a chamada expansão do *cumulus*; as células ficam embebidas em uma matriz mucóide. Este processo é fundamental para a ocorrência da ovulação e somente os oócitos maduros podem produzir ácido hialurônico em resposta ao FSH, pois somente neste estado passam a secretar o fator permissivo da expansão do *cumulus* (*cumulus expansion-enabling factor* - CEEF) (Vanderhyden et al., 1990), especula-se se este fator não seria o GDF-9 (Eppig, 2001) (Figura 3). Soma-se a isto um incremento na produção do fluido folicular que comprime as camadas das células da granulosa murais avasculares contra a membrana basal que as separa da teca interna luteinizada vascular e rechaça as células do *cumulus* ao redor do oócito. Neste processo os vasos da teca acabam por atingir a camada granulosa, permitindo que todos os precursores da cascata da esteroidogênese cheguem até estas células, a partir deste momento a granulosa começa a produzir também pequenas concentrações de progesterona, este incremento leve, mas significativo, nos níveis de progesterona circulantes será o desencadeante do pico de LH que culminará com a ovulação (Figura 1). Também em resposta a ação local da progesterona há um aumento na capacidade de distensão da parede do folículo, com finalidade de suportar o aumento do volume de fluido folicular sem produzir aumento da pressão intra-folicular (Speroff et al., 2000b).

O pico de LH desencadeia alguns processos como a continuação da meiose do oócito, a luteinização das células da granulosa, a expansão do *cumulus* e a síntese de prostaglandinas, estas últimas terão papel fundamental na extrusão do oócito. Tem sido descrito que o oócito produz uma substância que impede a luteinização precoce durante todo seu desenvolvimento, inclusive no período pré-ovulatório, mas quando o folículo

atinge a maturação as células da granulosa passam a ser refratárias a esta substância e então entram em processo de luteinização (Eppig, 2001).

Algumas das ações do LH no desencadeamento da ovulação parecem ser mediadas pelo GDF-9, que em altas concentrações trabalha em favor da ovulação como a expansão do *cumulus* através da produção de hialuron sintetase 2 (Has2) (Elvin et al., 1999), aumento da expressão dos genes responsáveis pela síntese das prostaglandinas (COX2) (Elvin et al., 1999) e também aumento da expressão de receptores para estas prostaglandinas nas células da granulosa do folículo dominante (Figura 3).

O LH, o FSH e a progesterona induzem a atividade de algumas enzimas proteolíticas degenerativas do colágeno que estão envolvidas em facilitar a ruptura folicular. Também as células da granulosa e da teca, somente de folículos pré-ovulatórios, em resposta à ação das gonadotrofinas começam a produzir ativadores do plasminogênio, que vão ativar o plasminogênio presente no fluido folicular para produzir plasmina, esta por sua vez gera collagenase ativa que induz a ruptura folicular (Speroff et al., 2000b). As prostaglandinas, que se encontram aumentadas no estado pré-ovulatório do folículo, alcançam seu pico no momento da ovulação, e tem participação na produção das enzimas proteolíticas e na estimulação da contração da musculatura lisa presente no ovário ao redor dos folículos, processo este que contribui para a expulsão do oócito depois da ruptura folicular (Speroff et al., 2000b).

### **O Corpo Lúteo:**

Depois da ovulação os níveis de estrógeno caem provavelmente em consequência às altíssimas concentrações de LH, que nestas condições suprimem a conversão dos andrógenos em estradiol (Speroff et al., 2000b). À queda dos estrógenos somam-se os

baixos níveis de progesterona do meio do ciclo, o que provoca uma inibição da proliferação das células da granulosa mural remanescentes, que se luteinizam por ação do LH. A luteinização consiste em uma hipertrofia destas células e na deposição de uma substância amarela, a luteína, no interior das mesmas. A angiogênese faz parte deste processo em resposta à liberação de VEGF estimulada pelo LH (Anasti et al., 1998), o maior fluxo vascular do corpo lúteo coincide com os maiores níveis de estradiol e progesterona na segunda metade do ciclo, uma vez que o aporte de sangue às células luteinizadas permitem a chegada de colesterol para a cascata da esteroidogênese. A capacidade de produção hormonal do corpo lúteo parece estar relacionada com a expressão de receptores para o LH desenvolvida ao longo da fase folicular, conseqüente à ação do FSH, por isso uma fase folicular ruim produz uma fase lútea ruim.

A presença do LH é imprescindível para a manutenção do corpo lúteo, ainda que seus níveis estejam mais baixos depois do pico pré-ovulatório. A causa exata pela qual ocorre uma queda nos níveis deste hormônio ainda é motivo de muitas investigações, mas se especula se poderia ser secundário à retro-alimentação negativa dos níveis de progesterona que começam a subir, à depleção dos estoques de gonadotrofinas da hipófise depois de uma liberação maciça pré-ovulatória ou às mudanças nos padrões de pulsatilidade do GnRH. Também tem sido descrito a existência de um fator inibidor do pico de gonadotrofinas (*gonadotropin surge-inhibiting factor* - GnSIF) com origem ovariana (De Koning, 1995), mas na verdade esta substância parece ter função de inibir a luteinização precoce, pois é controlado pelo FSH e tem seu pico no meio da fase folicular (Figura 2).

O objetivo do corpo lúteo é o desenvolvimento endometrial para uma possível implantação embrionária, assim que seu principal produto é a progesterona, ainda que quantidades significativas de estradiol sejam secretadas. Em caso de gestação, a implantação deve ocorrer próximo ao quinto ou sexto dia depois da fecundação, ou seja, mais ou menos próximo ao 22º dia do ciclo. A secreção do LH para manutenção do corpo lúteo perdura por cerca de 2 semanas, depois das quais há regressão do mesmo, com queda dos níveis de progesterona, conseqüente instabilidade endometrial e sangramento menstrual. Mas, se há uma gestação em curso, o tecido trofoblástico passa a produzir hCG, em quantidades proporcionais a sua massa, que tem uma estrutura molecular semelhante a do LH e uma capacidade de manter o corpo lúteo por mais tempo. Na verdade, o hCG é responsável pela transformação do corpo lúteo da fase lútea em corpo lúteo da gestação, com finalidade de produzir progesterona até próximo à 12ª semana de gestação, quando a placenta deverá estar pronta para assumir sua própria manutenção.

Durante a fase lútea, o desenvolvimento de folículos menores para o próximo ciclo fica bloqueado, provavelmente pela presença do corpo lúteo que através da secreção de estradiol e progesterona promove inibição das gonadotrofinas hipofisárias, principalmente o FSH (Zelevnik, 2004). Caso não haja gestação o corpo lúteo regride, permitindo um aumento na secreção do FSH que começa uma nova estimulação sobre o *pool* de folículos recrutáveis para o próximo ciclo.

**Bibliografia:**

- Ammini AC, Pandey J, Vijayaraghavan M, Sabherwal U. Human female phenotypic development: role of fetal ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 604-8.



- Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM et al. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles. *Hum Reprod* 1998; 13: 1144-7.
- Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963; 158: 417-33.
- Chen L, Zhang H, Powers RW et al. Covalent linkage between proteins of the inter- $\alpha$  inhibitor family and hyaluronic acid is mediated by a factor produced by granulosa cell. *J Biol Chem* 1996; 271: 19409-14.
- de Koning J. Gonadotrophin surge-inhibiting / attenuating factor governs luteinizing hormone secretion during the ovarian cycle: physiology and pathology. *Hum Reprod* 1995; 10: 2854-61.
- Elvin JA, Clark AT, Wang P et al. Paracrine actions of growth differentiation factor-9 in the mammalian ovary. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 1035-48.
- Eppig JJ, Wigglesworth K, Pendola F, Hirao Y. Murine oocytes suppress expression of luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acid by granulosa cells. *Biol Reprod* 1997; 56: 976-84.
- Eppig JJ. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction* 2001; 122: 829-38.
- Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2003; 80: 390-7.

- Gougeon A. Dynamics of human follicular growth: morphologic, dynamic and functional aspects. In: Leung PKC, Addashi EY. *The Ovary*. 2<sup>nd</sup> ed., San Diego, USA: Elsevier Academic Press; 2004. p. 25-43.
- Hirshfield AN. Patterns of (3H) thymidine incorporation differ in immature rats and mature, cycling rats. *Biol Reprod* 1986; 34: 229-35.
- Irving-Rodgers HF, van Wezel IL, Mussard ML et al. Atresia revisited: two basic patterns of atresia of bovine antral follicles. *Reproduction* 2001; 122: 761-75.
- Johnson J, Canning J, Kaneko T et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004; 428: 145-50.
- Joyce IM, Clark AT, Pendola FL, Eppig JJ. Comparison of recombinant growth differentiation factor-9 and oocyte regulation of KIT ligand expression in mouse ovarian follicles. *Biol Reprod* 2000; 63: 1669-75.
- Mazerbourg S, Bondy CA, Zhou J, Monget P. The insulin-like growth factor system: a key determinant role in the growth and selection of ovarian follicles? A comparative species study. *Reprod Domest Anim* 2003; 38: 247-58.
- Miro F, Hillier SG. Modulation of granulosa cell deoxyribonucleic acid synthesis and differentiation by activin. *Endocrinology* 1996; 137: 464-8.
- Reynaud K, Cortvrindt R, Smitz J, Driancourt MA. Effects of Kit Ligand and anti-Kit antibody on growth of cultured mouse preantral follicles. *Mol Reprod Dev* 2000; 56: 483-94.
- Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997; 18: 739-73.

- Speroff L, Glass RH, Kase NG. El ovario, embriología y desarrollo. In:\_\_\_- Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. 1ª ed., Madrid, España: Waverly Hispánica S.A./S.L.; 2000a; p. 107-122.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Regulación del ciclo menstrual. In:\_\_\_- Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. 1ª ed., Madrid, España: Waverly Hispánica S.A./S.L.; 2000b. p. 202-46.
- Touraine P, Beau I, Gougeon A et al. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 1844-54.
- Vanderhyden BC, Caron PJ, Buccione R, Eppig JJ. Developmental pattern of the secretion of cumulus-expansion enabling factor by mouse oocyte and the role of oocyte in promoting granulosa cell differentiation. *Dev Biol* 1990; 140: 307-17.
- Vitt UA, Hayashi M, Klein C, Hsueh AJ. Growth differentiation factor-9 stimulates proliferation but suppresses the follicle-stimulating hormone-induced differentiation of cultured granulosa cells from small antral and preovulatory rat follicles. *Biol Reprod* 2000; 62: 370-7.
- Webb R, Nicholas B, Gong JG et al. Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reprod Suppl* 2003; 61: 71-90.
- Zeleznik AJ. The physiology of follicle selection. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 31-7.

## Figuras:

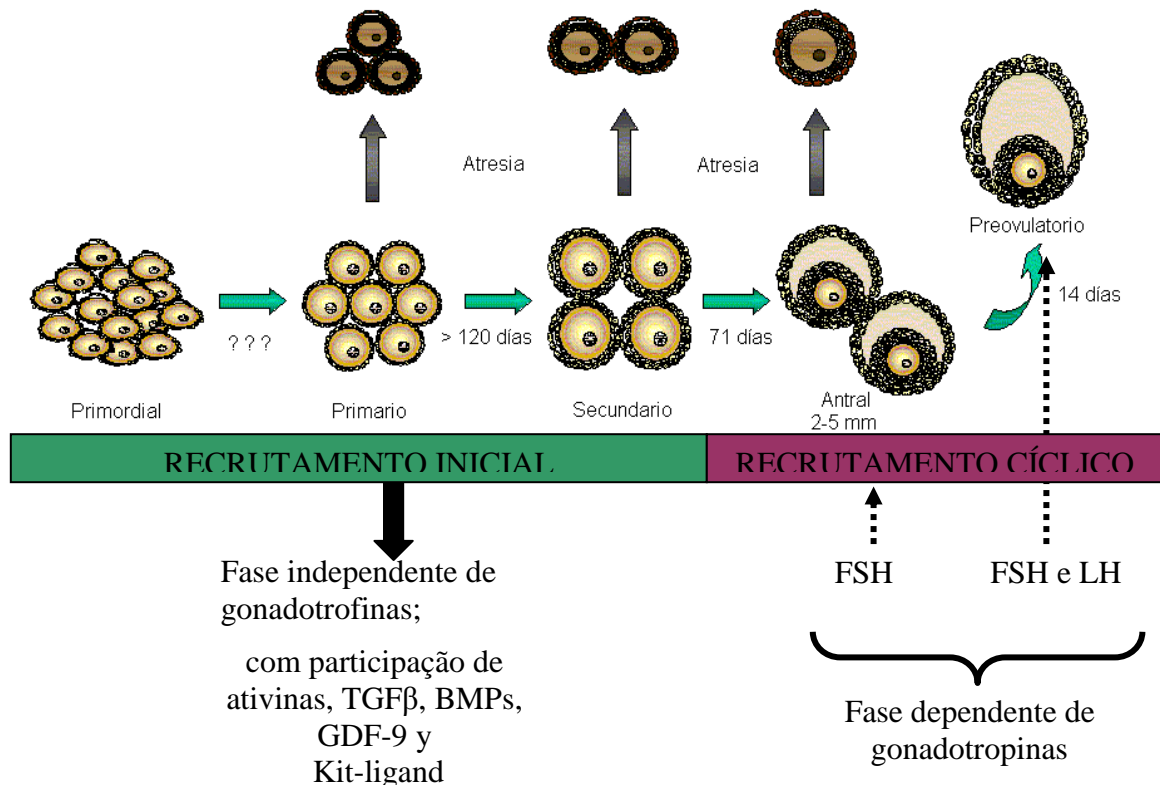


Figura 1. Desenvolvimento folicular, nas fases dependentes e independentes de gonadotrofinas. Ao longo de toda esta diferenciação parte da população folicular será perdida por atresia.

(TGF $\beta$  = transforming growth factor beta, BMPs = bone morphogenetic protein, GDF-9 = growth differentiation factor-9, FSH = follicle stimulating hormone e LH = luteinizing hormone)

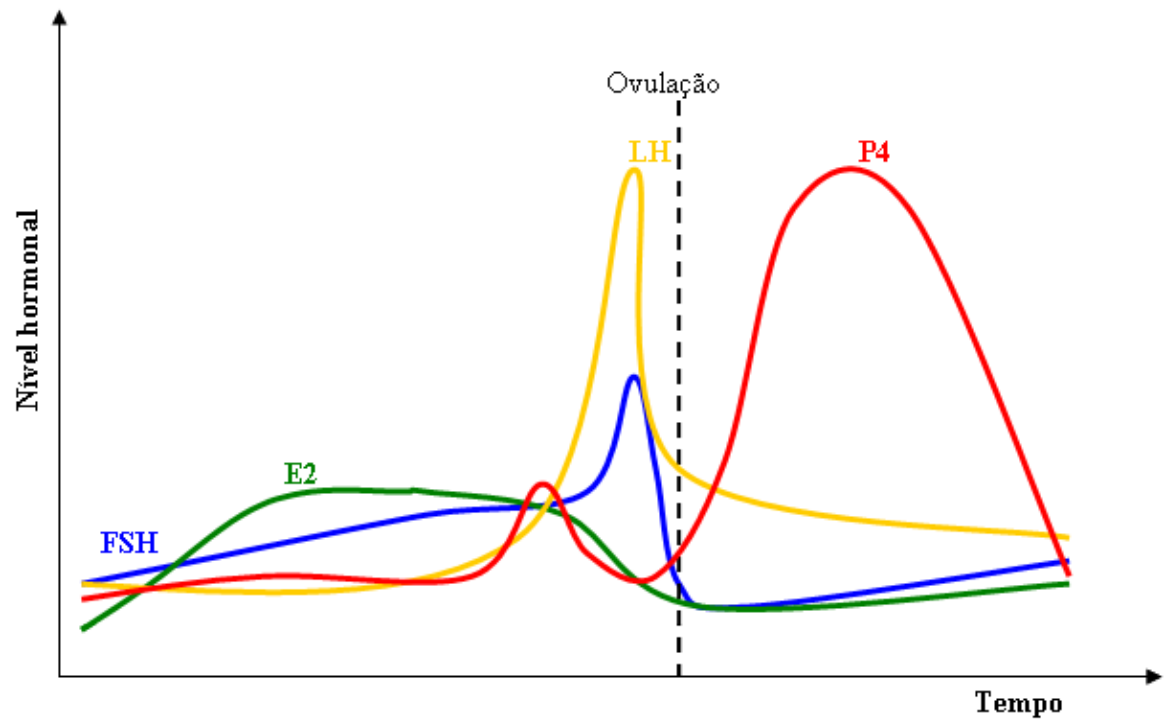


Figura 2. Curva dos níveis hormonais das gonadotrofinas e dos esteróides sexuais ovarianos durante o ciclo menstrual.

(FSH = follicle stimulating hormone, LH = luteinizing hormone, E2 = estradiol e P4 = Progesterona).

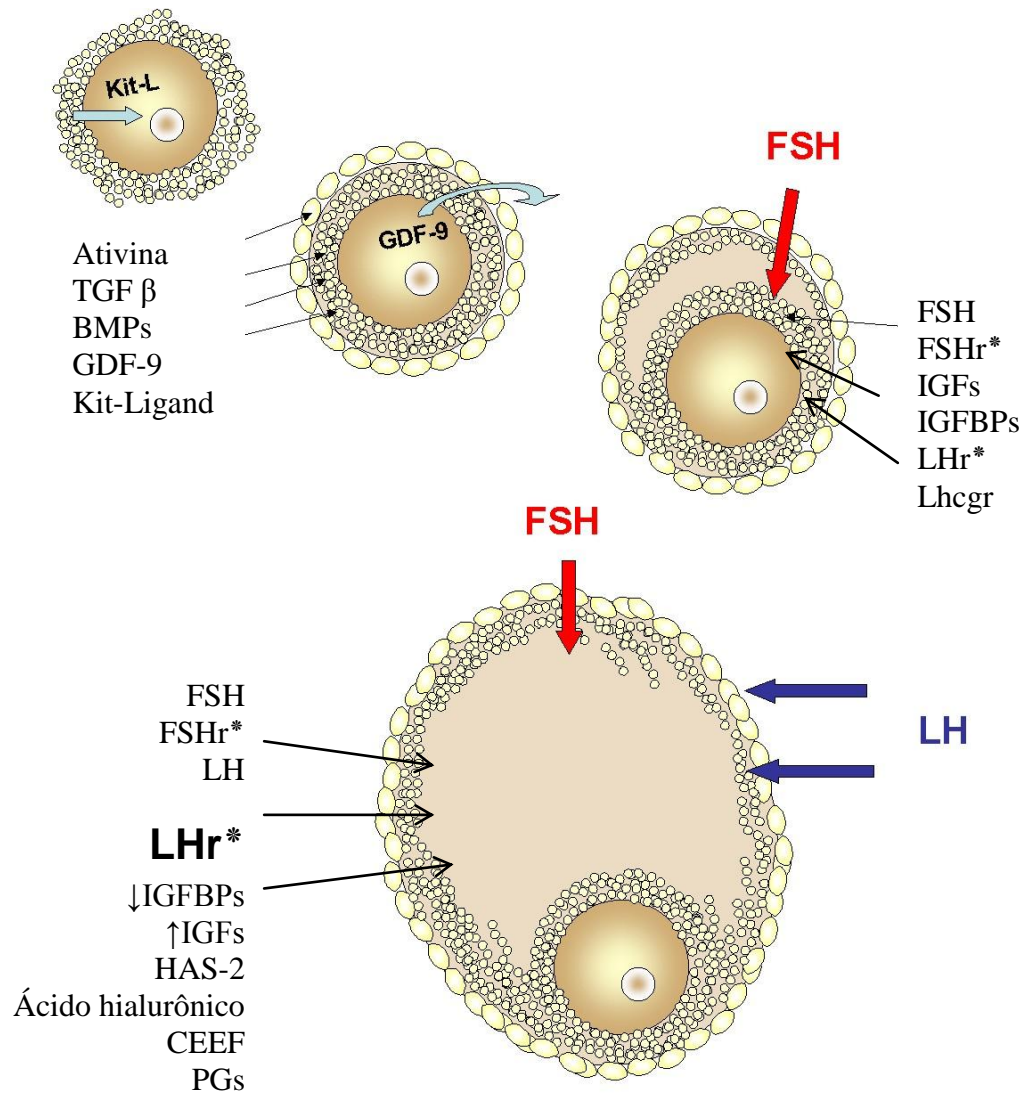


Figura 3. As gonadotrofinas são reconhecidas importantes para o desenvolvimento folicular, porém recentemente algumas substâncias com atividade parácrina e autócrina vêm sendo descritas como parte de um processo de intercomunicação entre o oócito e as células somáticas foliculares, fatores estes que influenciariam no desenvolvimento folicular.

(r\* = receptores, TGF $\beta$  = transforming growth factor beta, BMPs = bone morphogenetic protein, GDF-9 = growth differentiation factor-9, FSH =

follicle stimulating hormone y LH = luteinizing hormona, IGFbPs = insulin-like growth factor binding protein, IGFs = insulin-like growth factor, HAS-2 = hialuron sintetase-2, CEEF = cumulus expansion-enabling factor, PGs = prostaglandinas e Lhcgr = luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene).