



Hormônio antimülleriano: pode uma realidade usada em seres humanos ser transferida a bovinos e búfalos

Antimüllerian Hormone: can a reality in humans translate to bovine and buffaloes

Rodrigo de Moraes^{1,6}, Nathália Nogueira da Costa², Otávio Mítio Ohashi²,
Simone do Socorro Damasceno Santos², Bruno Moura Monteiro³, Adriana Novaes Reis⁴,
Sebastião Tavares Rolim Filho⁵, Moisés dos Santos Miranda^{2,4}

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Marabá, PA, Brasil.

²Departamento de Reprodução Animal, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

³Faculdade de Zootecnia, Universidade Federal Rural da Amazônia, Paragominas, PA, Brasil.

⁴Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Pará, Castanhal, PA, Brasil.

⁵Faculdade Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém, PA, Brasil.

⁶Correspondência: rodrigo.morais@ifpa.edu.br

Resumo

O hormônio antimülleriano (AMH) nas fêmeas é produzido especificamente pelas células da granulosa dos folículos em crescimento e controla a velocidade do crescimento folicular ao inibir a enzima aromatase. Este hormônio tem sido explorado em várias aplicações biotecnológicas, sendo a mais bem estudada a relação positiva entre a sua concentração circulante e a população folicular antral (PFA) no ovário, tornando o AMH um indicador confiável desta característica em humanos e em outras espécies. O AMH também mostrou ser um indicador prognóstico positivo do rendimento de embriões em programas de ovulação múltipla e transferência de embriões (MOET) em bovinos, porém sua utilidade para identificar fêmeas doadoras de oócitos para produção de embriões *in vitro* (IVEP) ainda está em discussão. Em búfalos, apenas poucos estudos foram realizados até o momento, porém devido a baixa reserva folicular ovariana na espécie e a grande variabilidade individual, que criam um desafio para ART (*Assisted Reproduction Technology*) na espécie, o AMH surge com grande potencial de se tornar alternativa eficiente para a identificação precoce de doadores de oócitos para IVEP. Estudos sobre AMH demonstraram claramente sua utilidade como parte do "pacote de biotecnologia reprodutiva" em algumas espécies, especialmente em seres humanos. Em animais de produção, como bovinos, e principalmente no búfalo, estudos adicionais são necessários para definir a utilidade da AMH não apenas como um bom preditor da AFP, mas também como uma ferramenta chave em programas de biotecnologia reprodutiva em todo o mundo.

Palavras-chave: biotecnologia, ovário, foliculogênese.

Abstract

The antimüllerian hormone (AMH) in females is specifically produced by the granulosa cells of growing follicles and controls the speed of follicular growth by inhibit the enzyme aromatase. This has been recently explored in several biotechnological applications with the most well studied being the positive relationship between circulating concentration of circulating AMH and the antral follicular population (PFA) in the ovary, where AMH is becoming accepted as a reliable indicator of this characteristic in both humans and other species. AMH has also been shown to be a positive prognostic indicator of embryo yield in multiple ovulation and embryo transfer (MOET) in cattle, however its utility for identifying good oocyte donors for in vitro embryo production (IVEP) in bovines is still under debate. In buffaloes, only limited studies have been completed, however with the low ovarian follicular reserve in the species and the great individual variability creating a challenge for ART (Assisted Reproduction Technology) the enormous potential of AMH as an efficient alternative of early identification of oocyte donors for IVEP has been suggested. In summary, studies on AMH have clearly demonstrated its utility as part of the "reproductive biotechnology package" in some species, especially in humans and in farm animals such as cattle. In the buffalo, further studies are needed to define the usefulness of AMH not only as a good predictor of AFP but also as a key tool in buffalo reproductive biotechnology programs worldwide.

Keywords: biotechnology, ovary, folliculogenesis.

Introdução

Descrito pela primeira vez em 1947, o hormônio antimülleriano (AMH – *Anti-Müllerian Hormone*) é uma glicoproteína dimérica membro da superfamília de fatores de crescimento transformantes β (TGF- β ; Cate et al., 1986). Nos machos, a produção acontece nas células de Sertoli, enquanto nas fêmeas ocorre nas células da granulosa de folículos em crescimento no ovário. Assim desempenha importante papel no recrutamento folicular, portanto, no controle da reserva folicular ovariana (Durlinger et al., 1999; Campbell et al., 2012).



Baseando-se nos relatos advindos da medicina humana, o AMH passou a ser estudado também na medicina veterinária, especialmente levando-se em conta que o a concentração sérica é um confiável indicador da reserva folicular ovariana (Anderson et al., 2012; Broer et al., 2014). Sua produção específica nas células da granulosa de folículos em desenvolvimento possibilitou avanços nos estudos para seleção de fêmeas bovinas (Rico et al., 2011), ovinas (Lahoz et al., 2012; Pinto et al., 2018), caprinas (Monniaux et al., 2011) e bubalinas (Liang et al., 2016) com maior potencial para serem utilizadas em programas de múltipla ovulação e transferência de embriões (MOET).

A semelhança do que é feito em humanos, o estudo do AMH na espécie bovina também tem ajudado a ajustar doses de gonadotrofinas administradas durante programas de MOET (Monniaux et al., 2011). Além da utilização em programas de produção e transferência de embriões, a dosagem do AMH sérico de fêmeas bovinas vem contribuindo com a aspiração folicular seguida de produção *in vitro* de embriões (OPU/PIVE) mediante a seleção de fêmeas com maior reserva folicular, a partir das quais, possam ser recuperados mais oócitos e, consequentemente, produzidos mais embriões (Guerreiro et al., 2014; Batista et al., 2014). Nesse sentido, o AMH se tornou uma ferramenta capaz de selecionar animais com maior capacidade para a produção de embriões, com potencial utilidade para espécies com baixa população de folículos primordiais e antrais, como é o caso dos bubalinos (Ty Van et al., 1989; Baldrighi et al., 2014).

Apesar do AMH ser uma substância estudada há muitos anos, sua aplicação como biotecnologia da reprodução animal é recente e ainda pouco estudada na espécie bubalina. Esta revisão de literatura, portanto, tem por objetivo levantar os principais estudos relacionados ao uso do AMH como forma de subsidiar novos projetos o quais utilizem esta biotecnologia como ferramenta para a reprodução de búfalos.

O papel do AMH na Foliculogênese

Ao longo dos anos, em diversas espécies, estudos vêm mostrando o envolvimento do AMH na regulação da foliculogênese, e em função da sua grande relação com a gônada feminina, este hormônio surge se consolidando como o melhor marcador da reserva folicular ovariana disponível até o momento (Durlinger et al., 1999; Gigli et al., 2005; Carlsson et al., 2006; Campbell et al., 2012; Baldrighi et al., 2014).

O papel do AMH em fêmeas foi evocado principalmente pelos estudos que utilizaram ratas *knockout* para o gene do AMH (Durlinger et al., 1999). Observou-se o recrutamento de folículos primordiais em um ritmo mais acelerado que o normal, resultando em um ovário exaurido de folículos ainda em animais jovens. Apesar da exaustão folicular precoce, estas ratas apresentaram uma taxa de ovulação normal, porém com maior número de folículos atresícos ficando evidenciado no estudo que o AMH tem um importante papel na regulação do crescimento folicular.

Outros estudos demonstraram em roedores que a regulação da foliculogênese efetuada pelo AMH se dá tanto no recrutamento inicial, enquanto os folículos primordiais (fase gonadotrofina independente) começam a amadurecer e crescer, como no recrutamento cíclico, durante a fase gonadotrofina dependente, quando se promove o crescimento de um pequeno grupo de folículos antrais iniciais a partir dos quais os folículos dominantes são selecionados e destinados subsequentemente a ovular ou entrarem em atresia (McGee e Hsueh, 2000; Van Houten et al., 2010). Porém, em contraste com os roedores, foi relatado que em ovinos, o AMH apresenta baixa bioatividade em folículos primordiais, não afetando sua taxa de recrutamento. Por outro lado, em folículos antrais o AMH parece desempenhar a função de regulador da velocidade de crescimento folicular nessa espécie, uma vez que, quando em baixas concentrações, ocorre um aumento significativo tanto no número de folículos antrais como na taxa de ovulação (Campbell et al., 2012).

Contudo, a hipótese atualmente mais aceita é de que o AMH produzido pelas células da granulosa de pequenos folículos em crescimento inibe o recrutamento inicial e a seleção de folículos pré-antrais e antrais iniciais FSH-dependentes (Van Houten et al., 2010; Dewailly et al., 2014). Portanto, o efeito do AMH sobre a sensibilidade dos folículos ao FSH pode desempenhar um papel chave na determinação dos folículos que irão ser submetidos à seleção ou serem removidos por meio de atresia. Campbell et al. (2012) e Baarends et al. (1995) demonstraram, por exemplo, que há um padrão diferente de expressão da proteína do AMH no líquido intrafolicular de folículos que se tornarão atresícos ou não, mesmo que estejam no mesmo estágio de desenvolvimento. Ou seja, apesar de morfológicamente indistinguíveis, a diferença da expressão do AMH entre folículos pode torná-los mais ou menos sensíveis ao FSH e, portanto, mais propensos ou não a serem recrutados pelo FSH e seguir para o crescimento e eventualmente dominância.

A teoria dos efeitos inibitórios do AMH na transição de folículos primordiais para folículos primários foi confirmada inicialmente por estudos *in vitro* em ovários de camundongos neonatais e fragmentos do córtex ovariano bovino (Gigli et al., 2005), posteriormente esses achados também foram relatados em humanos (Carlsson et al., 2006). Atualmente tem-se sugerido então que o AMH exerce efeito negativo na proliferação das células da granulosa e na expressão da enzima aromatase (CYP19a1) durante o crescimento de pequenos folículos (Poole et al., 2016), o que consequentemente estabelece uma relação inversa entre as concentrações de AMH e estradiol (E₂) no fluido intrafolicular (Nielsen et al., 2011). Tal efeito inibitório do AMH sobre essa



aromatase parece ser dose dependente e está fortemente ativo até o momento em que ocorre a seleção para a dominância folicular. Além disso, o AMH parece prevenir que as células da granulosa sofram diferenciação prematura antes da seleção folicular (Poole et al., 2016). Com o avançar do crescimento folicular, as altas concentrações de estrógenos passam a inibir a expressão do AMH, sendo esse praticamente inexistente em folículos pré-ovulatórios (Campbell et al., 2012; Jeppesen et al., 2013). Como exemplo, um estudo utilizando seções adjacentes de folículos pré-ovulatórios do ovário de ovelha demonstrou claramente essa relação inversa (Campbell et al., 2012).

Alguns estudos também já relataram resultados conflitantes sobre a relação entre AMH e FSH. Enquanto Rico et al. (2011) observaram um efeito inibidor do FSH sobre a expressão do AMH em células granulosa em bovinos, Campbell et al. (2012) não detectaram efeito do FSH sobre a expressão do AMH em ovinos. Surpreendentemente, em ensaios realizados *in vitro* utilizando culturas de células da granulosa de humanos, Voutilainen e Miller (1987) notaram efeito estimulador do segundo mensageiro do FSH, o AMPc, sobre a expressão do AMH-mRNA, e Taieb et al. (2011) observaram que o FSH, bem como seu segundo mensageiro - AMPc, estimularam a produção do AMH-mRNA em células granulosa de mulheres, isoladas *in vitro*.

Além do seu efeito sobre a enzima esteroidogênica aromatase CYP19a1, há evidências de que o AMH reduz a sensibilidade dos receptores de LH e FSH em células da granulosa estimuladas pelas gonadotrofinas (Josso et al., 1998; Durlinger et al., 2001; Pellatt et al., 2011; Visser e Themmen, 2014). Em ratos *knockout* para o AMH, e com concentrações séricas de FSH mais baixos quando comparados às concentrações de ratos controle, observou-se aumento no número de folículos em crescimento, sugerindo que, na ausência do AMH, os folículos podem ser mais sensíveis ao FSH (Durlinger et al., 1999).

Esta hipótese foi confirmada em estudo posterior com culturas de folículos pré-antrais de rato *in vitro*, onde a presença de AMH durante o cultivo inibiu o desenvolvimento folicular (folículos com menor diâmetro) na fase FSH dependente (Durlinger et al., 2001). E finalmente, estudos mais recentes mostraram o efeito do AMH exógeno sobre a redução da expressão da enzima aromatase e o sobre a quantidade de receptores de LH em células da granulosa (Grossman et al., 2008; Nielsen et al., 2011).

O AMH como marcador da reserva folicular ovariana

Considerando-se que em mamíferos as fêmeas já nascem com uma reserva de gametas pré-definida durante a vida intrauterina (Wallace e Kelsey, 2010), a avaliação da reserva folicular ovariana mede o potencial reprodutivo do indivíduo em função da quantidade dos oócitos ainda presentes no ovário em diferentes momentos da vida pós-natal. Muitos estudos em roedores e em humanos têm sugerido que o AMH é o melhor teste hormonal disponível para este fim em termos de sensibilidade e especificidade em oposição a outros testes disponíveis de “envelhecimento” do ovário, tais como a dosagem da Inibina B, E₂ e FSH, que são testes ciclo-sexual-dependentes (variam conforme a fase do ciclo reprodutivo) e são indicadores relativamente tardios do processo contínuo de esgotamento da reserva ovariana de folículos primordiais (Hansen et al., 2011).

Em fêmeas com idade reprodutiva, além do AMH ser um indicador da reserva folicular ovariana pré-antral, a concentração deste hormônio no sangue tem apresentado forte correlação com a população de folículos antrais (PFA), como já demonstrado em diferentes espécies, como a humana (Bentzen et al., 2013), bovina européia (*Bos taurus*; Guerreiro et al., 2014; Gobikrushanth et al., 2017), bovina zebuína (*Bos indicus*; Batista et al., 2014; 2016), caprina (*Capra hircus*; Monniaux et al., 2011) e bubalina (*Bubalus bubalis*; Baldrighi et al., 2014; Liang et al., 2016). Em mulheres, por exemplo, Bentzen et al. (2013) relataram que o AMH apresentou correlação linear altamente significativa ($P < 0,001$) com a PFA total ($r = 0,86$).

Em bovinos também observou-se haver correlação entre as concentrações plasmáticas do AMH e a PFA em novilhas da raça Nelore ($r = 0,68$; $P < 0,05$) e Holandês ($r = 0,73$; $P < 0,05$) (Batista et al., 2014). Mais recentemente Gobikrushanth et al. (2017) observaram correlação entre PFA e o AMH em vacas Holandês no pós-parto, porém foram moderadas tanto para o dia da emergência da onda de crescimento folicular ($r = 0,59$; $P < 0,01$) como em um dia aleatório do ciclo estral ($r = 0,54$; $P < 0,01$). Além disso, encontraram uma alta repetibilidade entre as concentrações de AMH durante o ciclo estral ($0,73$; $P < 0,01$). Ainda, a correlação entre a PFA foi descrita em bezerras da raça Nelore ($r = 0,86$, $P < 0,0001$) e da raça Holandesa ($r = 0,78$; $P < 0,0001$) entre 2 e 4 meses de idade (Batista et al., 2016).

AMH em Búfalos

Estudos mostrando a utilização do AMH como marcador biotecnológico reprodutivo nesta espécie ainda são escassos e recentes na literatura (Baldrighi et al. 2014; Liang et al., 2016). Levando-se em consideração que esta espécie possui uma menor quantidade de folículos primordiais (Ty Van et al., 1989) e antrais (Baldrighi et al., 2014; Liang et al., 2016), e que os resultados obtidos em programas de OPU-PIV e MOET ainda são ruins quando comparada com a espécie bovina (Oba e Camargos, 2011). Diante do exposto, o estudo do potencial de



uso do AMH como um marcador biológico da reserva folicular ovariana se tornam imperativo na espécie bubalina.

O primeiro estudo avaliando as concentrações plasmáticas do AMH e a PFA no ovário com bubalinos foi conduzido por Baldrighi et al. (2014), onde comparam as concentrações séricas de novilhas búfalas (*Bubalus bubalis*, Murrah), novilhas *Bos taurus* (Holandês) e novilhas *Bos indicus* (Gir), previamente sincronizadas para a onda de crescimento folicular. As novilhas da raça Murrah apresentaram menor PFA (25,6 folículos) e concentração plasmática de AMH (0,18 ng/ml) em relação com as novilhas Gir (60 folículos e 0,60 ng/ml - AMH), sendo semelhantes às novilhas Holandês (35,9 folículos e 0,24 ng/ml - AMH). Além disso, os autores descreveram haver correlação positiva entre o PFA e o AMH sérico para novilhas búfalas ($r = 0,62$; $P < 0,01$), Holandês ($r = 0,66$; $P < 0,001$) e Gir ($r = 0,88$; $P < 0,001$).

Liang et al. (2016) avaliaram a concentração AMH no fluido folicular de bubalinos e relataram que a concentração do AMH em pequenos folículos (3-5 mm) foi de 4 a 12 vezes mais elevada do que o registrado em folículos médios e grandes respectivamente, demonstrando o declínio do AMH ao longo do crescimento folicular ovariano, fato já relatado em outras espécies (Monniaux et al., 2011; 2013; Rico et al., 2011). Porém, talvez a descoberta mais interessante do estudo tenha sido a correlação positiva ($r = 0,31$; $P < 0,05$) encontrada entre a concentração intrafolicular de AMH e a PFA, sugerindo um potencial uso do AMH para selecionar doadoras búfalas a serem utilizadas em programas de produção de embriões e estabelecer a base para novas investigações.

Recentemente, ao estudar as concentrações do AMH em novilhas búfalas da raça Murrah com puberdade precoce ou tardia, Kavya et al. (2017) observaram que as concentrações séricas de AMH plasmáticos foram maiores ($P = 0,0788$) para as novilhas com puberdade precoce em relação às de puberdade tardias. Surpreendentemente, este foi o primeiro estudo a relatar uma correlação não significativa entre a PFA e os níveis de AMH em ruminantes. Em éguas jovens (3 a 8 anos), esta correlação não significativa ($r = 0,40$; $P < 0,4$) já havia sido descrita por Claes et al. (2010), porém os mesmos autores observaram correlação positiva em éguas de meia idade (9 - 18 anos; $r = 0,60$; $P = 0,01$) e idade avançada (19-27 anos; $r = 0,86$; $P < 0,0001$). Kavya et al. (2017) relataram que o provável motivo da correlação não significativa entre as concentrações de AMH e a PFA foi a contagem de todos os folículos maiores que 1mm, e não somente os folículos maiores que 3 mm, como tradicionalmente utilizado. Esse critério diminuiu substancialmente a relação entre o AMH total produzido e o número de folículos que efetivamente produzem altas concentrações de AMH.

Conclusão

Em diversas espécies de mamíferos tem sido confirmada a forte correlação que existe entre a dosagem sérica do AMH e a PFA em fêmeas para qualquer fase do ciclo estral. A não dependência dos estágios foliculares promovidos por gonadotrofinas para sua produção permite haver uma boa predição da PFA mesmo em fêmeas em anestro, o que certamente facilita as aplicações desta ferramenta como biotecnologia da reprodução.

No campo da reprodução assistida em animais de produção, apesar dos avanços, ainda há poucos estudos sobre o AMH, principalmente em bubalinos. Para melhor entendimento, estudos que investiguem diferenças inter- e intra-específicas, inter- e intra-raciais e perfil do AMH ao longo da vida reprodutiva de fêmeas ruminantes podem ser conduzidos. Da mesma forma, estudos mais aplicados que busquem utilizar o AMH como preditor da eficiência de algumas das técnicas reprodutivas, para que, em um futuro próximo, possamos saber o real benefício da dosagem deste hormônio como parte do “pacote biotecnológico reprodutivo”, também em animais de produção.

Referências

- Anderson RA, Nelson SM, Wallace WHB.** Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? *Maturitas*, v.71, n.1, p.28-33, 2012.
- Baarends WM, Hoogerbrugge JW, Post M, Visser JA, De Rooij DG, Parvinen M, Themmen AP, Grootegoed JA.** Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression during postnatal testis development and in the adult testis of the rat. *Endocrinol*, v.136, n.12, p. 5614-5622, 1995.
- Baldrighi JM, Sá Filho MF, Batista EOS, Lopes RNVR, Visintin JÁ, Baruselli OS, Assumpção MEOA.** Anti-Mullerian Hormone Concentration and Antral Ovarian Follicle Population in Murrah Heifers Compared to Holstein and Gyr Kept Under the Same Management. *Reprod Domest Anim*, v. 49, n. 6, p.1015-1020, 2014.
- Batista EO, Guerreiro BM, Freitas BG, Silva JC, Vieira LM, Ferreira RM, Rezende RG, Basso AC, Lopes RN, Rennó FP, Souza AH, Baruselli OS.** Plasma anti-Müllerian hormone as a predictive endocrine marker to select *Bos taurus* (Holstein) and *Bos indicus* (Nelore) calves for *in vitro* embryo production. *Domest Anim Endocrinol*, v.54, p.1-9, 2016.
- Batista EO, Macedo GG, Sala RV, Ortolan MD, Sá Filho MF, Del Valle TA, Jesus EF, Lopes RN, Rennó**



- FP, Baruselli PS.** Plasma antimüllerian hormone as a predictor of ovarian antral follicular population in *Bos indicus* (Nelore) and *Bos taurus* (Holstein) heifers. *Reprod Domest Anim*, v.49, n.3, p.448-452, 2014.
- Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN.** Ovarian Antral Follicle Subclasses and Anti-Müllerian Hormone During Normal Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, v.98, p.1602-1611, 2013.
- Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC.** Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod*, v.20, n.5, p. 688-701, 2014.
- Campbell BK, Clinton M, Webb R.** The role of anti-müllerian hormone (AMH) during follicle development in a monovulatory species (Sheep). *Endocrinology*, v.153, n.9, p. 4533-4543, 2012.
- Carlsson IB, Scott JE, Visser JA, Ritvos O, Themmen AP, Hovatta O.** Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles *in vitro*. *Hum Reprod*, v.21, n.9, p.2223-2227, 2006.
- Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP, Fisher RA, Bertoni JM, Torres G, Wallner BP, Ramachandran KL, Ragin RC, Manganaro TF, MacLaughlin DT, Donahoe PK.** Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human genes in animal cells. *Cell*, v.45, p.685-698, 1986.
- Claes A, Ball BA, Scoggin KE, Esteller-Vico A, Kalmar JJ, Conley AJ, Squires EL, Troedsson MH.** The interrelationship between anti-Müllerian hormone, ovarian follicular populations and age in mares. *Equine Vet J*, v.47, p.537-541, 2010.
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C, Mason H, Nelson SM, Visser JA, Wallace WH, Anderson RA.** *Hum Reprod*, v.20, n.3, p.370-385, 2014.
- Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP.** Anti-Müllerian Hormone Attenuates the Effects of FSH on Follicle Development in the Mouse Ovary. *Endocrinology*, v.142, p.4891-4899, 2001.
- Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP.** Control of Primordial Follicle Recruitment by Anti-Müllerian Hormone in the Mouse Ovary. *Endocrinology*, v.140, n.12, p.5789-5796, 1999.
- Gigli I, Cushman RA, Wahl CM, Fortune JE.** Evidence for a Role for Anti-Müllerian Hormone in the Suppression of Follicle Activation in Mouse Ovaries and Bovine Ovarian Cortex Grafted Beneath the Chick Chorioallantoic Membrane. *Mol Reprod Dev*, v.488, p.480-488, 2005.
- Gobikrushanth M, Dutra PA, Bruinjé TC, Colazo MG, Butler ST, Ambrose DJ.** Repeatability of antral follicle counts and anti-Müllerian hormone and their associations determined at an unknown stage of follicular growth and an expected day of follicular wave emergence in dairy cows. *Theriogenology*, v.92, p.90-94, 2017.
- Grossman MP, Nakajima ST, Fallat ME, Siow Y.** Müllerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. *Fertil Steril*, v.89, n.3, 2008.
- Guerreiro BM, Batista EO, Vieira LM, Sá Filho MF, Rodrigues CA, Castro Netto A, Silveira CR, Bayeux BM, Dias EA, Monteiro FM, Accorsi M, Lopes RN, Baruselli PS.** Plasma anti-Müllerian hormone: an endocrine marker for *in vitro* embryo production from *Bos taurus* and *Bos indicus* donors. *Domest Anim Endocrinol*, v.49, p.96-104, 2014.
- Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB.** Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*, v.95, n.1, p.170-175, 2011.
- Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, Raine-Fenning N, Campbell BK, Yding Andersen C.** Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*, v.19, n.8, p.519-527, 2013.
- Josso N, Racine C, di Clemente N, Rey R, Xavier F.** The role of anti-Müllerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol*, v.145, p.3-7, 1998.
- Kavya KM, Sharma RK, Jerome A, Phulia SK, Singh I.** Anti-Müllerian hormone and antral follicular count in early and delayed pubertal Murrah buffalo heifers. *Livest Sci*, v.198, p.89-92, 2017.
- Lahoz B, Alabart JL, Monniaux D, Mermillod P, Folch J.** Anti-Müllerian hormone plasma concentration in prepubertal ewe lambs as a predictor of their fertility at a young age. *BMC Vet Res*, v.8, n.1, p.118, 2012.
- Liang A, Salzano A, D'Esposito M, Comin A, Montillo M, Yang L, Campanile G, Gasparrini B.** Anti-Müllerian hormone (AMH) concentration in follicular fluid and mRNA expression of AMH receptor type II and LH receptor in granulosa cells as predictive markers of good buffalo (*Bubalus bubalis*) donors. *Theriogenology*, v.86, n.4, p.963-970, 2016.
- McGee EA, Hsueh AJ.** Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles. *Endocrinol Rev*, v.21, n.2, p.200-214, 2000.
- Monniaux D, Baril G, Laine AL, Jarrier P, Poulin N, Cognié J, Fabre S.** Anti-Müllerian hormone as a predictive endocrine marker for embryo production in the goat. *Reproduction*, v.142, n.6, p.845-854, 2011.
- Monniaux D, Drouilhet L, Rico C, Estienne A, Jarrier P, Touzé JL, Sapa J, Phocas F, Dupont J, Dalbiès-**



- Tran R, Fabre S.** Regulation of anti-Müllerian hormone production in domestic animals. *Reprod Fertil Dev*, v.25, p.1-16, 2013.
- Nielsen ME, Rasmussen IA, Kristensen SG, Christensen ST, Møllgård K, Wreford Andersen E, Byskov AG, Yding Andersen C.** In human granulosa cells from small antral follicles, androgen receptor mRNA and androgen levels in follicular fluid correlate with FSH receptor mRNA. *Mol Hum Reprod*, v.17, n.1, p.63-70, 2011.
- Oba E, Camargos AS.** Produção *in vitro* de embriões bubalinos. *Rev Bras Reprod Anim*, v.35, n.2, p.80-87, 2011.
- Pellatt L, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, Brown K, Simpson ER, Mason HD.** Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril*, v.96, n.5, p.1246-1251.e1, 2011.
- Pinto PHN, Balaro MFA, Souza-Fabjan JMG, Ribeiro LDS, Bragança GM, Leite CR, Arashiro EKN, de Moraes Silva K, Da Fonseca JF, Brandão FZ.** Anti-Müllerian hormone and antral follicle count are more effective for selecting ewes with good potential for *in vivo* embryo production than the presence of FecGE mutation or eCG pre-selection tests. *Theriogenology*, v.113, p.146-152, 2018.
- Poole DH, Ocón-Grove OM, Johnson AL.** Anti-Müllerian hormone (AMH) receptor type II expression and AMH activity in bovine granulosa cells. *Theriogenology*, v.86, n.5, p. 1353-1360, 2016.
- Rico C, Médigue C, Fabre S, Jarrier P, Bontoux M, Clément F, Monniaux D.** Regulation of anti-Müllerian hormone production in the cow: a multiscale study at endocrine, ovarian, follicular, and granulosa cell levels. *Biol Reprod*, v.84, n.3, p.560-571, 2011.
- Taieb J, Grynberg M, Pierre A, Arouche N, Massart P, Belville C, Hesters L, Frydman R, Catteau-Jonard S, Fanchin R, Picard JY, Josso N, Rey RA, di Clemente N.** FSH and its second messenger cAMP stimulate the transcription of human anti-Müllerian hormone in cultured granulosa cells. *Mol Endocrinol*, v.25, n.4, p.645-655, 2011.
- Ty Van L, Chupin D, Driancour MA.** Ovarian Follicular Populations in Buffaloes and Cows. *Anim Reprod Sci*, v.19, p.171-178, 1989.
- van Houten EL, Themmen AP, Visser JA.** Anti-Müllerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function. *Ann Endocrinol*, v.71, n.3, p.191-197, 2010.
- Visser JA, Themmen APN.** Role of anti-Müllerian hormone and bone morphogenetic proteins in the regulation of FSH sensitivity. *Mol Cell Endocrinol*, v.382, n.1, p.460-465, 2014.
- Voutilainen R, Miller WL.** Human Mullerian Inhibitory Factor Messenger Ribonucleic Acid is Hormonally Regulated in the Fetal Testis and in Adult Granulosa Cells. *Mol Endocrinol*, v.1, p.604-608, 1987.
- Wallace WHB, Kelsey TW.** Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS ONE*, v.5, n.1, p.1-9, 2010.
-