

---

## PAPEL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SEMEJANTE A LA INSULINA (IGF-1) EN LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA\*

Maria Inês Lenz Souza<sup>1</sup>  
Ginés Fernando Ramírez Benavides<sup>2</sup>  
Luís Fernando Uribe Velásquez<sup>3</sup>

### RESUMEN

Ha sido reportado que numerosos factores de crecimiento y citoquinas suprimen la producción del estradiol por las células de la granulosa *in vitro*, pero la asociación de la expresión de tales factores *in vivo* representado en los folículos sanos y su significado fisiológico no son claros. La propuesta de esta revisión es mostrar estudios que soportan la importancia *in vivo* e *in vitro* del factor de crecimiento semejante a insulina (IGF-1), un factor de naturaleza peptídica que se origina en las células de la teca y que por diversos mecanismos interviene en las funciones de crecimiento, desarrollo y maduración folicular, así como sus productos en interacción directa con otros factores tipo gonadotropinas, esteroides gonadales y aromatasa en rumiantes, equinos, cerdos y humanos. El IGF-1 juega un importante papel en la foliculogénesis inducida por las gonadotropinas, en la esteroidogénesis ovárica y en la función del cuerpo lúteo (CL), así como también modula la función pituitaria e hipotalámica. La revisión también explora los efectos del *status* nutricional en las concentraciones circulantes del IGF-1 y el papel endocrino del IGF-1 en el eje reproductivo.

**Palabras clave:** Factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1), folículos, ovario, dinámica folicular.

### ROLE OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR (IGF-1) IN THE OVARIAN FUNCTION REGULATION

#### ABSTRACT

Numerous growth factors and cytokines have been reported to suppress granulosa cell estradiol production *in vitro*, but the association of expression of such factors *in vivo* with follicle health status and their physiological significance are not clear. The purpose of this review is to show several studies that support the physiological importance *in vivo* and *in vitro* of Insulin-like Growth Factor (IGF-1), a peptidic factor that originates in the theca cells and that by different means acts upon follicular growth, development and maturation functions, as well as their products in direct interactions with other gonadotropins, gonadal steroids and aromatase in ruminants, horses, pigs and humans. IGF-I plays an important role in gonadotrophin-induced folliculogenesis, ovarian steroidogenesis and luteous body (LB) function. It also modulates pituitary and hypothalamus function. The review also explores the effect of the nutritional status in the circulating IGF-1 concentrations and the endocrine role of IGF-1 on the reproductive axis.

**Key words:** Insuline-like Growth Factor (IGF-1), follicles, ovary, follicular dynamic.

\* Trabajo financiado por la **FAPESP** – Sao Paulo – Brasil.

<sup>1</sup> Profesora, Departamento de Morfofisiología, UFMS, Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>2</sup> Profesor, Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

<sup>3</sup> Profesor, Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

Las interacciones metabólicas de las hormonas esteroidales y peptídicas involucradas en los procesos ováricos resultan críticas para el crecimiento folicular, la ovulación y la luteinización. Aunque las gonadotrofinas tengan un papel primario en el control del crecimiento y desarrollo folicular ovárico, otros factores están asociados con el proceso de la foliculogénesis, y requieren de factores peptídicos, producidos por las células de la granulosa, que a su vez potencializan de forma autocrina la estimulación de la FSH sobre la actividad aromataasa o regula de forma paracrina la producción de andrógenos en la teca como respuesta a LH (3,4,5,6,16,26,32,34).

Entre los factores asociados se encuentran la inhibina (y otros miembros de la familia TGF- $\beta$ ) y el IGF-1, con acciones metabólicas semejantes a las de la insulina; cada uno de los cuales es expresado y actúa de una manera celular específica en determinados momentos del crecimiento folicular (3,5,6,7,26,34). Esto está determinado por la presencia de receptores para IGF-1 y de insulina en los folículos, principalmente en las células de la granulosa de los grandes folículos, así como en el cuerpo lúteo (6,10,16,37,38,43); además, está involucrado en la regulación de la función de las células de la granulosa y de los folículos en muchas especies (ovinos, bovinos, porcinos, roedores, equinos y aves) (4,6,7,30,43,46). Células de la teca interna y de la granulosa tienen una concentración creciente de RNAm para el receptor 1 del IGF (IGFR-1), especialmente durante el desarrollo final del folículo (5). Durante el anestro estacional, fue observada en ovejas una mayor expresión del RNAm para los componentes del sistema IGF-2 en los folículos grandes, cuando se compararon con aquellos de menor tamaño, los cuales tenían más IGF-1 (12).

## LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento son secretados de forma paracrina o autocrina por varios tipos de células relacionados directamente con la regulación de la proliferación y diferenciación celular (5,6,7,11,23,30,40) y por el incremento de la proliferación celular, susceptibilidad alterada a la apoptosis y modificaciones en la morfología celular (3,7,27,50), aunque fueron inicialmente postulados como mediadores circulantes de las acciones de la hormona del crecimiento y como factores semejantes a la insulina (9,17,19,30,50).

### EL SISTEMA IGF (FACTOR DE CRECIMIENTO SEMEJANTE A INSULINA)

El sistema IGF está compuesto por dos tipos de receptores, estructural y funcionalmente diferentes, dos ligandos (IGF-1 e IGF-2) y seis proteínas de unión al IGF (IGFBPs), proteasas responsables de la liberación de los factores de crecimiento, ya sea por división del precursor o por proteólisis de estas proteínas de unión (7,13,19,21,23,31,33).

En las hembras no gestantes, los receptores para IGF-1 son detectados en las células de la granulosa del ovario, en el epitelio secretor del oviducto y de las glándulas endometriales del útero (10,47) y la expresión *in vivo* se ha unido a marcadores de salud folicular y desarrollo de receptores para gonadotrofinas, enzimas esteroidogénicas y marcadores de replicación celular (9,19,47). El IGF-2 actúa como un factor de crecimiento autocrino y paracrina, afectando la proliferación y la diferenciación de los fibroblastos perivasculares de los grandes vasos sanguíneos y capilares de los pericitos (5,12).

Los factores de crecimiento están relacionados con sistemas complejos que incluyen factores estructurales y funcionales, sus receptores y, en muchos casos, proteínas de unión o

proteoglicanos (7,19,23,32). Las IGFBPs, por su parte, son proteínas transportadoras de alta afinidad, que se unen al IGF, prolongan su vida media y bloquean su acción, con habilidad para inhibir en el ovario los efectos sinérgicos de IGF-1 y FSH (6,20,21,41,46,50). De esta forma, controlan la bioutilización de los IGFs (3,7,8,20,21,27,33) en acciones dependientes del tipo y del tamaño folicular, y son reguladas, a su vez, por el IGF-1 y por las gonadotropinas (38,50).

En ovinos, la atresia de los folículos inferiores a un diámetro de 2 mm está asociada (43) con el aumento en la actividad de la IGFBP, localizada dentro de las células foliculares y del *antrum*. En yeguas, la concentración del IGF-1 libre está negativamente correlacionada con los niveles de las IGFBP-2, 4 y 5, pero no con la IGFBP-3 (46). Las gonadotropinas maximizan la utilización de IGF-1 o de IGF-2 por sus receptores, en el proceso de desarrollo folicular y durante la vida media del cuerpo lúteo, ya que incrementan el IGF e inhiben la producción de IGFBP (30,38,50).

La elevación plasmática del IGF-1 está ampliamente asociada con el estradiol (10,46,50), y se torna importante no solamente para el desarrollo folicular, sino también para promover de forma directa la supervivencia del espermatozoide o del embrión precoz; o indirecta, por aumentar las secreciones del oviducto o del útero.

## REGULACIÓN DE LA FOLICULOGÉNESIS POR EL IGF

La regulación de la foliculogénesis es un proceso dinámico, en el cual el IGF-1 y el IGF-2 tienen un importante papel, ya que hay una compleja interrelación entre FSH, esteroides, factores de crecimiento y otras hormonas que controlan el desarrollo folicular (3,5,6,7,34,43,46,50). Los IGFs controlados por IGFBPs específicas, tienen un importante papel en la regulación del desarrollo folicular ovárico y su esteroidogénesis

(20,22,43,46), lo cual se ha probado porque la cantidad de IGFBP en el fluido folicular depende de la salud de este folículo (13,20,21,26); en folículos grandes sanos, las concentraciones de IGF-1 son positivamente correlacionadas con sus niveles séricos (7,23,50). A pesar de que las IGFBPs hayan mostrado tendencia de aumento en folículos atrésicos en relación con los sanos (13), no fueron encontradas diferencias estadísticas significativas entre ellas.

En todos los mamíferos, el IGF-1 estimula la proliferación (mitogénesis) y la esteroidogénesis de las células ováricas con su producción (23,24,26,31,41,43), y puede estar asociada a la insulina (5,42,43,50). Los IGFs actúan en el ovario como un mecanismo de amplificación local para la acción de las gonadotropinas, lo que facilita el desarrollo folicular; mientras que los IGFBPs parecen inhibir este proceso y llevar a la atresia (9,20,50). En las células de la granulosa, especialmente para el desarrollo del cuerpo lúteo inicial, el IGF-1 es un potente estimulante en la liberación de la progesterona y de la oxitocina (5,38). El IGF-1 y la oxitocina están involucrados en el control del tamaño folicular y de la proliferación celular folicular, así como en las secreciones de la progesterona, estrógeno, inhibinas A y B de la IGFBP-3 en folículos ováricos suinos (39). El efecto inhibitorio directo de la IGFBP sobre el crecimiento de las células ováricas es también posible a través de receptores específicos para IGFBPs (21). El IGF-1 folicular libre, en yeguas, es positivamente correlacionado con los niveles del estradiol, progesterona, androstenediona, IGF-1 e IGF-2 totales (46).

El IGF-1 se encuentra en concentraciones elevadas en folículos grandes, y su síntesis es estimulada mediante la acción sinérgica de la FSH y del estradiol, a pesar del papel progestérico de las células de la granulosa (17,32). En bovinos, el IGF-1 aumenta la liberación de LH estimulada por el GnRH, sin modificar el número de receptores para GnRH, e interactúa con el estradiol para incrementar la respuesta a este

factor liberador hipotalámico (11). No obstante, durante el anestro estacional, el IGF-2 ocupa en ovinos un papel más importante en la regulación autocrina y paracrina del desarrollo folicular (12). Ya en folículos de cerdas cultivados *in vitro*, se ha sugerido que la acción del IGF-1 suele ser mediada por la oxitocina (39).

Estudios iniciales evidenciaron la capacidad del ovario para producir IGF-1 e IGF-2, en las células de la teca interna y en la membrana de las células de la granulosa, donde se detectaron RNAm para IGF. Se observó que hay mayor producción de IGF-2 en las células de la teca y de la granulosa de folículos ováricos, en relación con el IGF-1, el cual fue dos veces menor que el IGF-2 (44). Posteriormente, fue reportada (38) la detección de la expresión del RNAm para IGF-1 en las células de la teca interna y de la granulosa, con niveles más altos en la teca antes de la selección folicular; en términos de fase del ciclo estral, se observó mayor expresión del RNAm para IGF-1, en hembras bovinas, durante la fase luteal inicial. La expresión del RNAm IGF-1 no fue detectada en células foliculares de folículos dominantes estrógeno-activos y estrógeno-inactivos de vacas pre y post-parto, lo que sugiere que el IGF-1 del fluido folicular es derivado principalmente del hígado (15).

Varios trabajos sugieren una posible relación entre las concentraciones de IGF-1 y de  $17\beta$ -Estradiol en rumiantes durante el estro, y lo explicaron argumentando que el IGF-1 puede interactuar con el estradiol para aumentar la respuesta al GnRH durante la fase de estro, además de contribuir en esta fase al aumento de la onda pre-ovulatoria de LH, en el ámbito hipofisiario (11). En cabras se encontraron concentraciones elevadas del IGF-1 durante el estro, inducidas por las elevaciones del estradiol plasmático. Estos investigadores afirman que el IGF-1 plasmático se origina principalmente desde el útero, después del tratamiento con estradiol en hembras (28).

En folículos pre-antrales bovinos cultivados *in vitro* se observó la importancia del sistema

IGF-1 en la regulación del desarrollo folicular, preservando los mecanismos fisiológicos de control (22). De forma semejante, otros autores concluyeron (37) que el IGF-1 estimula las células de la teca y de la granulosa en sus funciones *in vitro*. Indican que el IGF-1 tiene la habilidad de unirse a diferentes tipos de receptores, de forma dependiente de la concentración, ya que las señales del IGF-1 son receptores para sí mismo o para la insulina cuando hay una alta concentración plasmática. Así, como los receptores para insulina están presentes en el folículo, los efectos foliculares del IGF-1 (y tal vez de la hormona del crecimiento) pueden ser mediados vía receptores para IGF-1 o para insulina. El ovario, además de ser un lugar activo para síntesis y secreción de IGF-1 y de IGF-2, también sintetiza, secreta y degrada IGFBP (20,21). Vacas en periodo post-parto que ovulen en la primera onda de desarrollo folicular tienen una alta concentración del IGF-1, así como del receptor IGFR-1 en su folículo estrógeno-activo (15).

El mecanismo de inhibición de la producción de IGF-1 es activado por la insulina, FSH y por el cortisol (40). En bovinos, ovinos y porcinos, el crecimiento y la regresión folicular están asociados con modificaciones en las IGFBPs, más que en el IGF-1 o el IGF-2, porque estas alteraciones en las IGFBPs pueden cambiar los niveles de bioutilización de los IGFs, que estimulan la esteroidogénesis y la mitogénesis de los folículos en desarrollo (41).

Las concentraciones de IGF-1 y de IGF-2 no varían durante el crecimiento folicular final y la atresia (21,23,24); en contraste, los niveles de IGFBP-2, -4 y -5 disminuyen dramáticamente y aumentan durante el crecimiento folicular final y la atresia, modificaciones que son responsables por un incremento y un descenso en la bioutilización de IGF durante estos dos momentos, respectivamente (20,23). Las IGFBPs están involucradas en la regulación del reclutamiento folicular (35). Para reforzar esto, fue relatado que las IGFBPs-2 y -4 son conocidas por unirse a los componentes de la matriz

extracelular y directamente a las células, teniendo un papel clave como factores reguladores en la bioutilización del IGF en folículos bovinos (27). Las concentraciones de los esteroides y la actividad de las IGFBPs cambian mucho entre folículos pequeños antrales colectados del mismo animal y entre animales (35). En vacas (8), la reducción de la LH por la progesterona exógena fue asociada a un aumento en la IGFBP-2 (secretada por las células de la granulosa del ovario bovino). Las concentraciones del estradiol estuvieron negativamente correlacionadas con las IGFBPs (excepto IGFBP-3), mientras las concentraciones de progesterona estuvieron positivamente correlacionadas con las IGFBP-4 e -5, en folículos bovinos (35).

El aumento en la síntesis de IGF-1 estimula la actividad aromatasa e incrementa el número de receptores para LH (1,32), además de mediar las acciones de la hormona del crecimiento (GH) sobre la función folicular (14,17,37). La amplificación de la respuesta a la FSH culmina, mediante los factores de regulación autocrina (IGF-1 entre otros), al final de la selección folicular, con la expresión y síntesis de receptores de LH en las células de la granulosa. También la LH estimula el sistema aromatasa, suprime y apoya la FSH en la manutención del folículo, y mantiene la dominancia hasta el momento de la ovulación (32).

El descenso en las concentraciones séricas e intrafoliculares de IGF-1 debilita la actividad del ovario para sintetizar estradiol, una vez que este factor estimula las células de la granulosa en la producción estrogénica (15,17). El IGF-1 parece mediar los efectos de la FSH y de los estrógenos, facilitando la maduración del oocito (32,36).

El IGF-1 y el IGF-2 determinan el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células foliculares. Las acciones más importantes del IGF ovárico se observan cuando el IGF actúa, sinérgicamente, con las gonadotropinas, debido a la habilidad del IGF para aumentar no solo los números de receptores para FSH y

LH, sino también la actividad de los sistemas receptores de segundos mensajeros para estas hormonas (21). Al mismo tiempo, las gonadotropinas incrementan la expresión de receptores para IGF-1 (receptores tipo I) (23) y pueden incrementar la síntesis de este factor en las células de la granulosa.

La regulación gonadotrófica/somatotrófica en la producción de IGF-1, por las células de la granulosa, difiere entre bovinos, porcinos, ovinos y humanos (17,40,43). En el fluido folicular existen algunos factores inhibidores y otros estimulantes de la expansión de las células del *cumulus oophorus*, capaces de desencadenar el proceso de maduración del oocito. La existencia de relaciones entre las concentraciones de IGF-1 folicular y la fase de desarrollo del folículo se ha documentado en especies como bovinos, porcinos y ovinos, (17). En porcinos y bovinos, los tejidos ováricos contienen mRNA para IGF, y las concentraciones de IGF-1 en el fluido folicular aumentan con el tamaño folicular (44).

La infusión de IGF-1 en ovejas durante el ciclo estral (37) aumentó la secreción de estradiol durante la fase folicular, por estímulo de folículos estrogénicos adicionales. El estradiol previene la producción de una cantidad excesiva de IGF-1 dentro del folículo y evita la diferenciación prematura de las células de la teca y de la granulosa (40). En condiciones fisiológicas, el IGF-1 regula la actividad esteroideogénica de las células de la granulosa caprinas, cultivadas bajo condiciones libres de suero (4). En ovinos, estos mismos autores discuten que los efectos del IGF-1 dependen de la fase de maduración folicular, y su producción aumenta bajo la influencia del estradiol (29,40). En ovejas cíclicas (45) se encontraron niveles séricos de IGF-1 decrecientes entre los días 1 y 5, los cuales aumentaban entre los días 8 y 17 post-estro. Ya en hembras sincronizadas con progesterona y prostaglandina, el IGF-1 plasmático se presentó más alto. A través de un

experimento en el que se utilizó progesterona y GnRH, se hallaron concentraciones más altas de IGF-1 en folículos potencialmente ovulatorios, destinados a desarrollarse hasta cuerpos lúteos normales, comparados con aquellos destinados a tornarse cuerpos lúteos defectuosos. Se demostró también que el uso de progesterona puede tener una acción en la reorganización estructural y bioquímica del folículo antes o después de la ovulación, a través de una alteración en el sistema IGF-1 (16).

Los resultados obtenidos en bovinos, tratados o no con progesterona para reducir las concentraciones de LH, en el inicio de la desviación folicular (8), fueron consistentes con una acción del IGF-1 para facilitar el aumento del crecimiento y de la producción de estradiol por el folículo dominante en desarrollo. Adicionalmente a los efectos tróficos del LH sobre el folículo dominante, el IGF-1 y el estradiol pueden incrementar la sensibilidad de las células de la granulosa a la FSH (25). El efecto estimulante del IGF-1 sobre la esteroidogénesis de los folículos grandes (4) sugiere, según conclusiones, un papel clave en la selección folicular, porque los IGFs, producidos localmente en el ovario, pueden mediar o amplificar las acciones gonadotróficas en los folículos en crecimiento o seleccionados (9). Independiente del tipo de sincronización utilizado, las concentraciones de IGF-1 en animales experimentales (16) fueron significativamente mayores en el fluido folicular de folículos pequeños no estrogénicos, comparados con folículos estrogénicos grandes.

En cabras, realizando colectas diarias de sangre desde 8 días antes hasta 4 días después del estro (10), fueron verificados niveles de IGF-1 más altos durante el período estral en relación con la fase luteal. Las concentraciones plasmáticas de IGF-1 aumentaron, aproximadamente, 2 días antes del comportamiento estral, con el pico observado de acuerdo con la aparición del estro, o sea, próximo al pico pre-ovulatorio de LH. A

partir de entonces, declinaron a valores basales 4 ó 5 días después del estro, es decir, el descenso coincidió con la proximidad de la ovulación (8 horas después del final del estro). Aún en este experimento, cuando el estro fue inducido con  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , las concentraciones plasmáticas de IGF-1 se elevaron después del tratamiento, siendo significativamente mayores dos días más tarde, en relación con el período anterior; entonces, los niveles disminuyeron durante los 3 días posteriores al tratamiento.

El sistema IGF puede tener efectos indirectos en la angiogénesis en el cuerpo lúteo inicial, por las acciones estimulantes bajo la producción de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) en las células luteales, así como por la estimulación de la proliferación y diferenciación de estas mismas células (5).

Un aumento en el IGF-1, dentro de límites fisiológicos, es capaz de estimular la secreción de LH en ovinos (1). El IGF-1 y, en menor extensión, la insulina, estimulan la secreción de LH inducida por el GnRH, con esta acción aumentada, *in vitro*, por el tratamiento de las células con estradiol, el cual estimula la secreción de LH, dependiendo de la presencia de factores de crecimiento (49). Los efectos estimulantes de la insulina y del IGF-1 sobre los niveles del estradiol ovárico en bovinos (42) son, en parte, debidos a su habilidad para aumentar la acción de las gonadotrofinas sobre la esteroidogénesis folicular ovárica. Además, estos autores citan que la insulina y el IGF-1 también mejoran la producción de androstenediona, en parte por las células tecales bovinas y por aumentar el número de receptores para LH (50). El IGF-1 estimula la actividad de la aromatasa en las células bovinas de la granulosa. Como la FSH y la LH disminuyen la producción de IGF-1, tal vez el surgimiento de la LH, y secundariamente el de la FSH, inhiban la producción intraovárica de este factor de crecimiento, para prevenir la prematura diferenciación (actividad aromatasa aumentada) de las células de la granulosa de folículos en crecimiento (40). Sin embargo,

otros investigadores se refieren a un sinergismo entre el IGF-1, la insulina y el FSH para regular directamente la función folicular ovárica en bovinos (42).

Tanto las células del *cumulus* como del *antrum* de la granulosa están bajo la influencia de varias hormonas y factores de crecimiento, siendo los más importantes las gonadotropinas y el IGF-1 (18). Las células de la granulosa secretan IGF-1, a pesar de su contenido progesterónico (17). Durante el desarrollo folicular en bovinos, modificaciones en los niveles intrafoliculares de IGF-1 se deben a las alteraciones hormonalmente inducidas en las células de la granulosa, pero no en las teca, sobre la producción de IGF-1 (40). En esta especie, las concentraciones de IGF-1 en el fluido folicular pueden aumentar con el crecimiento de los folículos (10).

En ovinos, el IGF-1 estimula principalmente la proliferación de la granulosa de folículos pequeños (1-3mm), en cuanto induce la secreción de la progesterona por las células de la granulosa de folículos grandes (> 5mm), además de incrementar la producción esteroidogénica en las células de la teca (23). En células de la granulosa (4) de folículos antrales caprinos pequeños, medianos y grandes, el IGF-1 estimuló la secreción del estradiol y de la progesterona por las células de todas las categorías foliculares, aunque el mayor efecto haya sido sobre las células de los folículos grandes, actuando siempre sinérgicamente con la FSH.

Ellos concluyeron que la biosíntesis del estradiol y de la progesterona es regulada, diferencialmente, por el IGF-1, dependiendo del tamaño de los folículos de los cuales las células fueron obtenidas. Las concentraciones más elevadas de IGF-1 en el fluido folicular de folículos grandes, se debe al mayor número de células de la granulosa en aquellos folículos grandes y no a la mayor producción de IGF-1; éstas concentraciones fueron encontradas en vacas (40) y se relacionaron con los folículos pequeños. De forma semejante, el fluido folicular de ovejas

presentó mayores niveles de IGF-1 en folículos grandes (44), al contrario de la actividad de IGFBPs. Ya en ovejas estacionalmente anéstricas, se verificaron más IGF-2 en los folículos grandes y IGF-1 en los menores (12). En diferentes circunstancias, el IGF-1 y la FSH pueden actuar de forma sinérgica o antagónica (18).

En bovinos, el RNAm para el IGF-1 y el IGF-2 fue detectado en el cuerpo lúteo (48), a lo largo de la fase luteal del ciclo estral, siendo éste el sitio de producción y recepción del factor en este momento del ciclo. En la ampolla y en el istmo del oviducto (47) se verificaron concentraciones aumentadas de RNAm para IGF-1 y sus receptores, antes de la ovulación, en el período de alta dominancia del estradiol, en comparación con la fase luteal, lo que sugiere que las acciones del IGF son, primariamente, dentro del tejido del oviducto, posiblemente para aumentar la secreción de proteínas en su lumen, proporcionando un ambiente favorable a la fertilización y al desarrollo embrionario inicial. En ovejas durante, durante el estro, las concentraciones de RNAm para IGF-1 son máximas en las capas mucosa y muscular de la pared del oviducto y en el endometrio y miometrio (10).

## EL IGF-1 Y EL ESTADO NUTRICIONAL

El IGF-1 de origen periférico se involucra como modulador nutricional del eje neuroendocrino reproductivo, y se sabe que los niveles circulantes de este factor de crecimiento están elevados en la pubertad de los rumiantes (1). Hay un sistema IGF intra-hipofisario en ovinos, con la presencia de lugares de unión para el IGF-1 ampliamente distribuidos allí; el IGF-1 presenta un consistente papel endocrino en el control nutricional de la secreción de LH en la hipófisis (1,2). Considerando que se ha demostrado que el IGF-1 exógeno actúa como estimulante en la secreción de LH, estos autores postularon que él puede actuar como una señal metabólica

estimulante sobre el eje hipotalámico-hipofisiario en la pubertad ovina, aunque su sitio de acción sea desconocido. En ovejas, las modificaciones en la dieta alteran de forma significativa las concentraciones séricas de IGF-1, y parece que los niveles intraováricos son más resistentes (29). Durante un ayuno de 48 horas (40), se observó que las concentraciones séricas de IGF-1 en vacas disminuyen significativamente, en cuanto las del fluido folicular no se alteran, lo que sugiere que las producciones hepática y ovárica de este factor de crecimiento están bajo diferentes sistemas de control. Colectivamente, estos resultados indican que en bovinos las células de la granulosa y una menor extensión de las células tecales pueden contribuir con una porción del IGF-1 y del IGF-2 intrafolicular. Ovejas sometidas a la dieta de manutención del peso corporal (29) tuvieron concentraciones mayores de IGF-1 y de IGF-2 en el fluido folicular, que aquellas hembras mantenidas bajo dieta para ganancia de peso.

Durante períodos de subnutrición, cuando la insulina y la LH están reducidas, un descenso en el mecanismo inhibitorio sobre la producción intraovárica de IGF-1, puede ayudar a la continuidad de la función folicular, por manutención de los niveles intrafoliculares de IGF-1 (40). Contrariamente, los autores afirman que, durante períodos de estrés, cuando los niveles sistémicos de cortisol están elevados, un aumento en el mecanismo inhibitorio sobre la producción intraovárica de IGF-1 puede contribuir en la reducción de la función reproductiva. En vacas de leche durante el postparto precoz, el IGF-1 (50,51) ayuda a predecir el *status* nutricional y reproductivo. Vacas con una excesiva condición corporal durante el periodo seco o parición pierden más su condición corporal post-parto y tienen

un periodo más profundo y más largo del equilibrio energético negativo, una más pobre función hepática y niveles más bajos del IGF-1 al empezar el post-parto (51). Así, baja nutrición crónica reduce las concentraciones plasmáticas del IGF-1 (50).

En ovejas sometidas al *flushing* nutricional (36), el IGF-1 no se alteró, pero la hormona del crecimiento disminuyó mientras la insulina y la leptina se incrementaron, por lo que resultaron alteraciones intrafoliculares de estos sistemas metabólicos. El estímulo de estos sistemas intrafoliculares, para los investigadores, lleva a una supresión en la producción folicular de estradiol, y, por consecuencia, de su *feedback negativo* en el eje hipotálamo-hipofisiario, con aumento de la secreción del FSH, resultando en la estimulación de la foliculogénesis. Concentraciones crónicamente elevadas del GH estuvieron asociadas a los niveles aumentados del IGF-1 e insulina, pero evidenciaron niveles disminuidos de la leptina (14).

## CONCLUSIONES

Aunque las gonadotropinas presentan un papel primario en el control del crecimiento y desarrollo folicular ovariano, otros factores están involucrados en el proceso de la foliculogénesis. El IGF-1 es uno de estos muchos factores de crecimiento, con funciones especialmente en la regulación de las células de la granulosa y potentes acciones en la proliferación, diferenciación y esteroidogénesis de estas células. No obstante, también hay participación de la hormona del crecimiento y de la insulina en el ovárico. Además, existe una compleja interrelación entre las gonadotropinas, los factores de crecimiento, los esteroides y otras hormonas en el control del desarrollo folicular.



## REFERENCIAS

1. Adam C, Findlay PA, Moore AH. Effects of insulin-like growth factor-1 on luteinizing hormone secretion in sheep. *Anim. Reprod. Sci.* 1998; 50:45-56.
2. Adam C, Gadd T, Findlay P, Whates D. Insulin-like growth factor (IGF)-I stimulation of luteinizing hormone secretion, IGF-binding proteins (IGFBPs) and expression of mRNAs for IGFs, IGF receptors and IGFBPs in the ovine pituitary gland. *J. Endoc.* 2000; 166:247-254.
3. Armstrong D, Baxter G, Hogg C, Woad K. Insulin-like growth factor (IGF) system in the oocyte and somatic cells of bovine preantral follicles. *Reproduction* 2002; 123:789-797.
4. Behl R, Pandey R. Effect os recombinant insulin like growth factor-1 on caprine granulosa cell steroidogenesis, *in vitro*. *Small Rum. Res.* 1999; 33:165-169.
5. Berisha B, Schams D. Ovarian function in ruminants. *Dom. Anim. Reprod.* 2005; 9:305-317.
6. Félix L. Factores correguladores del crecimiento y diferenciación folicular independiente de gonadotropinas. Disponible en: [www.portalveterinaria.com](http://www.portalveterinaria.com) [consultado 23 diciembre 2003].
7. Ferreira J, Toniolli R, Duarte A, Moreira F, García J. Ação do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) e de suas proteínas ligadoras (IGFBPs) no desenvolvimento folicular de bovinos – Revisão. *Rev. Bras. Reprod. Anim.* 2002; 26:306-311.
8. Ginther O, Bergfelt D, Beg M, Kot K. Effect of LH on circulating oestradiol and follicular fluid factor concentrations during follicle deviation in cattle. *Reproduction* 2001; 122:103-110.
9. Hammond J. IGF (Insulin-like Growth Factor). In: Knobil E, Neill JD. *Encyclopedia of Reproduction*. San Diego: Academic Press; 1999. 2:781-789.
10. Hashizume T, Ohtsuky K, Matsumoto N. Plasma insulin-like growth factor-I concentrations increase during the estrous phase in goats. *Dom. Anim. Endoc.* 2000; 18:253-263.
11. Hashizume T, Kumahara A, Fujino M, Okada K. Insulin-like growth factor I enhances gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone release from bovine anterior pituitary cells. *Anim. Reprod. Sci.* 2002; 70:13-21.
12. Hastie P, Onagbesan O, Haresign W. Co-expression of messenger ribonucleic acids encoding IGF-I, IGF-II, type I and II IGF receptors and IGF-binding proteins (IGBP-1 to -6) during follicular development in the ovary of seasonally anoestrous ewes. *Anim. Reprod. Sci.* 2004; 84:93-105.
13. Irving H, Catanzariti K, Master M, Grant P, Owens P, Rodgers R. Insulin-like growth factor binding proteins in follicular fluid from morphologically distinct healthy and atretic bovine antral follicles. *Reprod. Fert. Dev.* 2003; 15:241-248.
14. Kadokawa H, Briegel J, Blackberry M, Blache D, Martin G, Adams N. Reproduction and plasma concentrations of leptin, insulin and insulin-like growth factor 1 in growth-hormone-transgenic female sheep before and after artificial insemination. *Reprod. Fert. Dev.* 2003; 15:47-53.
15. Kawashima C, Sudo N, Amaya C, Kaneko E, Matsui M, Matsunaga N, et al. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in development of an estrogen-active dominant follicle during the first follicular wave postpartum in dairy cows. *Reprod. Fert. Dev.* 2006; 19:242-243.
16. Khalid M, Basiouni G, Haresign W. Effect of progesterone pre-treatment on steroid secretion rates and follicular fluid insulin-like growth factor-1 concentrations in seasonally anoestrous ewes treated with gonadotrophin releasing hormone. *Anim. Reprod. Sci.* 1997; 46:69-78.
17. Khalid M, Haresign W, Luck M. Secretion of IGF-1 by ovine granulosa cells: effects of growth hormone and follicle stimulating hormone. *Anim. Reprod. Sci.* 2000; 58:261-272.

18. Khamsi F, Roberge S. Granulosa cells of cumulus oophorus are different from mural granulosa cells in their response to gonadotrophins and insulin-like growth factor-I. *J. Endoc.* 2001; 170:565-573.
19. Kim J, Fazleabas A. Growth factors. In: Knobil E, Neill JD. *Encyclopedia of Reproduction*. San Diego: Academic Press; 1999. 2:573-583.
20. Kobayashi Y, Jiménez F, Ireland J, Smith G. Evidence of a local negative role for cocaine and amphetamine regulated transcript (CART), inhibins and low molecular weight insulin like growth factor binding proteins in regulation of granulosa cell estradiol production during follicular waves in cattle. *Reprod. Biol. Endoc.* 2006; 4:22-32.
21. Lucy M. Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle. *J. Dairy Sci.* 2000; 83:1635-1647.
22. McCaffery H, Campbell B, Jelfer E. The effect of IGF-1 on the development of bovine preantral follicles *in vitro*. *Biol. Reprod.* 2001; 64:109.
23. Monget P, Monniaux D. Growth factors and the control of folliculogenesis. *J. Reprod. Fert.* 1995; 105:321-233.
24. Monget P, Fabre S, Mulsant P, Lecerf F, Elsen JM, Mazerbourg S, et al. Growth factors and ovarian physiology in domestic animals. *Biotechnologie Agron. Soc. Env.* 2001; 5 :16-17.
25. Monniaux D, Huet C, Besnard N, Clément F, Bosc M, Pisselet C, et al. Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. *J. Reprod. Fert.* 1997; 51:3-23.
26. Monniaux D, Monget P, Besnard N, Huet C, Pisselet C. Growth factors and antral follicular development in domestic ruminants. *Theriogenology* 1997; 47:3-12.
27. Nicholas B, Webb R, Hogg C, Baxter G, Goddard C, Armstrong D. Differentiative effects of IGF system components on bovine follicular cells. *Biol. Reprod.* 2001; 64:166.
28. Nonaka S, Hashizume T, Horiuchi M, Mikami U, Osawa T, Miyake Y, et al. Origin of plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) during estrus in goats. *J. Reprod. Dev.* 2003; 49:253-258.
29. O'Callaghan D, Yaakub H, Hyttel P, Spicer L, Boland M. Effect of nutrition and superovulation on oocyte morphology, follicular fluid composition and systemic hormone concentrations in ewes. *J. Reprod. Fert.* 2000; 118:303-313.
30. Onagbesan O, Vleugels B, Buys N, Bruggeman V, Safi M, Decuypere E. Insulin-like growth factors in the regulation of avian ovarian functions. *Dom. Anim. Endoc.* 1999; 17:299-313.
31. Peterson A, Ledgard A, Hodgkinson S. The proteolysis of insulin-like growth factor binding proteins in ovine uterine luminal fluid. *Reprod. Fert. Dev.* 1998; 10:309-314.
32. Picazo R, López A. Desarrollo folicular en el ovario de la especie ovina. *Inv. Agr. Prod. San. Anim.* 1995; 10:77-93.
33. Renaville R, Parmentier I, Hetzel S, Fontaine S, Haezebroeck V, Portetelle D. RIA method for plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 quantification in cattle at various physiological situations. *Biotech. Agro. Soc. Env.* 2001; 5:92.
34. Richards J, Russell D, Ochsner S, Hsieh M, Doyle K, Falender A, et al. Novel signaling pathways that control ovarian follicular development, ovulation, and luteinization. *Rec. Prog. Horm. Res.* 2002; 57:195-220.
35. Roberts A, Al-Hassan M, Fricke P, Echternkamp S. Large variation in steroid concentrations and insulin-like growth factor binding proteins exists among individual small antral follicles collected from within cows at random stages of the estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 2006; 84:2714-2724.
36. Scaramuzzi R, Campbell B, Downing J, Kendall N, Khalid M, Muñoz M, et al. 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. *Rep. Nut. Dev.* 2006; 46:339-354.
37. Scaramuzz R, Murray J, Downing J, Campbell B. The effects of exogenous growth hormone on follicular steroid secretion and ovulation rate in sheep. *Dom. Anim. Endoc.* 1999; 17:269-277.
  38. Schams D, Berisha B, Kosmann M, Einspanier R, Amselgruber W. Possible role of growth hormone, IGFs, and IGF-binding proteins in the regulation of ovarian function in large farm animals. *Dom. Anim. Endoc.* 1999; 17:279-285.
  39. Sirotkin A, Florkovicová I, Makarevich A, Schaeffer H, Kotwica J, Marnet P, et al. Oxytocin mediates some effects of insulin-like growth factor-I on porcine ovarian follicles. *J. Rep. Dev.* 2003; 49:141-149.
  40. Spicer L, Chamberlain C. Production of insulin-like growth factor-I by granulosa cells but not thecal cells is hormonally response in cattle. *J. Anim. Sci.* 2000; 78:2919-2926.
  41. Spicer L, Chamberlain C. Proteolysis of insulin-like growth factor binding proteins during preovulatory follicular development in cattle. *Dom. Anim. Endoc.* 2001; 21:1-15.
  42. Spicer L, Chamberlain C, Maciel S. Influence of gonadotropins on insulin- and insulin-like growth factor-I (IGF-I)-induced steroid production by bovine granulosa cells. *Dom. Anim. Endoc.* 2002; 22:237-254.
  43. Spicer L, Echternkamp S. The ovarian insulin and insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animals. *Dom. Anim. Endoc.* 1995; 12:223-245.
  44. Spicer L, Echternkamp S, Wong E, Hamilton D, Vernon R. Serum hormones, follicular fluid steroids, insulin-like growth factors and their binding proteins, and ovarian IGF mRNA in sheep with different ovulation rates. *J. Anim. Sci.* 1995; 73:1152-1163.
  45. Spicer L, Hanrahan J, Zavy M, Enright W. Relationship between ovulation rate and concentrations of insulin-like growth factor-1 in plasma during the estrous cycle in various genotypes of sheep. *J. Rep. Fert.* 1993; 97:403-409.
  46. Spicer L, Santiago C, Davidson T, Bridges T, Chamberlain C. Follicular fluid concentrations of free insulin-like growth factor (IGF)-I during follicular development in mares. *Dom. Anim. Endoc.* 2005; 29:573-581.
  47. Stevenson K, Whates D. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the ovine oviduct during the oestrous cycle. *J. Rep. Fert.* 1996; 108:31-40.
  48. Woad K, Baxter G, Hogg C, Bramley T, Webb R, Armstrong D. Expression of mRNA encoding insulin-like growth factors I and II and the type 1 IGF receptor in the bovine corpus luteum at defined stages of the estrous cycle. *J. Rep. Fert.* 2000; 120:293-302.
  49. Xia Y, Weiss J, Polack S, Diedrich K, Ortmann O. Experimental study: Interactions of insulin-like growth factor-I, insulin and estradiol with GnRH-stimulated luteinizing hormone release from female rat gonadotrophs. *Europ. J. Endoc.* 2001; 144:73-79.
  50. Zulu V, Nakada K, Sawamukai Y. Insulin-like growth factor-I as a possible hormonal mediator of nutritional regulation in reproduction in cattle. *J. Vet. Med. Sci.* 2002; 64:657-665.
  51. Zulu V, Sawamukai Y, Nakada K, Kida K, Moriyoshi M. Relationship among insulin-like growth factor-I, blood metabolites and postpartum ovarian function in dairy cows. *J. Vet. Med. Sci.* 2002; 64:879-885.