



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Ambiente Androgénico y Maduración Ovocitaria

Alessia Gervasoni

Ana Etchandy

Camila Eustathiou

Corina Espinosa

Lucía Díaz

Natalia Giorello

Orientador: Rebeca Chávez Genaro

Ciclo de Metodología Científica II-2019 - Grupo 4

Facultad de Medicina

Universidad de la República del Uruguay

ÍNDICE:

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Objetivo general.....	3
Materiales y métodos.....	3
Marco teórico.....	4
Conclusiones	12
Bibliografía.....	13

RESUMEN

Los efectos de los andrógenos sobre la maduración ovocitaria han sido controvertidos durante mucho tiempo, el objetivo de la presente revisión fue estudiar la relación existente entre ellos y los mecanismos que involucra. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed utilizando palabras clave. Se leyeron y analizaron artículos, de menos de 10 años de antigüedad realizados tanto en modelos animales (ratas, monos) como humanos. Dichas investigaciones muestran que fluctuaciones en los niveles de andrógenos podrían generar cambios en el número de ovocitos, la calidad de los mismos y su maduración.

Se destaca el bajo número de publicaciones sobre el tema y la necesidad de realizar mayor número de investigaciones que permitan aclarar los mecanismos específicos por medio de los cuales los andrógenos actúan sobre la maduración ovocitaria.

PALABRAS CLAVE

Hormonas esteroideas, ovogénesis, receptor de andrógenos, hiperandrogenismo, estrógenos.

TITLE

Androgenic environment and oocyte maturation.

ABSTRACT

The effects of androgens on oocyte maturation have been controversial for a long time. The objective of this review is to identify the relationship between them and the mechanisms involved in it. Recent research shows that fluctuations in androgen levels could cause changes in the number of oocytes, their quality and maturation.

Articles were reviewed using keywords in the Pubmed database. From the search, articles less than 10 years old were used in animal models such as: rats, monkeys and humans. The main conclusion is the need to carry out more research that can clarify the specific mechanisms through which androgens act on oocyte maturation.

KEY WORDS

Steroid hormones, oogenesis, androgen receptor, hyperandrogenism, estrogen.

INTRODUCCIÓN

Los andrógenos son hormonas esteroideas que han sido tradicionalmente asociadas al sexo masculino, sin embargo su relevancia en la fisiología femenina los ha mostrado no sólo como sustrato para la producción de estrógenos (E2), sino en activa interacción con diversos tipos celulares del ovario, entre ellos el ovocito. Se considera de interés conocer las interacciones andrógenos-ovocito (destacando el efecto en su maduración), debido a la alta prevalencia de enfermedades reproductivas en la que dicha asociación podría estar implicada.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica acerca de los efectos de la androgenización sobre el ovario, en particular sobre la maduración ovocitaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de bibliografía utilizando los tópicos Andrógenos y Maduración Ovocitaria, en la base de datos de PubMed para selección, lectura y discusión de artículos científicos de investigación y de revisión, tanto en modelos animales como en humanos.

Los términos de búsqueda fueron: "androgens and oocyte maturation" , "polycystic ovary syndrome", "androgens", "follicular maturation", "androgens and oocyte", "oocyte maturation", "androgens and ovary".y los términos booleanos AND y OR.

MARCO TEÓRICO:

Ovario y Folículo

Los ovarios son glándulas pares localizadas en la pelvis a ambos lados del útero (con dimensiones de 3 cm de largo, 1.5 a 2 cm de ancho y 1 cm de espesor en la mujer adulta); la función principal de la gónada femenina es la diferenciación y liberación del ovocito maduro para la fertilización y la propagación exitosa de la especie. El ovario produce además hormonas esteroideas que permiten el desarrollo de caracteres sexuales femeninos secundarios y el apoyo al embarazo.

El análisis histológico del ovario revela una corteza periférica, que rodea la porción más interna de tejido conjuntivo: "la Médula"; en la corteza se encuentran las unidades funcionales básicas del órgano: los folículos. Cada folículo consiste de un ovocito rodeado por las células de la granulosa y capas externas de células tecaes que se desarrollan antes de adquirir una cavidad antral ^{[1][2]}.

En los mamíferos el número total de folículos ováricos se determina durante el periodo fetal o postnatal temprano y el agotamiento de estas unidades conduce a la senescencia reproductiva (reducción natural de la función reproductiva que sucede con el envejecimiento biológico). En una mujer adulta se han encontrado más de 400.000 folículos, pero menos de 500 ovocitos son liberados a lo largo de la vida reproductora de una mujer. El desarrollo de los folículos en el ovario tiene lugar de modo continuo desde la pubertad hasta la menopausia y sólo son interrumpidos por ciclos anovulatorios y embarazos. La transición de un folículo primordial en reposo a un folículo primario en desarrollo implica cambios citológicos en el ovocito, en las células foliculares y las células del estroma vecino ^[1]. Una vez alcanzada la etapa antral, la mayoría de los folículos sufren degeneración atrésica (definida como la degeneración y reabsorción de un folículo ovárico antes de que alcance la madurez y ruptura), mientras que un número limitado de ellos bajo estimulación cíclica de gonadotropina (que ocurre después de la pubertad) alcanza la etapa preovulatoria. En esta etapa, los folículos de Graaf son la principal fuente de secreción cíclica de E2 ováricos. En respuesta a las oleadas preovulatorias de gonadotropina (hCG) durante cada ciclo reproductivo, el folículo de Graaf dominante ovula para liberar el ovocito maduro para la fertilización, mientras que las células restantes de teca y granulosa se transforman para convertirse en el cuerpo lúteo ^[3].

El término reclutamiento ha sido usado frecuentemente por diferentes investigadores para describir dos puntos decisivos importantes pero distintos del desarrollo folicular. Los folículos primordiales se reclutan para su crecimiento de manera continua, mientras que los folículos antrales se generan durante cada ciclo reproductivo debido a aumentos de la hormona folículo estimulante (FSH). Se designan estos puntos como reclutamiento inicial y reclutamiento cíclico. Durante el primero, factores intra-ováricos y/u otros factores desconocidos estimulan algunos folículos primordiales para iniciar el crecimiento, mientras que el resto de los folículos permanecen inactivos durante meses o años.

Alternativamente, este proceso puede ser provocado por la liberación de estímulos inhibitorios que mantienen los folículos en reposo, éste es un proceso continuo que comienza justo después de la formación del folículo, mucho antes del inicio de la pubertad. Para aquellos folículos que no son reclutados, el estadio predeterminado es el permanecer en latencia ^[3].

En contraste, el reclutamiento cíclico comienza después del inicio de la pubertad y es el resultado del aumento de la FSH circulante durante cada ciclo reproductivo que rescata a una cohorte de folículos antrales de la atresia ^[3]. El crecimiento de los ovocitos es una característica prominente de los folículos en crecimiento, pero estos permanecen detenidos en la profase de la meiosis ^[3].

Los estudios de correlación entre la estructura y función folicular muestran que los folículos de mujeres en tratamiento para fertilización *in vitro* (FIV) producen como principal producto esteroide de la granulosa pre-ovulatoria luteinizada (una diferenciación desencadenada por el aumento de la gonadotropina) la progesterona. Los niveles absolutos de esteroides están asociados con el tamaño folicular, no con la maduración de los ovocitos/capacidad de fertilizar ^[4].

Los andrógenos por sí mismos (y no sólo como sustrato para la producción de estrógenos), son también capaces de modular el crecimiento folicular y la maduración del ovocito, aunque sus efectos se están aún investigando ^[5]. Estudios realizados en ratas preñadas, implantando dosis bajas de dihidrotestosterona (DHT) como modelo de hiperandrogenismo, muestra que los ovarios de las crías presentan aumento del número de folículos primarios, disminución de folículos primordiales, así como depleción de la reserva de folículos primordiales más temprana (4 a 5 meses de edad) ^[6]. En tanto que en un estudio realizado en el año 2012 en Bélgica, sobre la histología del tejido ovárico proveniente de hombres trans adultos que al momento de la crioconservación tenían más de un año de tratamiento con testosterona (T), se mostró que la distribución de los folículos corticales aparentemente no cambia en los ovarios expuestos a dosis suprafisiológicas de T durante aproximadamente un año, respecto a lo observado en los ovarios de mujeres fértiles normales de 19 a 30 años ^[2]. De tal manera que su acción sobre el crecimiento y maduración folicular varía entre diferentes estudios y no es aún del todo clara.

Andrógenos

Los andrógenos son hormonas esteroideas derivadas del colesterol (Fig 1). A nivel plasmático en la mujer adulta están presentes hasta 5 tipos en orden decreciente: Dehidroepiandrosterona Sulfato (DHEA-S), Dehidroepiandrosterona (DHEA), Androstenendiona (A4), Testosterona (T), y Dihidrotestosterona (DHT) ^[7].

La A4, T y DHT son producidas por el ovario de una manera secuencial junto con otros esteroides sexuales, progestágenos y E3. Cada esteroide actúa como un sustrato previo para la formación del siguiente, en una cascada de hechos conocidos como esteroidogénesis ^[8].

Vías de Esteroidogénesis

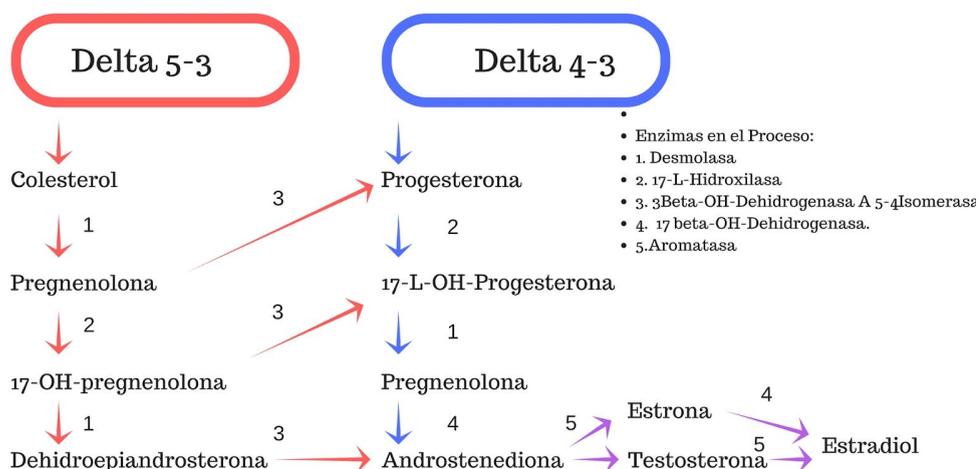


Fig.1 Esquema que muestra las rutas de síntesis de las hormonas esteroideas. Las enzimas que intervienen en la esteroidogénesis son fundamentalmente tres oxidasas de función mixta, todas pertenecientes a la familia P450. Tomado de “Esteroidogénesis y la salud ovárica” [9]

En general, la A4 se sintetiza a partir de los progestágenos y se convierte a la T por la acción de la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en células de la teca bajo el estímulo de la LH, y el andrógeno producido es transportado pasivamente a las células de la granulosa donde se convierte en estrógeno por la acción de la aromatasa bajo el estímulo de FSH.

No todos los andrógenos actúan de manera semejante sobre sus receptores (AR). La T y su metabolito DHT son los agonistas naturales más potentes [5]. Aunque la mayoría de estos estudios han indicado que las células de la granulosa son los sitios predominantes de expresión del AR, la teca, las células del cúmulo ooforo y del estroma ovárico también los expresan [8].

En los roedores y primates, la expresión de AR parece estar regulada a lo largo del desarrollo folicular. El análisis de la expresión en folículos aislados muestra que, en estas especies, los folículos en las primeras etapas de desarrollo expresan un mayor número de AR que en etapas más avanzadas. Además, existe un gradiente diferencial de expresión de los AR que es notorio en los folículos maduros donde se expresan poco en las células murales de la granulosa y mucho más en las del cúmulo ooforo [8] (Fig 2). La activación de los AR se produce principalmente por vía genómica a través de sus receptores nucleares, por la regulación transcripcional de genes diana [5]. Los AR nucleares pertenecen a la superfamilia de receptores codificados por el gen Ar en el cromosoma X [10]. También se destaca la presencia de una vía no genómica, más rápida, que implica la participación de receptores de membrana celular [5]. Las interacciones entre AR activado por ligando y la FSH pueden

ser vistas como una forma sinérgica de retroalimentación desde las células de la granulosa que responden a la FSH en esas etapas del desarrollo, con cambios en el metabolismo de andrógenos [5]. La exposición a andrógenos a corto plazo aumenta la expresión del receptor de FSH en las células granulosa de folículos en desarrollo y mejora la formación de AMPc inducida por FSH, necesario para la transcripción de genes implicados en el control de la proliferación y diferenciación de células foliculares [8].

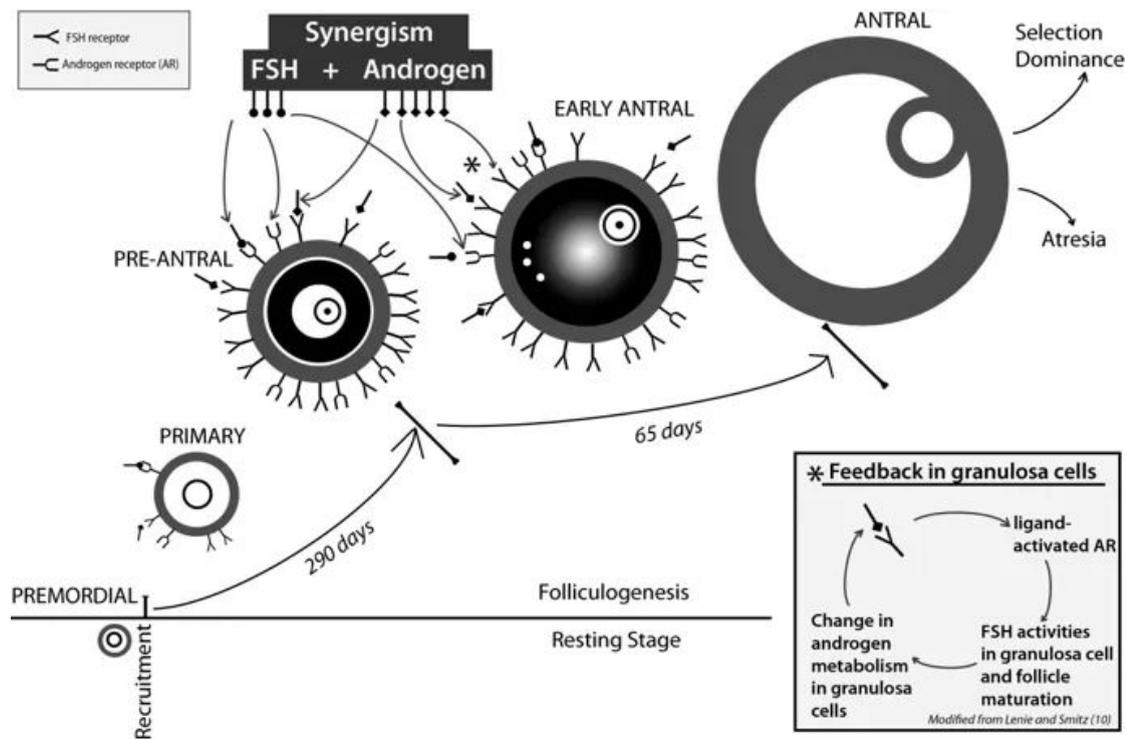


Figura 2. La figura muestra la sinergia entre los andrógenos y FSH durante la foliculogénesis temprana, representado solo en los folículos preantral y antral temprano. En la misma se puede ver la alta concentración del AR en dichas etapas y posterior disminución.. Las altas concentraciones de AR sugieren fuertemente los efectos pico de andrógenos durante la foliculogénesis. Los andrógenos afectan principalmente a las células de la granulosa, a través de la regulación transcripcional por medio de AR, pero también a través de formas no genómicas, con AR activado por ligando, modulando la actividad de FSH en las células de la granulosa. El recuadro en el cuadrante inferior derecho muestra esquemáticamente la sinergia entre los andrógenos y la FSH, basada en Lenie y Smitz, prácticamente creando un circuito de retroalimentación. Tomada de: “The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment?” [5].

Los efectos de los andrógenos sobre la maduración folicular han sido controvertidos durante mucho tiempo. Contrariamente a la opinión generalizada, los datos recientes desarrollados principalmente en el ratón, demuestran convincentemente la contribución esencial de los andrógenos (T, ASD, y DHT) a la maduración folicular normal y por lo tanto a la fertilidad femenina ^[5]. Cuando están presentes en la circulación sistémica participan activamente en la regulación de la secreción de gonadotropina y cuando lo están en el microambiente del ovario, actúan como importantes factores paracrinos para el mantenimiento del desarrollo folicular ^[8]. Investigaciones recientes demuestran que el tratamiento previo con andrógenos podría aumentar el número de ovocitos recuperados y la tasa de embarazo clínico en pacientes con mala respuesta ovárica. La comunicación intercelular también es importante para el crecimiento folicular, los andrógenos desempeñan un papel importante para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Uno de los mecanismos propuestos indica que los andrógenos promueven el aumento de la expresión de Conexina 37 (Cx37) en el folículo, mejorando el microambiente del ovario y por lo tanto la respuesta ovárica. Este mecanismo proporciona una base teórica para la posible adición de andrógenos en el tratamiento clínico de la mala respuesta ovárica ^[11].

Tabla 1. Resumen de los efectos de los andrógenos sobre los folículos en maduración en animales. Tomada de: “The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment?” ^[5]

Observación	Potencial Relevancia Clínica
Los diferentes tipos de andrógenos afectan de manera diferencial a los folículos ováricos dependiendo del estadio de diferenciación folicular.	Los efectos positivos y negativos reportados en la literatura podrían estar asociados al tipo de andrógenos utilizado.
La acción androgénica es dependiente de la concentración de la hormona esteroide.	
Los andrógenos afectan a los ovarios a través de la señalización genómica y no genómica.	
Las células más afectadas por la acción androgénica son las de la granulosa.	Las anomalías de las células de la granulosa podrían estar asociadas a pérdida ovárica prematura (pérdida de función ovárica antes de los 40) y otras anormalidades de la función ovárica.
La etapa de la maduración folicular más afectada: Folículos preantrales y antrales tempranos.	Los efectos de los andrógenos deben ser visibles en las concentraciones plasmáticas de AMH* y el recuento de folículos antrales..
Los andrógenos activan la actividad de la FSH en las células de la granulosa principalmente en la etapa antral.	La etapa antral debería responder mejor a la actividad sinérgica de los andrógenos y la FSH.

*Hormona Antimulleriana (AMH)

A pesar de que la respuesta ovárica parece mejorar en presencia de andrógenos, existen otras evidencias que los muestran como modificadores del crecimiento folicular como es el caso del síndrome de ovario poliquístico.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es considerado un trastorno endocrino-metabólico complejo, en el cual existe una secreción o acción excesiva de los andrógenos que afecta a diversos sistemas del organismo ^[12]. Las altas concentraciones plasmáticas de andrógenos se asocian con la disminución de la concentración de Hormona estimulante de la tiroides (TSH), concentraciones variables de hormonas esteroideas, anovulación y el desarrollo de quistes en el ovario (ovario poliquístico) ^[13]. Es la causa más común de infertilidad femenina, se estima que afecta al 5-10% de las mujeres durante y después de sus años reproductivos ^[14]. El SOP se caracteriza por una disfunción menstrual crónica (oligo o anovulación), fertilidad alterada, hirsutismo, acné, obesidad, hiper-androgenismo, trastornos metabólicos, como ser: dislipidemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y/o síndrome metabólico. También presenta mayor incidencia de hiperplasia endometrial, cáncer y ovarios poliquísticos ^[14] ^[5]. Existen hipótesis para su origen, se presume que es el resultado de la interacción de diversos factores entre ellos el desbalance hormonal, las anormalidades genéticas, los factores ambientales y el estilo de vida ^[14]^[15]. Es mucho más frecuente en familiares de pacientes con SOP que en la población general, lo que ha permitido deducir que tiene un fuerte componente genético. Otro factor postulado como predisponente para la programación del desarrollo del síndrome en las hijas de mujeres con SOP, es el hiperandrogenismo durante la gestación ^[12].

Las mujeres con SOP poseen un aumento en la frecuencia de pulso de hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), produciendo una secreción excesiva de LH y una adquisición prematura en la expresión receptores de LH. Esto provoca el crecimiento de folículos ováricos en etapas muy tempranas aumentando así la producción de andrógenos ováricos ^[15].

Un modelo de hiperandrogenismo (ratas alimentadas con ración suplementada con DHEA)^[16]^[14], mostró que las elevaciones en la DHEA sistémica pueden tener un impacto negativo sobre el folículo ovárico, ya que las ratas tratadas presentaron ovarios poliquísticos, porcentajes de ovulación bajos, ciclos estrales modificados y niveles hormonales alterados ^[16]. La abundancia relativa de proteínas similares a la Angiopoyetina 1 y 2 (ANGPTL 1 y ANGPTL 2) transcritas en las células del cúmulo de pacientes con SOP muestra cambios dinámicos durante la maduración ovocitaria. Específicamente las expresiones se incrementaron significativamente en la metafase indicando que la expresión de patrones de ARNm de ANGPTL1 y ANGPTL 2 están alterados durante la maduración ovocitaria en el SOP ^[17]. En ratas y monos, en etapa prenatal o neonatal, la exposición a dosis altas de andrógenos

induce el crecimiento folicular anormal durante la vida adulta del animal, lo que resulta en la formación de quistes y en consecuencia, anovulación^[13].

Los ovarios de pacientes de mujeres con SOP contienen de dos a tres veces el número normal de folículos antrales, y aportan un número mayor de tecas esteroidegenicamente activas para la producción de andrógenos ováricos^[12], los cuales podrían estar retroalimentando el mecanismo de falla en el crecimiento y maduración folicular.

Maduración Ovocitaria

La maduración ovocitaria es un complejo proceso que le permite al ovocito adquirir competencia para convertirse en un óvulo con potencial de ser fertilizado, requiere de múltiples mediadores que producen cambios nucleares y citoplasmáticos. Tras su activación, el ovocito inicia una fase de crecimiento, mientras que las células circundantes se vuelven cuboidales y proliferan dando lugar a los folículos primarios y secundarios^[18]. Los ovocitos inmaduros están detenidos en la profase I de la primera división meiótica, etapa de vesícula germinal (VG)^[19]. Ésta detención en el ciclo meiótico asegura que el ovocito complete pasos adicionales de su programa de diferenciación, la cual implica maduración nuclear, citoplásmica y epigenética, que finalmente lo llevará a la adquisición de competencia^[20]. La hormona 4-androstenediona (A4) inhibe la maduración meiótica de los ovocitos incluida la organización de los microtúbulos del huso, la alineación de los cromosomas en la placa metafásica y la exclusión del primer cuerpo polar^[21].

El desarrollo coordinado de células somáticas y germinales en el folículo ovárico requiere un intercambio continuo de información entre los dos compartimentos celulares, para el cual se encuentran acoplados metabólicamente. Sin embargo, y a pesar de la presencia de una maquinaria meiótica funcional, la progresión a través de la meiosis ocurre solo si los ovocitos se separan del entorno folicular, por lo que se concluye que dicha acción está regulada por señales constitutivas que elevan el AMPc intracelular y mantienen una alta actividad de la proteína quinasa A (PKA). A su vez, la PKA fosforila los componentes clave del ciclo celular que impiden la activación del factor de promoción de la fase M (MPF), imponiendo la detención meiótica^{[19][18]}. La reentrada de ovocitos en el ciclo celular meiótico (mientras aún se encuentra en el folículo) es el resultado de señales endocrinas y paracrinias complejas que actúan en diferentes momentos y se sincronizan entre sí.

En la anafase I, los cromosomas homólogos bivalentes, que se mantuvieron unidos durante la detención meiótica, finalmente se separan, y un conjunto se elimina con el primer cuerpo polar en la telofase I^[18]. La transición a metafase II está acompañada por un silenciamiento progresivo de la transcripción y profundos cambios estructurales en la cromatina dentro del núcleo del ovocito, que se condensa gradualmente en pequeños grupos y luego se asocia con el nucléolo. Para obtener un óvulo

capaz de convertirse en un embrión, es necesaria la condensación e intercambio adecuado del cromosoma y el ensamblaje del huso. Concomitantemente se produce una reorganización y reposicionamiento de los orgánulos intracelulares en el citoplasma del ovocito, durante la Meiosis I, extrusión del primer cuerpo polar y la metafase II.

La adquisición de la madurez por parte del ovocito depende también de la activación o inhibición de genes maternos que están presentes solo en la etapa de VG. Un ejemplo de estos genes maternos es el denominado ECAT, su regulación negativa ocasiona el deterioro del huso mitótico, impidiendo la maduración y desarrollo del ovocito, teniendo como resultado una fertilización ineficaz ^[20].

El análisis de alineación cromosómica de ovocitos detenidos en metafase I, mostró que muchos de ellos no tenían cromosomas correctamente alineados en el ecuador del huso meiótico, de manera similar, ovocitos en metafase II también mostraron cromosomas fuera de la placa en condiciones de hiperandrogenismo ^[22]. En experimentos en folículos *in vitro*, se estudiaron los efectos de A4 y T sobre el crecimiento del folículo antral y la maduración meiótica. La adición de cualquiera de los andrógenos alteró la producción endógena de A4, T, E3 y P4 del folículo y afectó la capacidad del ovocito para reanudar la meiosis. Además, se observó desplazamiento cromosómico en la placa de metafase en los ovocitos obtenidos de los folículos tratados con A4. Los folículos expuestos a una combinación de hCG y andrógenos aromatizables elevados alteraron el perfil de producción de esteroides, afectaron el desarrollo folicular y el potencial meiótico de los ovocitos ^[22]. Se ha mostrado además un alto número de Complejos Cumulus Ovocito (CCO) provenientes de ovarios de individuos trans cultivados *in vitro*, lo cual podría deberse a la regulación negativa de FSH y LH inducida por andrógenos, que resulta en anovulación y posteriormente en la acumulación de folículos antrales. Al momento de analizar los CCO un porcentaje de 34.30% se encontraba en metafase II lo que permitió observar una estructura del huso y alineación cromosómica normal.

Se demostró que los niveles séricos de AMH, secretada por la células de la granulosa comenzando en la etapa del folículo primario, se correlacionaron fuertemente con el número de CCO, no así con los niveles séricos de otras hormonas ni con la duración del tratamiento con T. Indicando que las células de la granulosa de los folículos primordiales, los folículos antrales y preovulatorios más grandes no contribuyen a la producción de AMH ^[2].

CONCLUSIONES

Al realizar la búsqueda bibliográfica mediante palabras claves en Pubmed encontramos que hasta el momento, existen pocas publicaciones y revisiones que abarquen el tema, y con modelos de investigación muy diversos. Se revisaron un total de 36 artículos referidos a mamíferos; en tan escaso número se encontraron resultados que se contraponen entre sí, impidiendo llegar a conceptos certeros.

De las lecturas realizadas, se puede concluir que los andrógenos no solo afectan la estructura del ovario sino que también al ovocito y su maduración. Aunque por el momento no se conocen los mecanismos específicos por medio de los cuales actúan los andrógenos en la maduración ovocitaria. Se debe continuar buscando un modelo extrapolable para el humano que permita explicar los fenómenos que ocurren bajo los efectos de las variaciones de las concentraciones séricas de andrógenos, cómo éstos se originan y desarrollan.

Es importante destacar que los efectos observados a nivel de los ovarios, específicamente en folículos y ovocitos, difieren en relación en la etapa vital (intrauterina- adulta) en la que se produce el ambiente hiperandrogénico. Es decir, mientras que en una mujer adulta no se demuestran cambios significativos, en hijas de madres con hiperandrogenismo, si se observan modificaciones relevantes sobre la función ovárica.

Naturalmente es muy poco frecuente encontrar un modelo animal de SOP, por lo cual el estudio y posterior categorización del mismo es complejo. Continuar con su estudio, tanto en modelos animales como en humanos permitirá avanzar en el entendimiento de los mecanismos patogénicos que podrían involucrar contribuciones genéticas y epigenéticas del crecimiento y maduración del folículo ovárico, así como a la etiología del SOP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fawcett, Don W - Blomm. Tratado de Histología. Ed 11. España, Madrid: Interamericana.McGraw - Hill; 1994. págs 858 - 859
2. De Roo C, Lierman S, Tilleman K, Peynshaert K, Braeckmans K, Caanen M, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;34(6):557–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.008>
3. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* [Internet]. 2000;21(2):200—214. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0394>
4. Wen X, Li D, Tozer AJ, Docherty SM, Iles RK. Estradiol, progesterone, testosterone profiles in human follicular fluid and cultured granulosa cells from luteinized pre-ovulatory follicles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:1–10.
5. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? 2011. <http://www.rbej.com/content/9/1/116>
6. Wang Z, Shen M, Xue P, Divall SA, Segars J. Female Offspring From Chronic Hyperandrogenemic Dams Exhibit Delayed Puberty and Impaired Ovarian Reserve. 2018;159(October 2017):1242–52.
7. Cópola DF, Nader J, Aguirre R. Síndrome de insuficiencia androgénica en la mujer. 2005;174–85.
8. Gervásio CG, Bernuci MP, Silva-de-Sá MF, Rosa-e-Silva ACJ de S. The Role of Androgen Hormones in Early Follicular Development. *ISRN Obstet Gynecol*. 2014;2014:1–11.
9. Sosa S, iquimicas. <https://iquimicas.com/esteroidogenesis-la-salud-ovarica/>
10. Ma Y, Andrisse S, Chen Y, Childress S, Xue P, Wang Z, et al. Androgen Receptor in the Ovary Theca Cells. 2017;158.:98–108.
11. Zhang Y, Xu Y, Kuai Y, Wang S, Xue Q, Shang J. Effect of testosterone on the Connexin 37 of sexual mature mouse cumulus oocyte complex. *J Ovarian Res* 9 (1):82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27876080>
12. Alonso C, Aristarán C, Ávila E, Bermolen V, Tihista A. Síndrome de ovario poliquístico y programación fetal. 2016;3(598):51–60.
13. Morales-ledesma L, Antonio J, Ramos D, Hernández AT. Polycystic ovary syndrome induced by exposure to testosterone propionate and effects of sympathectomy on the persistence of the syndrome. 2017;1–10.

14. Kim E-J, Jang M, Choi JH, Park KS, Cho I-H. An Improved Dehydroepiandrosterone-Induced Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Post-pubertal Improve PCOS's Features. *Front Endocrinol* 2018. <http://10.3389/fendo.2018.00735/full>
15. Paixão L, Ramos RB, Lavarda A, Morsh DM, Spritzer PM. Animal models of hyperandrogenism and ovarian morphology changes as features of polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-017-0231-z>
16. Jimenez PT, Frolova AI, Chi MM, Grindler NM, Willcockson AR, Reynolds KA, et al. DHEA-Mediated Inhibition of the Pentose Phosphate Pathway Alters Oocyte Lipid Metabolism in Mice. 2013;154-:4835–44.
17. Liu Z, Liu C, Hao C, Xue Q, Huang X, Zhang N, et al. Aberrant expression of angiopoietin-like proteins 1 and 2 in cumulus cells is potentially associated with impaired oocyte developmental competence in polycystic ovary syndrome Aberrant expression of angiopoietin-like proteins 1 and 2 in cumulus cells is potentially associated with impaired oocyte developmental competence in polycystic ovary syndrome. 2016;3590.
18. Conti M. Acquisition of oocyte competence to develop as an embryo : integrated nuclear and cytoplasmic events. 2018;24(3):245–66.
19. Gill A, Jamnongjit M, Hammes SR. Androgens Promote Maturation and Signaling in Mouse Oocytes Independent of Transcription : A. 2004;18(1):97–104.
20. Liu C, Li M, Li T, Zhao H, Huang J, Wang Y, et al. ECAT1 is essential for human oocyte maturation and pre-implantation development of the resulting embryos. *Sci Reports* ECAT1 is Essential Hum oocyte Matur pre-implantation Dev resulting embryos [Internet]. 2016;6(December):1–10. Available from: ECAT1 is essential for human oocyte maturation and pre-implantation development of the resulting embryos
21. Tarumi W, Itoh MT, Suzuki N. Effects of 5 α -Dihydrotestosterone and 17 β -Estradiol on the Mouse Ovarian Follicle Development and Oocyte Maturation. Zhang M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 9 [cited 2019 Jun 9];9(6):e99423. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0099423>
22. Romero S, Smitz J. Exposing cultured mouse ovarian follicles under increased gonadotropin tonus to aromatizable androgens influences the steroid balance and reduces oocyte meiotic capacity. *Endocrine*. 2010;38(2):243–53.