

L'ATRÈSIA DURANT L'OOGÈNESI EN MAMÍFERS

Autora: Meritxell Saperas Altayó

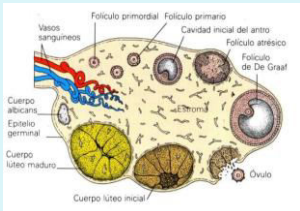
INTRODUCCIÓ

L'ovari és un òrgan parell amb dues funcions: desenvolupament dels oòcits i síntesi d'hormones.

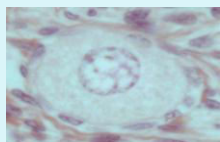
Està format per la medulla, situada al centre, i la regió cortical, envoltant la medulla i conté els fol·licles ovàrics.

La **fol·liculogènesi** és el procés de maduració del fol·licle ovàric, que comprèn des del creixement del fol·licle fins la seva ovulació o l'entrada en atresia. Succeeix en la regió cortical.

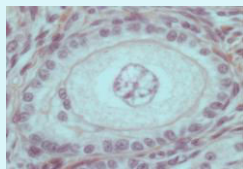
El nombre total de fol·licles que conté un ovari queda determinat al finalitzar l'etapa fetal. Però no tots maduraran, sinó que la majoria degeneraran a través de l'atresia.



Ovari amb els diferents estats fol·liculars.

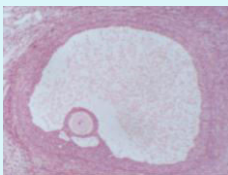


Maduració

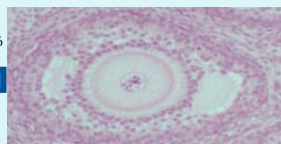


els **fol·licles primordials** estan formats per un oòcit primari i una fila de cèl·lules fol·liculars rodejant-lo. Les cèl·lules fol·liculars estan separades per una làmina basal de l'estroma, que és un teixit conjuntiu lax.

Maduració



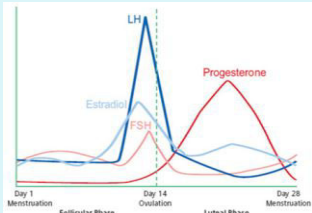
Maduració



els **fol·licles primaris** tenen un oòcit més gran. Les cèl·lules fol·liculars són prismàtiques, formen un epitel estratificat, proliferen per mitosis i tenen activitat secretora (estrògens). Ara, s'anomenen cèl·lules de la granulosa. L'estroma es modificarà i començarà a formar l'anomenada teca fol·licular.

Regulació:

En cada cicle, un grup de fol·licles primordials comença la fol·liculogènesi. Aquest procés està regulat per tres hormones: l'hormona estimuladora dels fol·licles (FSH), l'hormona luteïnizant (LH) i l'estradiol. L'estradiol regula la concentració de FSH. Si FSH està present el fol·licle continua el desenvolupament. Però si no hi és, el fol·licle entra en atresia fol·licular i és degenerat. De tot el grup de fol·licles, només un o uns quants, anomenats fol·licles dominants, seran ovulats per causa del pic de LH. La resta patirà atresia.



Concentracions dels nivells horitzontals durant el cicle menstrual d'una dona.

ATRÈSIA FOL·LICULAR OVÀRICA

L'**atresia fol·licular ovàrica** és el procés en el qual la gran majoria de fol·licles pateixen una regressió fins a esvaïr-se. És un procés irreversible, degeneratiu i gradual. Aquest procés pot succeir en qualsevol fase del desenvolupament, tot i que és més freqüent en els fol·licles antrals. Té una durada variable depenent de l'espècie.

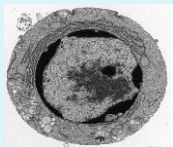
Hi ha dos mecanismes pels quals els fol·licles pateixen atresia: l'apoptosi i la necrosi.

MECANISME APOPTÒTIC

L'**apoptosi** és la mort programada de la cèl·lula. Està regulada genèticament, és específica i no provoca inflamació. És el mecanisme més estudiat i la principal via. És actiu al llarg de la vida fetal i adulta. Durant l'etapa prenatal, l'apoptosi només té lloc en els oòcits; mentre que, en la vida adulta, la pateixen els fol·licles primordials, primaris, antrals i madurs.

Canvis morfològics: una disminució de la mida, alteracions en la permeabilitat de la membrana dels mitocondris i plasmàtica, picnosis del nucli i carriorexis. Un cop succeeix la degeneració del fol·licle, els macrofags i neutròfils fagociten el fol·licle.

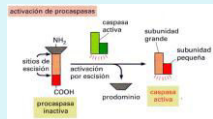
Canvis funcionals: reducció dels processos bioquímics, com l'esteroidogènesi; causant una acumulació d'androgens, i la síntesi de DNA. No obstant, hi ha un augment d'enzims lisosomals amb activitat antitripsina, col·lagenases, peptidases entre d'altres.



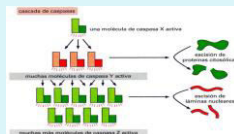
Cèl·lula apoptòtica amb picnosis nuclear.

Vies d'activació de l'apoptosi

Hi ha dues vies: una via intrínseca o receptors de mort i una via intrínseca o mitocondrial. En ambdues vies, les caspases són la maquinària intracel·lular. Es sintetitzen en forma de precursor inactiu, les procaspases, les quals són activades per l'escissió d'un domini.

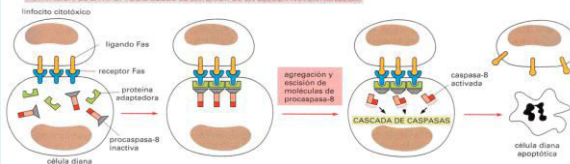


Un cop activades, les caspases escindeixen i activen altres procaspases, generant una cascada amplificadora. 1 altres caspases activen proteïnes i enzims clau.



La **via extrínseca** o **receptors de mort** s'inicia amb l'unió de ligands proapoptòtics amb el seu receptor situat a la membrana plasmàtica. Aquesta unió provoca el reclutament d'una proteïna adaptadora de la família TRAF que reclutarà les procaspases 8 i 10. Aquestes s'activaran i causaran l'activació de les caspases 3 i 7, que mitjançant una cascada d'activació provocaran l'apoptosi.

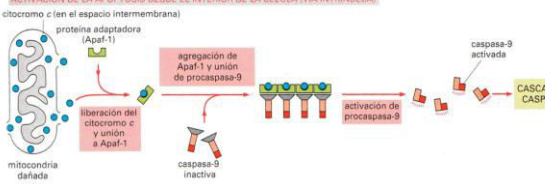
ACTIVACIÓ DE LA APOPTOSI DESDE EL EXTERIOR DE LA CÈL·LULA (VIA EXTRÍNSECA)



La **via intrínseca** o **mitocondrial** arriben senyals de mort cel·lular que provoquen la sortida del citocrom C del mitocondri. El citocrom C surt del mitocondri ja que el balanç entre les proteïnes proapoptòtiques i les antiapoptòtiques és desequilibrat a favor de les proapoptòtiques. Això provoca la formació de porus a la membrana del mitocondri, i el citocrom C pugui sortir. El citocrom C s'uneix a l'adaptador Apaf-1 que recluta la procaspasa 9 i formen l'apoptosoma. La caspasa 9 activa la caspasa 3 que acabarà provocant l'apoptosi.

Les dues vies convergeixen a nivell de la caspasa 3.

ACTIVACIÓ DE LA APOPTOSI DESDE EL INTERIOR DE LA CÈL·LULA (VIA INTRÍNSECA)



Proteïnes reguladores de l'apoptosi

Proteïna	Pro/antiapoptòtica	Localització	Funció
Família Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-x)	Anti	Membrana mitocondrial/nuclèol	Bloquejar cit. C Unió Bax
Família Bcl-2 (Bad, Bax, Bid, Bak)	Pro	Memb. Mitocondrial i citoplasma	Activació procaspases Alliberació cit. C
Inhibidors de l'apoptosi (IAP)	Anti	Citoplasma	Unió a procaspases i caspases

Factors inhibidors de l'apoptosi i Factors activadors de l'apoptosi

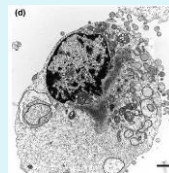
Factors	Funció	Factors	Funció
Hormones FSH, LH i estradiol	↑ [mol·lècules antiapoptòtiques] ↓ [mol·lècules proapoptòtiques]	El factor de necrosi tumoral (TNF)	Unió amb el seu receptor i activació de caspases
Factor de creixement insulinoid (IGF)	↑ Proliferació cel. fol·liculars, resposta envers a hormones i de la secreció estradiol	FasL	Unió a Fas → activació de caspases i esfingomielasa
Factor de creixement endotelial vascular (VEGF)	Angiogènesi	Interferons (IFN-α i INF-β)	Inhibició de la proliferació i activació de gens proapoptòtics

MECANISME NECRÒTIC

La **necrosi** és la mort patològica d'una o d'un conjunt de cèl·lules. No està regulat genèticament, és irreversible, provoca inflamació i és un procés passiu.

Morfològicament, s'observa una dilatació dels mitocondris i del reticle endoplasmàtic, una vacuolització del citoplasma i el nucli pot patir picnosis, cariòlisis o carriorexis.

L'acció d'un agent provoca l'alteració de la permeabilitat de les membranes, causant l'entrada anormal d'ions, que va acompanyat de l'entrada d'aigua. El volum cel·lular augmenta, hi ha tumeefacció, i s'alteren rutes metabòliques. Finalment, les membranes cel·lulars es trenquen alliberant tot el contingut intracitoplasmàtic al medi extracel·lular, cosa que causa una reacció inflamatòria. Les cèl·lules fagocitiques arriben al teixit i fagociten aquestes restes.



Cèl·lula necròtica amb vacuòles i nucli picnòtic.

Succeeix majoritàriament en les cèl·lules de la granulosa en aquells fol·licles atresics de major mida.

CONCLUSIONS

La gran majoria de fol·licles esdevindran atresics, ja que en cada cicle només s'arriben a ovular un petit nombre. Llavors, quin és el motiu perquè en cada cicle comencin la maduració més fol·licles dels que acabaran essent ovulats? Probablement, té com a finalitat seleccionar aquells fol·licles més aptes per al desenvolupament embrionari. No obstant, pot succeir que un sol fol·licle o un petit nombre fos insuficient per generar la concentració de FSH que necessiten per madurar. En qualsevol dels casos, això explicaria perquè comencen la maduració més fol·licles dels que s'ovularan, i perquè és necessària l'atresia.