

# CONSIDERAÇÕES E QUESTIONAMENTOS SOBRE AS EVIDÊNCIAS DA OVOGÊNESE PÓS-NATAL EM MAMÍFEROS

## CONSIDERATIONS AND QUESTIONMENTS ABOUT EVIDENCE OF POST-NATAL OVOGENESIS IN MAMMALIAN

Fernanda de Almeida Pinho\*, Juliana Polisseni\*\*, Vera Maria Peters\*\*\*, Martha de Oliveira Guerra\*\*\*\*

### RESUMO

É apresentada uma revisão de literatura sobre a origem dos ovócitos primários em ovários de fêmeas adultas de mamíferos. Apesar de ser considerado um processo exclusivamente embrionário, vem se questionando a produção dessas células germinativas após o nascimento, processo denominado neo-ovogênese. Diferentes estudos vêm sendo apresentados para demonstrar a ocorrência da nova teoria, como a existência de células-tronco germinativas no epitélio do ovário ou de células-tronco de medula óssea. Dessa forma, é importante o estudo da neo-ovogênese, já que a mesma poderá proporcionar um benefício inigualável para a área de reprodução assistida.

### PALAVRAS-CHAVE

*Neo-ovogênese. Mamíferos. Ovócito.*

### ABSTRACT

A literature review about the origin of primary oocytes in ovaries of female adult mammals is shown. Although it was considered only an embryonic process, the production of the germ cells after birth has been questioned, a process called neovogenesis... Different studies have been shown to prove the occurrence of this new theory, like the existence of germ stem cells in ovarian germ epithelial or stem cells from bone marrow. Like this, it is important to study the neovogenesis, since it may provide a unique benefit to the area of assisted reproduction.

### KEY WORDS

*Neovogenesis. Mammals. Oocyte.*

A ovogênese é o processo de formação das células germinativas femininas, os ovócitos; estes são originadas dos gonócitos, os quais são incorporados aos cordões sexuais primários. Tal processo se inicia durante o desenvolvimento embrionário de mamíferos. Neste período, e após modificações morfológicas, as células germinativas femininas caracterizam-se como ovogônias (GUERRA, 2001) e iniciam a primeira divisão meiótica, porém ficam estagnadas em prófase I (OLIVEIRA et al., 2009).

A origem dos ovócitos primários em ovários de fêmeas adultas de mamíferos vem sendo discutida há décadas. (BUKOVISKY; SVETLIKOVA; CAUDLE, 2005) É importante ressaltar que a

ovogênese sempre foi considerada um processo exclusivamente embrionário, ou seja, as células da linhagem germinativa seriam diferenciadas em ovócitos primários durante o desenvolvimento embrionário, e a fêmea nascia com um “pool” de folículos primordiais fixo.

Já em 1870, Waldeyer, demonstrou que as fêmeas cessariam a produção de ovócitos durante, ou logo após o nascimento. (TILLY; NIIKURA; RUEDA, 2009) Mais recentemente, Liu e colaboradores (2007), através da quantificação da expressão de genes diretamente relacionados com desenvolvimento e crescimento das células germinativas (SCP3, Oct3, Oct4, c-KIT, PCNA e KI-6), comprovaram não haver indícios dos mesmos em ovários de mulheres adultas, dando credibilidade à possibilidade de a ovogênese ser exclusivamente embrionária. (SENEDA et al., 2008)

Entretanto, tal ideia vem sendo questionada e desafiada por pesquisadores, os quais acreditam que ocorre a produção de células germinativas foliculares após o nascimento, processo denominado de neo-ovogênese. Arai, em 1920, relatou a primeira aparição folicular em ratas dez dias após o nascimento, além de aumento no número de folículos setenta dias após o início da ovulação, defendendo a neo-ovogênese. Esta ideia teve mais força ainda na década de 20, quando se demonstrou a regeneração do tecido ovariano de galinhas não adultas que tiveram seu ovário retirado. (JOHNSON et al., 2005)

Correspondence author: Fernanda de Almeida Pinho. f.almeidapinho@yahoo.com.br. Centro de Biologia da Reprodução - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Caixa Postal 328, CEP 36001-970, Juiz de Fora, MG, Brasil.

\* Biomédica, aluna de estágio probatório para mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, Centro de Biologia da Reprodução – UFJF.

\*\* Bioquímica, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, Centro de Biologia da Reprodução – UFJF.

\*\*\* Bióloga, Doutora em Biologia Animal – UFRRJ, diretora e pesquisadora do Centro de Biologia da Reprodução – UFJF.

\*\*\*\* Médica, Doutora em Morfologia – UFMG, pesquisadora do Centro de Biologia da Reprodução – UFJF.

Agradecimentos: Rede Mineira TOXIFAR – FAPEMIG e Rede Mineira de BIOTERISMO – FAPEMIG.

Received: 10/2010

Accepted: 11/2010

Mais recentemente vem-se discutindo a relação da neo-ovogênese a um período reprodutivo específico das fêmeas, onde somente neste intervalo ocorreria a renovação e formação de folículos primordiais. Acredita-se, por exemplo, que 400-500 novos ovócitos são produzidos em fêmeas de camundongos adultos a cada ciclo estral, variando nas fases de metaestro/diestro. Kerr e colaboradores (2006), também corroboraram para esta afirmação, relatando a permanência constante do “pool” de folículos primordiais (cerca de 2.100 folículos por ovário) em fêmeas de camundongos, do 12º ao 100º dias de vida pós-natal, demonstrando a formação de novas estruturas durante a vida pós-natal dos animais estudados. (TILLY; NIIKURA; RUEDA, 2009)

A pergunta a ser feita é: como ou onde são formadas essas novas células? Diversas propostas vêm sendo apresentadas para demonstrar a ocorrência da neo-ovogênese, como a existência de células tronco germinativas (CSG) no epitélio do ovário ou a formação através de células tronco de medula óssea, ambas com potencial de gerar ovócitos.

Já em 1995, tentou-se demonstrar a existência de CGS no epitélio da superfície do ovário, e mais recentemente, células com fenótipo similar ao de ovócitos, foram identificadas através de culturas originadas deste epitélio. (BUKOVISKY; SVETLIKOVA; CAUDLE, 2005; FELICE, 2010) Para comprovar tal suposição, foi realizada a retirada da metade de um ovário de um camundongo adulto, sendo este de uma linhagem transgênica com expressão de GFP (proteína verde fluorescente) e enxertado na metade do ovário de outro camundongo, sem nenhuma mutação. Cerca de quatro semanas após o enxerto, foram identificados folículos constituídos de ovócitos positivos para GFP, no ovário do camundongo enxertado, reforçando assim, a nova teoria. (TILLY; NIIKURA; RUEDA, 2009; NORMILE, 2008)

Neste mesmo contexto, células proliferativas, expressando a proteína VASA (específica de células germinativas), têm sido purificadas a partir do ovário de camundongos adultos ou neonatos. Após transplante em ovários de receptores estéreis por quimioterapia, essas células produziram ovócitos que fertilizaram normalmente e produziram cria viável. (FELICE, 2010)

Já em 2005, Tilly e Johnson, relataram à formação de folículos em crescimento em camundongos estéreis quimicamente, através da transfusão de medula óssea e sangue periférico de fêmeas saudáveis e férteis. (TILLY; JONHSON, 2007) Outros estudos, porém, têm mostrado que as células da medula óssea não estão envolvidas com a formação, maturação e ovulação dos folículos, e sim relacionadas a um processo de regeneração após lesão no ovário. (FELICE, 2010)

Houve também a suposição de que outras células fossem capazes de formar, espontaneamente, ovócitos. (JONHSON et al., 2005; TILLY; RUEDA, 2008) A partir de um estudo in vitro, demonstrou-se a geração espontânea de ovócitos, utilizando-se células tronco embrionárias (ESC) em ratos transgênicos com expressão de GFP. As estruturas encontradas foram consideradas ovócitos devido às suas características

morfológicas, perfil de expressão gênica e síntese de estradiol. (TILLY; RUEDA, 2008) Estudos subsequentes até confirmaram estes achados, porém, revelaram que os ovócitos derivados de ESC não conseguiam progredir além da meiose, sendo incompetente para a fecundação. (TILLY; RUEDA, 2008; TILLY; NIIKURA; RUEDA, 2009)

Certamente, continua a ser um desafio a vencer o fato de haver ou não a continuação da ovogênese no ovário de uma fêmea de mamífero após o parto. Os estudos chegam cada vez mais perto de comprovar a nova teoria tratada neste artigo, porém ainda necessitam criar um consenso sobre quais parâmetros seriam mais satisfatórios para a identificação exata de um ovócito, e se tal célula tem competência para apresentar maturação plena para que, então, possa ser fertilizada. (TILLY; NIIKURA; RUEDA, 2009)

A ciência requer ainda investigações mais aprofundadas, já que se pode estar diante da modificação de um dogma, no qual sempre se acreditou não haver produção de ovócitos depois do nascimento. A neo-ovogênese proporcionará um benefício inigualável para a área de reprodução assistida, já que mulheres impossibilitadas de terem filhos, por falência ovariana ou pelo avanço da idade, poderão, a partir de células tronco ou de células do epitélio ovariano, recorrer às técnicas de reprodução assistida, caso seja mesmo confirmada.

## REFERÊNCIAS

- BUKOVISKY, A.; SVETLIKOVA, M.; CAUDLE, M. R. Oogenesis in cultures derived from adult human ovaries. **Reproductive Biology and Endocrinology**, Knoxville, v. 3, n. 17, p. 1-13, 2005.
- FELICE, M. Germ stem cells in the mammalian adult ovary: consideration by a fan of the primordial germ cells. **Molecular Human Reproduction**, Rome, v. 16, n. 9, p. 632-636, 2010.
- GUERRA, M. O. **Reprodução Feminina, fisiologia de hipotálamo, hipófise e ovário**. 1.ed. Editar, Juiz de Fora, 2001.
- JOHNSON, J.; SKAZNIK-WIKIEL, M.; LEE, H.; NIIKURA, Y.; TILLY, J. C.; TILLY, J. L. Setting the Record Straight on Data Supporting Postnatal Oogenesis in Female Mammals. **Cell Cycle**, Boston, v. 4, n. 11, p. 1471-1477, 2005.
- NORMILE, D. Study Suggests a Renewable Source of Eggs and Stirs More Controversy. **Science**, London, v. 324, n. 5925, p. 320, 2009.
- OLIVEIRA, E. G.; POLISSENI, J.; GUERRA, M. O.; PETERS, V. M. Mecanismos Fisiológicos e Bioquímicos Envolvidos na Ovogênese. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, Juiz de Fora, v. 1, n. 1, p. 29-33, 2009.
- SENEDA, M. M.; SILVA, K. C. F.; SANTOS, G. M. G.; et al. Foliculogênese em bovinos. In: **3º Simpósio Internacional de Reprodução Animal Aplicada**, 2008, Londrina, Biotecnologia da Reprodução em Bovinos, Londrina, 2008, p. 6 – 14.

TILLY, J. L.; RUEDA, B. R. Minireview: Stem Cell Contribution to Ovarian Development, Function, and Disease. **Endocrinology**, Boston, v. 149, n. 9, p. 4307-4311, 2008.

TILLY, J. L.; NIIKURA, Y.; RUEDA, B. R. The Currents Status of Evidence for and Against Postnatal Oogenesis in Mammals: A Case of Ovarian Optimism Versus Pessimism? **Biology of Reproduction**, Boston, v. 80, p. 2-12, 2009.

TILLY, J. L.; JOHNSON, J. Recent Arguments Against Germ Cell Renewal in the Adult Human Ovary. **Cell Cycle**, Boston, v. 6, n. 8, p. 879-883, 2007.