

Konu 6

Folikülogenezisin
Moleküler Temelleri

Dr. Önder ÇELİK
Dr. Ayşe YILDIRIM

Overler endokrin ve ekzokrin karma fonksiyona sahip organlardır. Dişi germ hücresi olan oositin üretimi endokrin fonksiyonu iken, seks hormonları olan östrojen ve progesteronun üretimi ekzokrin fonksiyonudur. Folikül yapısı overlerin ana fonksiyonel ünitesidir. Folikülogenezis, folikülün primordiyal fazdan başlayarak morfolojik olarak belirlenen primer, preantral ve antral fazları geçerek graaf veya preovulatuvar folikül fazıyla sonuçlanmasıdır. Ovulasyondan sonra folikül korpus luteuma dönüşür. Folikülogenezis sırasında oositler büyürken granüloza hücreleri de çoğalır ve farklılaşır. Oositin sonraki gelişimi ve birincil mayotik bölünmenin tamamlanması, oositin fertilizasyon için tubalardan geçişi sırasında olur (1,2).

Primordial germ hücreleri intrauterin folikülogenez sırasında çap olarak büyür ve mayotik olgunlaşmaya doğru gider. Bu işlev, primordial germ hücrelerinin 1. mayozun profaz aşamasının diktiyaten safhasına ulaşmış bu aşamada durması ile sonuçlanır. İntrauterin dönemde overlerde yaşayan her diktiyat oosit pregranüloza hücrelerinden oluşmuş tek katlı yassı hücre tabakası ile çevrilidir, bu hücreler daha sonra bazal lamina tarafından çevrilerek primordiyal foliküleri oluşturur. Doğumdan sonra primordiyal folikülerin büyük çoğunluğu periyodik olarak 3 haftalık büyüme fazına girerler. Oositin büyümesiyle beraber tek katlı yassı görünümde-

ki granüloza hücreleri de kübik bir şekil alacak biçimde farklılaşır ve primer folikülü oluşturur. Granüloza hücrelerinin çoğalması, foliküler bazal membranın içinde çok katlı granüloza hücreleri tarafından çevrelenmiş preantral foliküleri oluşturur. Puberteden sonra gonadotropinler ve FSH'nin etkisi ile folikülerin büyüme hızı artar ve granüloza hücreleri arasında birtakım boşlukların şekillendiği, antral folikülerin oluşumu gerçekleşir. Geniş antral foliküler içerisinde bulunan oositler olgunlaşma için yeterli kabiliyete sahip olmalarına rağmen, kendilerini çevreleyen granüloza hücreleri ile etkileşimlerinden dolayı gelişmeleri durmuş olarak kalırlar. LH pikine cevap olarak gelişmesini tamamlamış oositler birinci mayoz bölünmelerini tamamlarlar, ilk polar cisimciği atıp, metafaz II de duraklamış hale gelirler. LH piki ovulasyonla oositin atılmasından dolayısıyla folikül gelişiminin bitmesinden sorumludur. Bir siklusta ovülasyonla sonuçlanan folikülerin sayısı, büyüme için ortaya çıkan folikülerle karşılaştırılacak olursa daha az olacaktır. Çünkü bu folikülerin çoğu atreziye uğrar. Foliküler gelişimsel fazların herhangi birinde atretik olabilirler ama preantral fazda bu daha sıktır. Oositin folikül içerisinde ölümü intrensek te olabilir, foliküler hücrelerin ölümünün neticesi de olabilir (3-5).

Folikülogenez ve oogenez fertilizasyon ve embriyonik gelişim kapasitesine sahip matür oositi oluşturmak için gap junction tipi bağlantı kompleksleri aracılığıyla eş zamanlı iletişim ve koordinasyon sağlarlar. Oosit olmadan folikül oluşmaz ve oosit gelişimi çevresindeki granüloza hücreleri tarafından düzenlenir. Oositler folikül oluşumunu, düzenli granüloza hücre çoğalmasını, steroid yapımının düzenlenmesini ve gelişen folikülün üç boyutlu yapısının devam ettirilmesini sağlayan sinyalleri salgılar. Buna benzer olarak granüloza hücre sinyalleri mayotik duraklamayı düzenler, oosit büyümesini artırır ve mayoz ile oosit gelişiminin devamını kolaylaştırır (3-5).

Kronoloji

Her menstrüel siklusta ovülasyona uğrayan dominant folikül yaklaşık bir yıl önce ortaya çıkan primordiyal folikülden meydana gelir.

Östrojen

İnsan overinde, sağlıklı antral folikül granüloza hücreleri ve özellikle dominant foliküllerden preovulatar folikül granüloza hücreleri seviyesinde immunreaktif ER (östrojen reseptörü) ekspresyonu olur. Dominant olmayan foliküllerin granüloza hücreleri de LH piki zamanında ER pozitif olabilir. Pelletier ve El-Alfy, insan üreme organlarındaki ER'lerin hücrel lokalizasyonunu belirlemişlerdir. Büyüyen foliküllerin (primerden olgun foliküle kadar olan bütün basamaklarda) granüloza hücrelerinin nükleusunda, interstisyel glandda ve overin yüzey epitelinde ERb immunreaktivitesini saptamışlardır. Teka, interstisyel gland ve over yüzey epitelinde ERA varlığı çekirdek boya ile gösterilmiştir. Açıkçası östrojen müllerian memeli komplekslerinin büyümesinin ve farklılaşmasının desteklenmesinde hayati rol oynar. Östrojenlerin oynadığı rolde over folikül gelişiminin senkronizasyonu ile siklus ortası gonadotropin piki eşit öneme sahiptir. Ayrıca DES ile tedavi 200-300 mm çapından daha geniş foliküllerin büyüme hızını artırırken atrezi hızını azaltır. Östrojenlerin over foliküllerindeki granüloza hücrelerinin apoptozisini inhibe etme yeteneğinin gösterilmesi antiatretik olabileceği fikrini desteklemiştir (26,27).

Kalsiyum

Geleneksel teoriye göre steroidler nükleer reseptörlere bağlandıktan sonra gen transkripsiyonunu aktive edip protein sentezini başlatırlar. Bununla beraber östrojenlerin overlerde klasik olmayan başka bir yolu kullanabilme ihtimali vardır. Granüloza hücrelerinde olduğu gibi oositte membran aracılı, genomik olmayan östrojenik etkilerin varlığı dışlanmamalı. Bu yönüyle 17b-estradiol etkisiyle intrasitoplazmik kalsiyum değişimi bu olasılığı kuvvetle destekler. Spesifik olarak intrafoliküler östrojen direkt olarak klasik olmayan yoldan insan oositinin gelişimsel potansiyelini etkilediği düşünülmektedir. Tesarik and Mendoza germinal vezikül yırtılması sırasında (GVBD) intrasellüler kalsiyum salınımlarının, amfibilerde görülen işleve benzer şekilde 17b-estradiol aracılığı ile düzenlendiğini göstermişlerdir. Fertilizasyon

prosedürleri yardımıyla mikromanüplasyon uygulanan insan oositleri aspire edilince GVBD'ye uğramadığı görülmüştür (26).

Yetişkin insan overlerinde yeni primer folikül oluşumu mümkün mü?

Son çalışmalar yetişkin overlerinin tunika albugineasında bulunan CK+ mezenşimal progenitor hücrelerden yeni primer foliküllerin primitif granüloza ve germ hücre bileşenlerinin ya farklılaşarak ya da kendiliğinden oluşabildiğini göstermiştir (28). Biz de literatürde ilk defa domuz ince barsak submukozasını tavşanlara intraovarian nakil yaparak yeni primordial folikül oluşumunu gösterdik (29). Üreme periyodu süresince yeni primer foliküllerin oluşumu foliküler havuzdaki belirgin atreziyi kompanse edebilir. Bu en kaliteli oositin seçimine katkıda bulunabilir ve 18 ile 38 yaş arası kadınlardaki primer folikül sayısının göreceli olarak sabit kalmasını açıklar. Öyle görülüyor ki, üreme çağındaki kadınlarda primer folikül havuzu statikten ziyade farklılaşan ve gerileyen yapılarla dinamik bir topluluktur. Böyle bir foliküler döngünün esas hedefi, kalan folikülerde spontan veya çevresel faktörlerle meydana gelen genetik değişiklikleri elimine etmektir.

KAYNAKLAR

1. Epifano, O. and Dean, J. Genetic control of early folliculogenesis in mice. Trends Endocrinol. Metab. 2002;13;169-173.
2. Minegishi T, Kishi H, Tano M, Kameda T, Hiakawa T, Miyamoto K. Control of FSH receptor mRNA expression in rat granulosa cells by 39,59-cyclic adenosine monophosphate, activin, and follistatin. Mol Cell Endocrinol 1999;149:71-77.
3. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. Endocrine Reviews 1996;17;121-155.
4. Cecos F, Schwartz D, Mayaux MJ 1982 Female fecundity as a function of age. New England Journal of Medicine 1982;306;404-406.
5. Piette C, de Mouzon J, Bachelot A, Spira A. In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. Human Reproduction 1990;5;56-59
6. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev 2000; 21;200-214.

7. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999;140:5789-96.
8. Valdimarsson G, De Sousa PA and Kidder GM. Co-expression of gap junction proteins in the cumulus-oocyte complex *Molecular Reproduction and Development* 1993;36:7-15.
9. Li R and Mather JP. Lindane, an inhibitor of gap junction formation, abolishes oocyte directed follicle organizing activity in vitro. *Endocrinology* 1997;138:4477-4480.
10. Dietl, J. (1989) Ultrastructural aspects of the developing mammalian zona pellucida. In Dietl, J. (ed.), *The Mammalian Egg Coat*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 49-60.
11. Bleil, J.D. and Wassarman, P.M. Structure and function of the zona pellucida: identification and characterization of the proteins of the mouse oocyte's zona pellucida. *Dev. Biol.* 1980;76:185-202.
12. Yan, C., Wang, P., DeMayo, J., DeMayo, F.J., Elvin, J.A., Carino, C., Prasad, S.V., Skinner, S.S., Dunbar, B.S., Dube, J.L. et al. Synergistic roles of bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 in ovarian function. *Mol. Endocrinol.* 2001;15:854-866.
13. Kumar, T.R., Wang, Y., Lu, N. and Matzuk, M.M. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat. Genet.* 1997;15:201-204.
14. Bornslaeger, E.A., Mattei, P. and Schultz, R.M. Involvement of cAMP dependent protein kinase and protein phosphorylation in regulation of mouse oocyte maturation. *Dev. Biol.* 1986;114:453-462.
15. Richards, J.S., Russell, D.L., Ochsner, S. and Espey, L.L. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu. Rev. Physiol.* 2002;64:69-92.
16. Carabatsos, M.J., Elvin, J., Matzuk, M.M. and Albertini, D.F. Characterization of oocyte and follicle development in growth differentiation factor-9-deficient mice. *Dev. Biol.* 1998;204:373-384.
17. Otsuka, F., Yao, Z., Lee, T., Yamamoto, S., Erickson, G.F. and Shimasaki, S. Bone morphogenetic protein-15: identification of target cells and biological functions. *J. Biol. Chem.* 2000;275:39523-39528.
18. Yan, C., Wang, P., DeMayo, J., DeMayo, F.J., Elvin, J.A., Carino, C., Prasad, S.V., Skinner, S.S., Dunbar, B.S., Dube, J.L. et al. Synergistic roles of bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 in ovarian function. *Mol. Endocrinol.* 2001;15:854-866.
19. Carabatsos, M.J., Elvin, J., Matzuk, M.M. and Albertini, D.F. Characterization of oocyte and follicle development in growth differentiation factor-9-deficient mice. *Dev Biol.* 1998;204:373-384.
20. Wiktor-Jedrzejczak, W., Gordon, S. Cytokine regulation of the macrophage (M ϕ) system studied using the colony stimulating factor-1-deficient op/op mouse. *Physiol. Rev.* 1996;76:927-947.
21. Pollard, J. W., Stanley, E. R. Pleiotropic roles for CSF-1 in development defined by the mouse mutation osteopetrotic (op). *Adv. Dev. Biochem.* 1996;4:153-193.
22. Axel P. N. Themmen Anti-Müllerian Hormone: Its Role in Follicular Growth Initiation and Survival and as an Ovarian Reserve Marker *J Natl Cancer Inst* 2005;34:18 - 21
23. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999;140:5789 - 96.
24. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-83.
25. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-25.
26. Tesarik J, Mendoza C. Nongenomic effects of 17 β -estradiol on maturing human oocytes: relationship to oocyte developmental potential. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1438-1443.
27. Pelletier G, El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors α and β in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4835-4840
28. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;28:2:20.
29. Celik O, Esrefoglu M, Hascalik S, Gul M, Tagluk ME, Elter K, Aydin E, Use of porcine small intestinal submucosa to reconstruct an ovarian defect, *Int J Gynecol Obstet. Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106:218-22.