A microscopic image of a tissue section, likely from the testis, showing spermatogonia. The cells are arranged in a curved, layered pattern, with some cells showing distinct nuclei and others appearing more elongated or spindle-shaped. The overall appearance is that of a developing germinal epithelium.

Atlas de Histología Vegetal y Animal

Tipos celulares

ESPERMATOGONIA

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Abril 2023)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1 Espermatogonia

1

1 Espermatogonia

Las espermatogonias son las células germinales que se encuentran en las gónadas de los animales macho. En los animales cuyos testículos están formados por túbulos seminíferos, las espermatogonias se encuentran en contacto con la lámina basal de esos túbulos. Se denomina espermatogonia a las células germinales masculinas antes de que entren en meiosis (Figura 2).

Hay varios tipos de espermatogonias: las espermatogonias indiferenciadas, denominadas genéricamente como A (As, A_{pair}, A_{al4}, A_{al8} y A_{al16}), y las espermatogonias en proceso de diferenciación, o comprometidas, que se denominan A₁, A₂, A₃, A₄, In y B (Figura 1). En las espermatogonias indiferenciadas hay células troncales individuales (As; s de single), y otras que forman sincitios tras divisiones incompletas de los citoplasmas células: A_{pair} (pair: pareja), A_{al4} (4 células), A_{al8} (8 células) y A_{al16} (16 células). Un sincitio es un citoplasma compartido por dos o más núcleos.

Actualmente hay evidencias de que las espermatogonias indiferenciadas que no son las As pueden desgajarse de sus compañeras y dar lugar a nuevas As que inicien un nuevo sincitio o linaje clonal (A_{pair}, A_{al4}, etc). De hecho, las As normalmente forman A_{pair} y no dos As individuales tras su división. Sin embargo, la probabilidad de que eso ocurra disminuye a medida que el sincitio aumenta de tamaño. Es decir, es menos probable en A_{al16} que en A_{pair}. Por otra parte las espermatogonias en diferenciación ya no tienen vuelta atrás.

La transición de espermatogonia A a A₁ implica el compromiso de llevar a cabo la meiosis, luego aunque las espermatogonias A₁ a B se pueden dividir por mitosis, ya están predestinadas a entrar en meiosis y se convertirán en espermatozoides (Figura 1). Por eso se les denomina espermatogonias en proceso de diferenciación o comprometidas. Como todas las células madre de los tejidos, las espermatogonias tipo A son muy escasas, en ratones representan 0.03 % de todas las células germinales del testículo.

La transición de A a A₁ necesita a la vitamina A, en forma de ácido retinoico, como señal para que

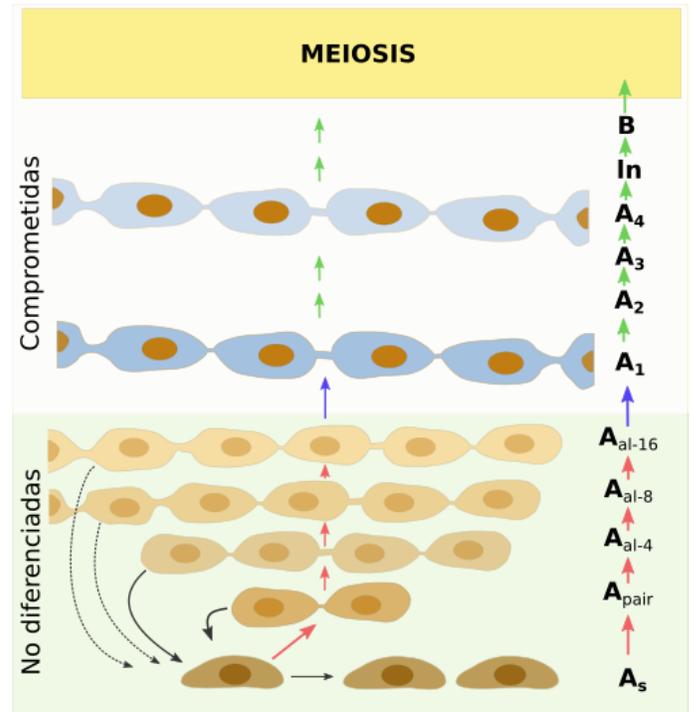


Figura 1: Estadios de desarrollo de las espermatogonias en mamíferos. Las flechas negras indican caminos que pueden seguir las espermatogonias indiferenciadas para convertirse en As. El grosor y solidez de la flecha trata de indicar la probabilidad de que ocurra el suceso. (Adaptado de Phillips et al., 2010, y de Mäkela y Hobbs, 2019).

tenga lugar. El ácido retinoico puede ser liberado por las células de Sertoli, aunque también por las células germinales. Se ha postulado que el inicio de la espermatogénesis es causado por la liberación de ácido retinoico desde las células de Sertoli, y que el proceso continua con la liberación posterior por parte de las propias células germinales. El camino desde A₁ hasta la entrada en meiosis es complejo pero coordinado e irreversible diferenciación en diferentes tipos de espermatogonias es por oleadas, provocado porque las citocinesis no son completas y las células de una cohorte comparten sus citoplasmas a través de puentes entre células. De manera que hay poblaciones de células que son clones que se dividen y diferencian coordinadamente.

En los tubos seminíferos de ratón, sólo un 17 % de la longitud del tubo se está dando la transición de A a A₁, además de espermiogénesis (diferenciación de los espermatozoides). Además, distintos estados de difer-

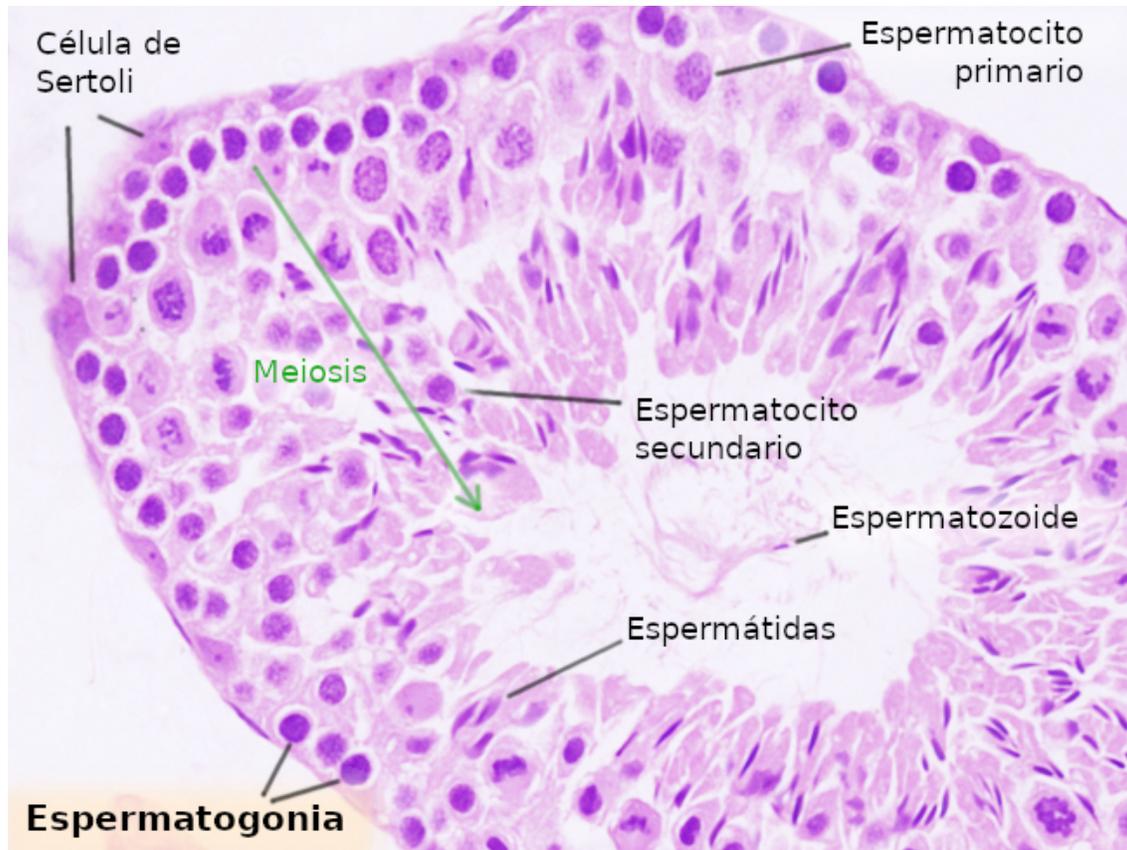


Figura 2: Distintos tipos celulares que componen el epitelio germinativo de un túbulo seminífero de rata. La flecha verde indica el progreso de los distintos estadios de la meiosis, desde espermatocito primario hasta espermátidas.

enciación de las espermatogonias se suelen encontrar simultáneamente cuando se observa un segmento del tubo seminífero. Esto se debe a que el desarrollo de las células germinales se produce en oleadas temporalmente precisas y estas oleadas ocurren a diferentes tiempos a lo largo del túbulo seminífero, probablemente inducidas por la liberación de ácido retinoico desde las células de Sertoli, que lo hacen en determinados puntos del túbulo seminífero. Esto supone que hay una producción asíncrona de gametos, pero la posibilidad de una liberación continua de éstos. Este modelo de producción asíncrona está conservado en la mayoría de los mamíferos.

Todas las células troncales adultas del organismo se encuentran en ambientes especiales de los tejidos denominados nichos. Son zonas del tejido con una composición química y celular característica que permite mantener la indiferenciación de las células troncales, pero además regulan su tasa de proliferación y entrada

en diferenciación. Para el caso de las espermatogonias es muy difícil visualizar físicamente el nicho o lugar del túbulo seminífero donde se encuentra. El nicho de las espermatogonias se considera como un nicho abierto y no se puede limitar anatómicamente, incluso podría cambiar, crearse y desaparecer según las señales externas que reciba el testículo. Así, es probable que sólo se pueda encontrar mediante marcadores moleculares.

Parece ser que la formación y mantenimiento de un nicho de células indiferenciadas de espermatogonias requiere de la presencia de FGF (factor de crecimiento de los fibroblastos), que se libera por los vasos sanguíneos y linfáticos. Es por ello que las espermatogonias suelen estar próximas a zona donde hay vasos sanguíneos. Es interesante que los nichos que reciben más FGF llevan a favorecer la autorenovación de espermatogonias A indiferenciadas respecto a la diferenciación. Otra característica de estos nichos es la pres-

encia de GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) liberado por las células somáticas del testículo, sobre todo por las endoteliales, y en menor medida por las células de Sertoli y otras células. GDNF es necesario para el establecimiento y mantenimiento del nicho. Los receptores para GDNF están presentes en las espermatogonias pero su número va disminuyendo a medida que las espermatogonias se van dividiendo, de modo que Aal16 ya no expresa el receptor.

El mantenimiento y funcionamiento de un nicho de espermatogonias depende además de muchos otros factores y células. Se han implicado a las células de Sertoli, células mioides peritubulares (los túbulos seminíferos están rodeados por músculo liso contráctil), macrófagos peritubulares, células endoteliales testiculares, células de Leydig, células endoteliales linfáticas, y las propias células germinales. Todas estas células contribuyen mediante la liberación de algún factor a el mantenimiento y proliferación de las células germinales indiferenciadas. Quizá las células de Sertoli son las más importantes, pero las otras células son también necesarias.

La vida en el embrión

Durante el desarrollo embrionario la formación de las células somáticas de los testículos y la formación de las espermatogonias ocurren de manera independiente. La expresión del gen *Sry* en el embrión de los machos produce la diferenciación de las células somáticas de los primordios gonadales (o crestas gonadales) en células de Sertoli, por tanto la gónada será un testículo. Su ausencia hace que se diferencien en células de la granulosa de los folículos ováricos, por tanto la gónada será un ovario.

Las células germinales primordiales se originan muy pronto durante el desarrollo embrionario. En los ratones aparecen en la capa embrionaria de epiblastos en el estadio E6, es decir, a los 6 días de desarrollo embrionario, mucho antes de que se formen los primordios gonadales. Después salen del embrión a una estructura denominada alantoides, y vuelven a entrar de nuevo en el embrión para invadir los primordios gonadales, ya formados, en el estadio E11. Unas 3000 células germinales primordiales colonizan las crestas gonadales de ratones macho. Allí interactúan con las células de Sertoli ya diferenciadas,

y esta interacción diferencia a su vez a las células de Leydig y mioides a partir de células intersticiales. Las células de Leydig e intersticiales son también células somáticas. Para E12.5 el testículo embrionario está formado y la determinación del sexo masculino culminada. En este punto, las células germinales primordiales y las células de Sertoli de mamíferos se organizan en cordones testiculares que se transformarán más tarde en túbulos seminíferos.

Las células germinales primordiales sufren inicialmente un periodo de amplificación por mitosis que incrementa su número enormemente. Tras esto tenemos ya a las denominadas preespermatogonias o gonadocitos, los cuales invaden los cordones testiculares formados por las células de Sertoli y células mioides. Las preespermatogonias entran en un estado de quietud hasta que se produce el nacimiento. Tras el nacimiento, las preespermatogonias, que se localizaban en el centro del túbulo seminífero, pasan a la periferia de éste y se convierten en espermatogonias troncales (As) dispuestas para entrar en meiosis, lo que ocurre durante la pubertad.

Bibliografía

- Griswold MD. 2016. Spermatogenesis: the commitment to meiosis. *Physiological reviews*. 96:1-17.
- Mäkela J-A, Hobbs RM. 2019. Molecular regulation of spermatogonial stem cell renewal and differentiation. *Reproduction*. 158: R169-R187
- Phillips BT, Gassei K, Orwig KE. 2010. Spermatogonial stem cell regulation and spermatogenesis. *Philosophical Transaction Royal Society B*. 365: 1663–1678.