

## REGULACIÓN DE LA FOLICULOGÉNESIS Y LA TASA OVULATORIA EN LA OVEJA

C. Viñoles G.

*Programa Nacional de Carne y Lana. Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria*

*Tacuarembó, Uruguay*

*E-mail: cvinoles@inia.tb.org.uy*

### Resumen

La tasa ovulatoria es uno de los componentes que determina la eficiencia reproductiva de las majadas. La foliculogénesis es un proceso sensible a la nutrición, que a través de sus acciones de corto, mediano y largo plazo determinan la tasa ovulatoria en el ovino. El proceso de foliculogénesis es lento, y dura más de 120 días. En las etapas finales de desarrollo, cuando los folículos se vuelven sensibles a las gonadotropinas, su crecimiento ocurre en ondas de desarrollo folicular. Un grupo de folículos es estimulado a crecer por un aumento en las concentraciones de FSH, de donde se selecciona uno que mientras crece, segrega esteroides que inhiben el crecimiento de los demás folículos del grupo. La maduración final de los folículos depende de un cambio en la dependencia de FSH a LH. Los folículos responden a aumentos en los niveles de energía a través de diferentes vías metabólicas, que aumentan su sensibilidad a la FSH y permiten que aumente la cuota ovulatoria. Durante el ciclo estral, se desarrollan 2 a 4 ondas de crecimiento folicular. La variación en el número de ondas depende en parte de la condición corporal de las ovejas. Una condición corporal más elevada se asocia con un mayor número de ondas foliculares y una mayor tasa ovulatoria. Cuando aumenta la cuota ovulatoria, los folículos no necesariamente ovulan de la última onda del ciclo, sino que la co-dominancia puede involucrar la penúltima onda del ciclo. Esto deja en evidencia que el fenómeno de dominancia no es tan estricto en la oveja, y esa flexibilidad es la que permite manipular más fácilmente la tasa ovulatoria.

### Introducción

En el contexto actual de reducción mundial del stock ovino, y el aumento en el precio de la carne y de la lana, es importante aumentar la eficiencia reproductiva de las majadas. La foliculogénesis es un proceso sensible a la nutrición, y puede ser manipulada para aumentar la tasa ovulatoria en las diferentes razas ovinas (Viñoles *et al.*, 2009). El impacto de la nutrición sobre la foliculogénesis ocurre desde la etapa fetal y pos-natal temprana, ya que la exposición de la oveja gestante y lactante a diferentes planos nutricionales determina el número de folículos que se desarrollan y el potencial reproductivo futuro de la hembra (Rhind, 2004; Gunn *et al.*, 1995). En la vida adulta, los efectos inmediato, dinámico y estáticos de la nutrición, determinan el número de folículos seleccionados para ovular (Viñoles, 2003). La foliculogénesis es un proceso lento, que comienza 120 días antes de la ovulación, e involucra el pasaje de los folículos por 5 estadios de desarrollo: primordiales, comprometidos, sensibles a las gonadotropinas, dependientes de las gonadotropinas y folículos ovulatorios (Scaramuzzi *et al.*, 1993). El pool de folículos primordiales, disponibles durante toda la vida reproductiva de los animales, no está quiescente en el ovario, sino que expresa cientos de genes que se encargan de mantener la maquinaria y las funciones de señalización de los folículos. Una vez que los folículos dejan el pool de folículos primordiales, están comprometidos a continuar su desarrollo en forma independiente de las gonadotropinas (Scaramuzzi *et al.*, 1993). En esta etapa son sensibles a la acción de factores de crecimiento, y su crecimiento es regulado por factores producidos por el ovocito (BMP15, GDF9; McNatty *et al.*, 2004). Durante el pasaje de un estadio de desarrollo al siguiente, los folículos sufren cambios relevantes, proceso durante el cual adquieren la madurez citoplásmica y nuclear adecuadas para ser fecundados y desarrollar un embrión viable (Scaramuzzi *et al.*, 2011). El concepto de que el ovocito cumple un rol clave en la regulación del crecimiento folicular normal y la maduración de los folículos pre-ovulatorios es reciente, y ha provocado profundos cambios en el modelo de desarrollo folicular ovárico (McNatty *et al.*, 2004). Otro concepto importante que se ha clarificado en los últimos años, es que el aumento de la tasa ovulatoria no depende de cambios en las concentraciones de gonadotropinas, sino de acciones directas e indirectas de las hormonas metabólicas sobre los folículos ováricos (Scaramuzzi *et al.*, 2006a). Por lo tanto, la decisión de ovular y de aumentar la tasa ovulatoria son mecanismos fisiológicos diferentes (Scaramuzzi *et al.*, 2011).

### Desarrollo folicular en ondas

Los folículos sensibles a las gonadotropinas sigue un patrón de desarrollo en ondas, que es precedida por un aumento en la concentración de FSH (Ginther *et al.*, 1995). Este aumento de FSH recluta a un grupo de folículos sensibles a las gonadotropinas a ser transformados en folículos gonadotropino-dependientes (Figura 2) (Souza *et al.*, 1997; Viñoles *et al.*, 1999). El folículo seleccionado del pool continúa creciendo y aumenta su producción de estradiol, androstenediona e inhibina (Souza *et al.*, 1997; Souza, C.J *et al.*, 1998). En la etapa de selección, los folículos dejan de ser dependientes de la FSH, y pasan a depender de la LH para alcanzar las etapas finales de madurez. La habilidad de un folículo en responder al cambio en el soporte gonadotrófico, es el mecanismo central en la selección folicular (Campbell *et al.*, 1999). Este cambio a la dependencia de la LH, provee al folículo seleccionado con la capacidad de sobrevivir y continuar creciendo en un ambiente con bajas concentraciones de FSH (McNeilly *et al.*, 1991). Tres días luego de la emergencia, el folículo alcanza su diámetro máximo (5 mm) y cesa la producción de estradiol, marcando el final de su dominancia funcional, pero puede ser identificado morfológicamente por ultrasonografía unos días después de que ha dejado de producir estradiol (Souza *et al.*, 1997; Viñoles *et al.*, 1999). Es relevante entonces asociar el seguimiento ultrasonográfico de los folículos con los perfiles hormonales, para asociar la morfología con la funcionalidad (Scaramuzzi *et al.*, 2011). La caída en la concentración de FSH provocada por el folículo dominante limita el número de folículos que eventualmente ovulan (Baird, 1983), si el CL regresa y disminuyen las concentraciones de progesterona (Sirois y Fortune, 1988).

### Factores que afectan el número de ondas

Existe desacuerdo en cuanto al número de onda foliculares que se desarrollan durante el ciclo estral en oveja. Diferentes autores describen la existencia de dos a cuatro ondas por ciclo (Ginther *et al.*, 1995; Souza *et al.*, 1998; Leyva *et al.*, 1998; Evans *et al.*, 2000). Debido a que diferentes ovejas en una misma majada desarrollan un número variable de ondas, la emergencia de la onda ovulatoria ocurre entre el día 9 a 14 del ciclo estral (Viñoles, 2000).

Los niveles de progesterona modulan el crecimiento folicular en la oveja. Altos niveles de progesterona tienen un efecto supresivo sobre el crecimiento del folículo más grande, estimulando el recambio folicular y el desarrollo de un mayor número de ondas. En forma opuesta, bajos niveles de progesterona tienen un efecto estimulador sobre el tamaño folicular, prolongando la dominancia del folículo y promoviendo el desarrollo de un menor número de ondas durante el ciclo (Viñoles *et al.*, 1999; Johnson, 1996; Flynn *et al.*, 2000). Este fenómeno explica el menor tamaño alcanzado por los folículos de las ondas que se desarrollan durante la fase luteal, ya que la progesterona inhibe la frecuencia de pulsos de LH, impidiendo al folículo alcanzar la etapa final de maduración.

En ovejas el número de ondas foliculares está relacionado con la condición corporal, y determina la tasa ovulatoria (Viñoles *et al.*, 2002). Ovejas en alta condición corporal (4, escala 1 a 5) tienen mayor cantidad de folículos total y desarrollan un patrón de tres ondas foliculares y tienen más ovulaciones dobles comparadas con ovejas en condición corporal 2, que desarrollan un patrón de 2 o 3 ondas foliculares (Viñoles *et al.*, 2002). Normalmente, es la última onda del ciclo estral la que contiene los folículos ovulatorios. Sin embargo, en ovejas con ovulaciones dobles, los folículos ovulatorios también se originan en la penúltima onda del ciclo (Bartlewski *et al.*, 1999; Viñoles *et al.*, 2002). Por lo tanto, la oveja es capaz de promover el reclutamiento de nuevos folículos durante la fase folicular, dando lugar a la "co-dominancia". Los mecanismos propuestos para explicar la existencia de ovulación múltiple en ovejas: 1) un aumento en la disponibilidad de folículos sensibles a las gonadotropinas, 2) una ventana de reclutamiento más prolongada para que la FSH estimule el crecimiento de los folículos sensibles a las gonadotropinas son compatibles en la oveja (Scaramuzzi *et al.*, 1993).

El aumento en la sensibilidad a las gonadotropinas está dado por la acción local de metabolitos y hormonas metabólicas (Scaramuzzi, 2006a). Las vías metabólicas que se activan cuando aumenta el nivel nutricional de la oveja son múltiples (sistema IGF, leptina, glucosa-insulina, vía de la hexosamina, entre otros), y actúan como sensores a nivel folicular para determinar un aumento en la cuota ovulatoria (Scaramuzzi *et al.*, 2010). La paradoja que plantea el aumento en el número de folículos seleccionados para ovular, que no se asocia con cambios en el feed back estradiol-FSH, puede estar explicada por la acción del sistema leptina, que inhibe indirectamente la esteroidogénesis (Scaramuzzi, 2006a). Sin embargo, la ausencia de cambios en el feed back dependen de la condición corporal de las ovejas, y de la concentración de progesterona al aplicar el tratamiento nutricional (Viñoles *et al.*, 2002; Viñoles *et al.*, 2010).

### Consideraciones finales

Considerando que la nutrición tiene efectos de corto, mediano y largo plazo que se superponen a lo largo de la vida reproductiva de las ovejas para determinar el desarrollo folicular, y por lo tanto su eficiencia reproductiva, es un factor clave a tener en cuenta cuando se planifica el manejo reproductivo de las majadas.

#### Referencia Bibliográfica

- Viñoles, C., et al. 2009. Estado actual de la investigación vinculada a la Producción Animal Limpia, Verde y Ética en Uruguay. *Agrociencia* XIII(3): 59-79.
- Rhind, S.M. 2004. Effects of maternal nutrition on fetal and neonatal reproductive development and function. *Anim. Reprod. Sci.* 82-83: 169-81.
- Gunn, R.G., Sim, D.A. y Hunter, E.A. 1995. Effects of nutrition in utero and in early life on the subsequent lifetime reproductive performance of cottish Blackface ewes in two management systems. *Animal Science* 60: 223-230.
- Viñoles, C. 2003. Effect of nutrition on follicle development and ovulation rate in the ewe, in Department of Clinical Chemistry, Doctor of Philosophy. Swedish University of Agricultural Sciences: Uppsala ISSN:1401-6257. ISBN: 91-576-6650-4. p. 120.
- Scaramuzzi, R.J., et al. 1993. A model for follicle selection and the determination of ovulation rate in the ewe. *Reproduction Fertility and Development* 5(5): 459-478.
- McNatty, K.P., et al. 2004. The oocyte and its role in regulating ovulation rate: a new paradigm in reproductive biology. *Reproduction*. 128(4): 379-86.
- Scaramuzzi, R.J., et al., 2011. Regulation of folliculogenesis and the determination of ovulation rate in ruminants. *Reprod. Fertil. Dev.* 23(3): 444-67.
- Scaramuzzi, R.J., et al. 2006. A review of the effects of supplementary nutrition in the ewe on the concentrations of reproductive and metabolic hormones and the mechanisms that regulate folliculogenesis and ovulation rate. *Reprod. Nutr. Dev.* 46(4): 339-54.
- Ginther, O.J., Kot, K. y Wiltbank, M.C. 1995. Associations between emergence of follicular waves and fluctuations in FSH concentrations during the estrous cycle in ewes. *Theriogenology*. 43: 689-703.
- Souza, C.J., Campbell, B.K. y Baird, D.T. 1997. Follicular dynamics and ovarian steroid secretion in sheep during the follicular and early luteal phases of the estrous cycle. *Biology of Reproduction* 56(2): 483-488.
- Viñoles, C., et al. 1999. The effect of subluteal levels of exogenous progesterone on follicular dynamics and endocrine patterns during early luteal phase of the ewe. *Theriogenology* 51(7): 1351-1361.
- Souza, C.J., Campbell, B.K. y Baird, D.T. 1998. Follicular waves and concentrations of steroids and inhibin A in ovarian venous blood during the luteal phase of the oestrous cycle in ewes with an ovarian autotransplant. *Journal of Endocrinology* 156(3): 563-572.
- Campbell, B.K., et al. 1999. Examination of the relative role of FSH and LH in the mechanism of ovulatory follicle selection in sheep. *Journal of Reproduction and Fertility* 117(2): 355-367.
- McNeilly, A.S., et al., 1991. Gonadotrophic control of follicle growth in the ewe. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 43: 177-186.
- Baird, D.T. 1983. Factors regulating the growth of the preovulatory follicle in the sheep and human. *Journal of Reproduction and Fertility* 69(1): 343-352.
- Sirois, J. y Fortune, J.E.. 1988. Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. *Biology of Reproduction* 39(2): 308-317.
- Leyva, V., Buckrell B.C. y Walton, J.S. 1998. Regulation of follicular activity and ovulation in ewes by exogenous progestagen. *Theriogenology* 50(3): 395-416.
- Bartlewski, P.M., et al. 1999. Ovarian antral follicular dynamics and their relationships with endocrine variables throughout the oestrous cycle in breeds of sheep differing in prolificacy. *Journal of Reproduction and Fertility* 115(1): 111-124.
- Evans, A.C., et al. 2000. Waves of follicle development during the estrous cycle in sheep. *Theriogenology* 53(3): 699-715.
- Viñoles, C. 2000. Some aspects on the effects of estrous synchronization treatments on ovarian dynamics in the cyclic ewe, in Clinical Chemistry. *Swedish University of Agricultural Sciences* ISBN 91-576-5979-6: Uppsala. p. 49.
- Johnson, S.K., et al. 1996. Effect of peripheral concentrations of progesterone on follicular growth and fertility in ewes. *Domestic Animal Endocrinology* 13(1): 69-79.
- Rubianes, E., de Castro, T. and Carbajal, B. 1996. Effect of high progesterone levels during the growing phase of the dominant follicle of wave 1 in ultrasonically monitored ewes. *Canadian Journal of Animal Science* 76: 473-475.
- Viñoles, C., et al. 2001. Effect of long-term and short-term progestagen treatment on follicular development and pregnancy rate in cyclic ewes. *Theriogenology* 55(4): 993-1004.
- Flynn, J.D., et al. 2000. Progestagen synchronisation in the absence of a corpus luteum results in the ovulation of a persistent follicle in cyclic ewe lambs. *Animal Reproduction Science* 62(4): 285-296.
- Viñoles, C., et al. 2002. Ovarian follicular dynamics and endocrine profiles in Polwarth ewes with high and low body condition. *Animal Science* 74(3): 539-545.
- Scaramuzzi, R.J., Brown, H.M. and Dupont, J. 2010. Nutritional and metabolic mechanisms in the ovary and their role in mediating the effects of diet on folliculogenesis: a perspective. *Reproduction in Domestic Animals* 45 (Suppl 3): 32-41.
- Viñoles, C., et al. 2010. The use of a 'first wave' model to study the effect of nutrition on ovarian follicular dynamics and ovulation rate in the female sheep. *Reproduction* 140: 865-874.