

TEMA REPR.-4 : EL OVARIO .

INTRODUCCIÓN :

El ovario es la glándula central del proceso reproductivo, diseñado para conseguir la generación de un ovocito maduro fertilizable. Hoy no se considera como el último eslabón del eje HHO, sino que posee un papel activo en el inicio y mantenimiento del ciclo menstrual, con un papel permisivo tónico sobre el hipotálamo e hipófisis (“reloj pélvico”), marcando la pauta del ciclo reproductivo, en lo que tienen un papel determinante el conjunto de reguladores intraováricos.

Se trata de una estructura multicompartimental con estructuras funcionalmente especializadas, cuyo resultado es la secreción de esteroides sexuales y la producción de un ovocito maduro.

EMBRIOLOGÍA :

El sexo del embrión es determinado genéticamente en el momento de la **fecundación**, pero las gónadas adquieren caracteres morfológicos masculinos o femeninos en la séptima semana de desarrollo.

Así, hacia el final de la **tercera semana** de gestación pueden apreciarse células germinales (gonocitos) cerca del polo caudal del embrión. Desde allí inician un proceso migratorio por movimientos ameboides, mediante pseudópodos, siguiendo el mesenterio dorsal del intestino posterior hasta la cresta gonadal o genital. La emigración parece ser influida por un proceso quimiotáctico.

Entre las quinta y sexta semanas nos encontramos en el estadio de gónada indiferente, en el que histológicamente no es reconocible el sexo del embrión. La cresta gonadal aparece en la **quinta semana** como un pliegue del epitelio celómico que cubre el mesonefros (cresta urogenital es el conjunto del mesonefros del que también derivará el aparato urinario). En esta cresta gonadal o genital se produce la proliferación del epitelio celómico que forma prolongaciones hacia el interior del mesonefros (*cordones de Valentin Pflügger*), con condensación del mesénquima subyacente (*blastema gonádico*), incorporándose los gonocitos a estas estructuras tubulares. Las células germinales que llegan forman los cordones sexuales primitivos, que se anastomosan entre sí y con los tubos mesonéfricos adyacentes. Sólo las células germinales que alcanzan la cresta gonadal van a sobrevivir y sólo su presencia es capaz de permitir el desarrollo gonadal. Estas células son premeióticas, pierden sus pseudópodos y actividad de fosfatasa alcalina, dando lugar a las ovogonias, que aún poseen movimiento propio ondulatorio lento, pero ya no ameboides. La intensa actividad mitótica de las ovogonias junto al plegamiento del celoma y mesénquima producen el abombamiento de la gónada primitiva, en la que se diferencian ya una médula inactiva por donde llega la vascularización y un córtex.

La supervivencia de las células germinales en la mujer requiere de dos cromosomas X, si falta o se inactiva uno se producen las disgenesias gonadales (gónadas acintadas).

Hacia la **semana octava** se detecta ya la meiosis en las ovogonias, permitiéndonos ya conocer la identidad sexual, pues en el testículo este proceso no

tiene lugar hasta la pubertad. Hasta aquí se han producido por mitosis 600.000 ovogonias, pero si bien continúa la mitosis, desde aquí ya se inicia la meiosis y la atresia.

Hacia la **semana 12** una segunda invasión de cordones procedentes del epitelio superficial se disgrega en acúmulos celulares alrededor de una o más células germinales, constituyéndose como los precursores de las células de la granulosa. La meiosis iniciada entre las semanas 8 y 13 convierte las ovogonias en ovocitos primarios (se detienen en diplotene de la profase I), quedando protegidos de la atresia de la ovogonias y protegiéndose con una capa de células de la granulosa.

En la **semana 16** se observan ya los primeros folículos primordiales.

En la **semana 20** se alcanza el número máximo de células germinales de 667 millones, la 2/3 partes son ya ovocitos primarios, que han iniciado la meiosis, el resto siguen siendo ovogonias.

En el **5¼ mes** la tasa creciente de atresia de ovogonias alcanza su máximo. Ya no existirán ovogonias al nacimiento.

Desde el **6¼ mes** de la gestación se inicia la atresia folicular (≠ atresia de ovogonias), que va reduciendo la dotación de células germinales hasta acabar alrededor de los 50 años.

En el **7¼ mes** acaban las mitosis.

Al **final de la gestación** la frenética actividad de la atresia folicular hace que en a penas 20 semanas la dotación folicular se haya reducido ya a 162 millones y sólo 300.000 llegarán a la **pubertad**.

Los ovocitos primarios detiene su división hasta poco antes de la **ovulación**, tras el pico de LH, en que se completa la primera división, con expulsión del primer corpúsculo polar, convirtiéndose el ovocito primario en ovocito secundario. Parece ser que componentes de las células de la granulosa son los responsables del bloqueo de la meiosis hasta ese momento, pues ésta *in vitro* se reanuda espontáneamente en ovocitos desnudos de granulosa.

El ovocito se expulsa en la ovulación junto a su *cumulus oophorus*, que, en caso de **fecundación**, tras la penetración por el esperma, sufre la segunda división meiótica dando un óvulo haploide y el segundo corpúsculo polar como resultado.

MORFOLOGÍA DEL DESARROLLO FOLICULAR :

Los folículos constituyen la estructura funcional fundamental del ovario, siguiendo unos procesos de desarrollo hasta alcanzar el folículo maduro, que se romperá en la ovulación :

a) Folículos preantrales :

Folículo primordial : Formados prenatalmente, no existen más allá de los 6 meses de vida postnatal. Está constituido por el ovocito primario rodeado de una única capa de células de la granulosa aplanadas. Su evolución es independiente de la gonadotropinas.

Folículo primario : Aumenta el volumen del ovocito y las células epiteliales adquieren una morfología cúbica, produciendo MPS, que originan un halo translúcido alrededor del ovocito conocido como *zona pelúcida* , atravesada por procesos citoplasmáticos de las células de la granulosa (*gap junctions*) , que la mantienen en contacto íntimo con el ovocito.

Folículo secundario (120 µ): Proliferan las células de la granulosa

formando varias capas y uniéndose entre ellas mediante *gaps*. En las áreas en que se pierde la unión entre las células de la granulosa se forman unas lagunas conocidas como *cuerpos de Call-Exner*, que son previas a la formación del antro por su confluencia. Se diferencian e hipertrofian las células tecaales: las internas al final del estadio primario están separadas de la granulosa por una membrana basal impermeable (*membrana de Slavjansky*, de 500 ó 1000 Å) y las externas formadas por compresión del estroma circundante ante la expansión folicular.

La granulosa desarrolla receptores para FSH, estrógenos y andrógenos. Con la teca el folículo adquiere un suministro sanguíneo (1 ó 2 arteriolas que acaban en una red capilar adyacente a la membrana basal) y las células tecaales desarrollan receptores para la LH.

Estos folículos parecen abrirse paso hacia la superficie del ovario a través de un penacho cónico que se forma en un polo de la teca (*cono de Strassmann*).

b) Folículo antral, terciario o madurante : La coalescencia de los *cuerpos de Call-Exner* conducen a la formación del *antro folicular*, inicialmente semilunar, desplazando a las células de la granulosa que, rodeando el ovocito, permanecen íntegras formando el *cumulus oophorus* (cúmulo prolífero). El líquido folicular está lleno de esteroides, péptidos, proteinglicanos, etc. de los que se duda si tienen alguna función o son mero desecho de la granulosa y teca. Alcanza unas 1000 μ .

c) Folículo de Graaf, ovulatorio o maduro : Alcanza unos 15 mm, su desarrollo máximo. El *cumulus oophorus* está arrinconado y constituido por la corona radiada (células de la granulosa que envuelven al ovocito), zona pelúcida (microvillis en el espacio perivitelino), membrana vitelina (membrana del ovocito), vesícula germinal (citoplasma del ovocito) y mancha germinal (núcleo del ovocito).

TIPOS CELULARES DEL FOLÍCULO :

a) Compartimento de la granulosa : Las células de la granulosa están separadas del estroma circundante por una lámina basal, careciendo por ello de aporte vascular. Sin embargo están interconectadas entre sí y el ovocito mediante *gaps*. Parece que las proyecciones hacia el ovocito serán las responsables del control en la reanudación de la meiosis.

Existen tres poblaciones celulares heterogéneas :

Murales : En contacto con la membrana basal, son las más activas en la esteroidogénesis por su alto nivel en 3- β -ol-deshidrogenasa, citocromo P450 y otras enzimas. Poseen además alta dotación de receptores para las gonadotrofinas.

Antrales : Rodean el antro folicular. Junto a las anteriores, tras la ovulación, quedan incorporadas al cuerpo lúteo.

Del *cumulus* : Rodean el ovocito. Carecen del citocromo P450 y son pobres en receptores para gonadotrofinas, suponiéndose células indiferenciadas pluripotenciales con alta capacidad reproductiva. Saldrán con el ovocito en la ovulación.

b) Compartimento intersticial (interfolicular) : Las células teca-intersticiales son productoras de andrógenos, situadas en el conectivo de córtex y médula. Son también una población heterogénea :

Intersticiales primarias : Se encuentran hasta la semana 20 en el compartimento medular del ovario fetal. Son morfológicamente similares a las células de Leydig, careciendo de capacidad esteroidogénica.

Teca-intersticiales : Presentes en todos los folículos en desarrollo, son responsables de la síntesis androgénica.

Intersticiales secundarias : Restos hipertrofiados de la teca interna que sobreviven al proceso de atresia, quedando en la región del viejo folículo.

Hiliares-intersticiales : Situadas en el hilio ovárico en relación con estructuras vasculonerviosas, son indistinguibles de las células de Leydig. Poseen estructuras cristaloides hexagonales (*crystalos de Reinke*) y alta capacidad secretora de andrógenos, que se manifiesta particularmente en la pubertad, embarazo y menopausia.

c) Células de la serie blanca de la sangre :

Macrófagos : Son un componente mayor del compartimento intersticial, de manera permanente y con un papel no aclarado. Podrían tener una acción paracrina como moduladores in situ de la función ovárica por la secreción local de citoquinas, aunque también con menor importancia factores de crecimiento (bFGF, TGF α y TGF β), conocidos moduladores del desarrollo morfológico y funcional de la granulosa luteinizada. En cuerpos lúteos viejos se implican en fenómenos de heterofagia de las células dañadas.

Linfocitos y granulocitos polinucleares : No son residentes permanentes, pero aparecen masivamente en los acontecimientos preovulatorios y en la atresia :

Los *mastocitos* se degranulan tras el pico de la LH, abriendo el camino de la ovulación (vasodilatación por histamina y PGE₂).

Los *eosinófilos* y *linfocitos T* producen linfoquinas que atraen y activan a monocitos y macrófagos, que contactan con las células luteínicas a las que pueden transmitir señales.

FASES DEL CRECIMIENTO FOLICULAR :

Tradicionalmente se suponía que los folículos esperaban la estimulación de la FSH al inicio de cada ciclo para desarrollarse. Hoy se sabe por contra que existe una proliferación continuada, existiendo grupos de folículo (*cohortes*) que consiguen desarrollarse, mientras otros no lo hacen.

En cada ciclo comienzan su desarrollo varios folículos, pero por lo general sólo uno alcanza la madurez en ciclos posteriores y los demás degeneran tornándose atrésicos.

Cuando el folículo inicia los cambios ovulatorios el ovocito primario reanuda su primera división meiótica, proceso que se realiza en dos fases :

a) Crecimiento tónico : Fase larga desarrollada a lo largo de distintos ciclos, que determina el paso de folículo preantral a antral. Probablemente se inicia en la fase lútea precoz de un ciclo determinado y no se alcanza el desarrollo completo hasta el final de la fase folicular del segundo ciclo posterior (**reclutamiento**) (55-60 días).

Aunque dependiente de las gonadotropinas (expresión de receptores para FSH y LH en el folículo), puede ocurrir también en ausencia de las mismas.

b) Crecimiento exponencial : Aumento progresivo de las células y tamaño folicular en respuesta al estímulo de las gonadotropinas, sin las cuales no alcanzaría el tamaño ovulatorio.

De los folículos que han alcanzado el máximo desarrollo en la fase lútea del ciclo anterior surge la cohorte que dará lugar al folículo destinado a ovular

en el ciclo siguiente (**selección**) (85 días después de iniciado el proceso).

Al inicio de esa fase folicular del ciclo la FSH estimula la producción estrogénica en la granulosa y ésta la incorporación de FSH y su sensibilidad por el folículo. Uno de estos folículos de la cohorte ha producido más estrógenos que los demás, lo que se manifiesta por un antro mayor y la adquisición de receptores para la LH. Al aumentar los estrógenos se produce un descenso de la FSH que hace que los otros folículos que producen menos estrógenos y más andrógenos no progresen (**dominancia**), pudiendo intervenir también en ello factores locales, incluso sustancias inhibitoras secretadas activamente por el folículo dominante.

En este proceso de dominancia la teca juega también un papel importante incorporando más receptores para la LH y vascularización (llegada de LDL, FSH y LH).

Circunstancias especiales :

+Período postnatal : En el primer año de vida, por el hipergonadotrofinismo, el ovario infantil presenta todos los estadios comentados salvo la ovulación, pudiendo existir incluso folículos antrales o quistes foliculares. Posteriormente continúan los fenómenos de foliculogénesis y atresia, pero ya es raro encontrar folículos antrales, si bien la atresia tiene lugar en folículos cada vez más desarrollados de acuerdo con el aumento del peso ovárico hasta la menarquia.

+ Embarazo : Los altos niveles de HCG estimulan la luteinización e hipertrofia de los folículos normales y de los antrales atrésicos, originando numerosos cuerpos lúteos atrésicos. Los ovarios no son refractarios a la gonadotropina, pues si se administran se produce maduración folicular.

ATRESIA FOLICULAR :

Proceso por el que se pierden los ovocitos en el ovario.

El primero en degenerar es el ovocito, en algunos casos tras completar su meiosis dando el corpúsculo polar. La granulosa se separa y la basal es invadida por vasos. Finalmente granulosa y antro invadido por vasos se colapsan, siendo sustituidos por fibroblastos (cicatriz avascular). Las células de la teca, resistentes, son incorporadas al *pool* de las células intersticiales del ovario manteniendo su capacidad de hipertrofia ante estímulos por LH o HCG.

Existen dos posibles formas de atresia :

Gonadotropinoindependiente : Se inicia en la vida intrauterina y afecta a folículos de <1 mm. No sufre variaciones en el ciclo menstrual.

Gonadotropinoindependiente : En folículos de >1 mm. Su tasa es menor en la fase folicular inicial del ciclo.

En el mecanismo de la atresia se han implicado los andrógenos producidos por las células teca-intersticiales, aunque también otros reguladores ováricos locales.

MEDIADORES DEL DESARROLLO FOLICULAR :

Conocido es que la granulosa posee receptores para la FSH y, en fase de folículo antral para LH /HCG (influenciados por acción de la FSH). La teca posee receptores para LH/HCG, por lo que está claro que ambas pueden responder a la LH y estrógenos y la granulosa además a FSH, andrógenos y progesterona. Pero las células ováricas pueden tener también receptores de cuya evidencia aún no

existe clara constatación :

a) Reguladores bien establecidos :

FSH : Sus acciones serán :

Aumenta sus propios receptores, proceso amplificado por los estrógenos.

Induce la actividad de la aromatasa.

Induce receptores para la LH, proceso amplificado por los estrógenos, gestágenos, andrógenos y la propia LH.

LH : Sus acciones serán :

Rotura folicular y mantenimiento del cuerpo lúteo.

Inducción de la esteroidogénesis en las células teca-intersticiales, a nivel de la 20 α desmolasa sobre todo, pero también de la 17 α hidroxilasa y 17 β desmolasa.

En sinergia con la FSH promueve el crecimiento y maduración de pequeños folículos antrales hasta el estadio preovulatorio.

Estrógenos : Sus acciones a nivel de granulosa y teca serán:

Sinergia con las gonadotropinas promoviendo el crecimiento ovárico, síntesis de receptores para FSH y LH y sus distintas acciones.

Promoción de la división celular en la granulosa y efecto antiatrésico.

Promoción de los *gap junctions* y formación del antro.

Inhibición de la síntesis de andrógenos.

Andrógenos : Sus acciones serán :

Activación de la aromatasa por la FSH, actuando a su vez como sustrato.

Promoción de la atresia folicular en ausencia de gonadotropinas, antagonizando el desarrollo promovido por los estrógenos. Probablemente por reducción de los receptores para estrógenos. El aumento de la ratio andrógenos/estrógenos se asocia al cuadro de atresia.

b) Reguladores putativos : No puede asegurarse que su papel sea el propuesto, ni son específicos del ovario. Parece ser que pueden jugar un ajuste fino a nivel local que explicaría los diferentes grados alcanzados en el desarrollo folicular en crecimiento y en el desarrollo folicular inicial independiente de las gonadotropinas.

Se incluyen factores de crecimiento, citoquinas y neuropéptidos con acciones paracrinas y autocrinas.

Factores de crecimiento :

IGF-I : Parece producido, recibido y con actuación a nivel del ovario. Producido a nivel de la granulosa, existen receptores para el mismo en la granulosa y teca.

Parece actuar en el ajuste fino en los fenómenos de crecimiento, dominancia y atresia amplificando la acción de las gonadotropinas y elaboración de múltiples proteínas de unión.

Sus receptores y el propio péptido son dependientes de la hGH, lo que lleva a especular en el papel de esta última para acelerar la maduración puberal a través de la potenciación de la acción de las gonadotropinas en el ovario.

EGF (factor de crecimiento epidérmico) y TGF α : Ambos péptidos se unen al mismo receptor, con la misma potencia aunque pertenezcan a diferentes familias.

El EGF en el ovario prolifera y diferencia la granulosa, si bien

no se conoce su mediador endógeno.

El $TGF\alpha$ inhibe la proliferación de la granulosa inducida por las gonadotropinas. Se ha identificado sólo en la teca, por lo que se considera que tiene una acción paracrina sobre la granulosa y autocrina sobre la teca.

bFGF (basic FGF) : Principal mitógeno, extraído de estructuras lúteas, parece implicada en el desarrollo de la granulosa luteinizada. Sobre la teca actúa atenuando la respuesta androgénica al estímulo de la LH.

Citoquinas :

Interleukina-1 (IL-1) : Polipéptido producido y secretado por lo macrófagos activados, llamado antiguamente “factor activador de los linfocitos”. La expresión de su gen en los macrófagos residentes del ovario podría estar regulada hormonalmente (en el testículo lo es por las gonadotropinas).

En el ovario suprime *in vitro* la luteinización de la granulosa (acción antigonadotrofina). Podría pues ser el buscado inhibidor intraovárico de la luteinización.

También parece potenciar la acción de las gonadotropinas en la producción de ciertos productos de la esteroidogénesis.

Inhibidor de la luteinización : Comentado si podría ser la IL-1, su existencia se supone por la tendencia que tienen *in vitro* los grandes folículos preovulatorios a luteinizar su granulosa. Probablemente lo producen los folículos menores.

TNF α : Producido por lo macrófagos, descrito por su capacidad de inducir la necrosis tumoral. Pero, fuera de los tumores, parece implicado en la diferenciación de varios tipos celulares.

En el ovario se supuso producido por lo macrófagos residentes, pero pueden intervenir otros tipos celulares (quizás por la granulosa) pues se detecta el 5¼ día del cuerpo lúteo en que los macrófagos son escasos.

Parece intervenir en la regresión folicular y del cuerpo lúteo (papel en la atresia y luteolisis).

OMI (Inhibidor de la maduración del ovocito) : Se ha propuesto para explicar el bloqueo de la meiosis ovocitaria y por qué se reanuda al separar el ovocito del *cumulus oophorus* .

Inervación catecolaminérgica (sistema simpático) : Las células teca-intersticiales reciben inervación directa por terminales noradrenérgicos y la estimulación del plexo ovárico en la rata hipofisectomizada conduce a la esteroidogénesis en estas células y su denervación conduce a la pérdida de actividad de algunas enzimas como la 3 β -ol-deshidrogenasa : *Eje SNC-ovario*, paralelo al HHO.

En estas células tecales las catecolaminas sinergizan con las gonadotropinas en la síntesis de andrógenos (¿relacionado con el estrés psicológico de las mujeres y el SOP?).

Sobre la granulosa luteinizada las catecolaminas, por difusión a través de la membrana basal, promueven la síntesis de progesterona y no de andrógenos.

Sistema renina-angiotensina ovárico : Este sistema es activo en el ovario con fluctuaciones cíclicas con un pico en su mitad. Se han observado también variaciones cíclicas en los receptores de la angiotensina II.

Los altos niveles de angiotensina II en el líquido folicular de la fase preovulatoria se supone que tiene un papel madurador del ovocito directamente o a través de otros mediadores.

También se ha implicado en la formación del cuerpo lúteo y la

regulación de la esteroidogénesis por las células luteínicas.

OVULACIÓN :

El ovocito desarrollado debe atravesar diversas barreras para salir del ovario en la ovulación, que supondrá la rotura del folículo y expulsión del ovocito al interior de las trompas, a donde llega protegido por las células del cúmulo.

En el mecanismo de la ovulación, aunque pudiera estar implicado el aumento de la presión intrafolicular por aumento de la presión osmótica, a su vez por los proteinglicanos de la granulosa, no parece el mecanismo principal.

Más importante es la digestión de las capas que rodean al folículo, proceso que parece relacionado con la actividad de la prostaglandinas. Macrófagos y eosinófilos actuando sobre los fosfolípidos de la membrana parecen una fuente importante de prostaglandinas, cuyos efectos serán :

Vasodilatación por liberación de sustancias activas (histamina, serotonina), alternando empalidecimiento y congestión.

Contracción de la fibra muscular lisa por la $PGF_{2\alpha}$ y quizás también por la oxitocina.

Inducción de proteasas, colagenasas, diastasas y plasmina que digieren la albugínea y células epiteliales que separan el ovocito del exterior. El edema de las tecas favorece la disociación del colágeno.

La expulsión del ovocito a través de un *estigma* cónico es suave y no explosiva. Se da entre 12" y 120". Por término medio primero sale el líquido folicular durante unos 37" sin colapso del folículo. Alrededor de los 86" salen las células del cúmulo que le acompañan forman la *corona radiada*, que junto a la zona pelúcida protegen al ovocito. La falta de OMI hace que complete la primera mitosis de la meiosis, teniendo lugar la segunda sólo si hay fecundación. Al final de la ovulación se colapsa el folículo, taponándose el estigma por el líquido folicular secundario rico en proteínas semejantes a las plasmáticas.

En la superficie ovárica queda el estigma como una cicatriz avascular, en forma de cráter, producto de la digestión tisular.

CUERPO LÚTEO :

En su formación y muerte se distinguen varias fases :

1. Fase de hemorragia : Tras la rotura folicular los vasos rotos en la ovulación sangran, pudiendo formarse un coágulo (ocasionalmente puede producirse un hemoperitoneo por dicho folículo hemorrágico). Se inicia la invasión del folículo colapsado y taponado por vasos y fibroblastos, que penetran la membrana basal, probablemente por factores angiogénicos del líquido folicular, iniciándose el llamado cuerpo lúteo precoz.

2. Fase de hiperemia: Se observa una elevada vascularización que alcanza la granulosa desde la teca . La granulosa se luteiniza por acción de la FSH que induce receptores para la LH, junto a la teca : La esteroidogénesis activada se para a nivel de la 17-hidroxilasa, con lo que se produce progesterona. La vascularización de la granulosa le aporta el LDL-colesterol que necesita para la síntesis de progesterona. Las células de la granulosa se tornan gruesas y

poliédricas (células granulosa-luteínicas) al igual que las de la teca que se vuelven poligonales y forman cuñas hacia la granulosa (células teca-luteínicas).

3. Fase de madurez : De 4 a 5 días tras la ovulación la producción de progesterona es máxima. Las células, de aspecto epiteliode formando incluso alveolos, se cargan con un pigmento carotenoide que les da el típico color amarillo.

4. Fase de regresión : El cuerpo lúteo degenera en 10 -11 días por un mecanismo desconocido, si bien se ha implicado a estrógenos y prostaglandinas en la luteolisis. Primero inicia una fibrosis que acabará hialinizándose.

5. Fase de cicatrización : Se forma el *corpus albicans* , como cicatriz avascular que acontece unos cinco ciclos más tarde y permanecerá durante semanas.

Su vida funcional es de 14 ± 2 días, siendo constante, por lo que las variaciones en el ciclo menstrual se deben a variaciones de la fase preovulatoria.

Para su formación y producción de progesterona la LH es crucial y, en caso de gestación, la HCG que incrementa hasta el doble su tamaño en las seis primeras semanas de gestación, proliferando el conectivo y los vasos e hipertrofiando la granulosa luteinizada y las células teca-intersticiales.