



DEPARTAMENTO DE EMBRIOLOGÍA

PROYECTO DOCENTE

SISTEMA GONADAL

2010

SISTEMA GONADAL

El establecimiento del sexo en los mamíferos involucra tres etapas sucesivas durante el desarrollo. La primera etapa es el establecimiento del “sexo genético”, el cual ocurre en el momento de la fertilización cuando el sexo del cigoto se define por la presencia de un cromosoma X ó Y en el espermatozoide que penetra al ovocito.

La segunda etapa es la determinación sexual gonadal, en la cual ocurren procesos moleculares que llevan hacia la diferenciación de un ovario o un testículo a partir de una gónada bipotencial morfológicamente indiferenciada.

La tercera etapa es la diferenciación sexual somática y se refiere a la diferenciación de los conductos de Wolff o Müller en conductos masculinos o femeninos respectivamente y del seno urogenital que formará los genitales externos de uno u otro sexo.

Sin embargo, los procesos que completan el dimorfismo sexual continúan aún después del nacimiento con el establecimiento del eje hipotálamo-hipófisis-gónada que controla de caracteres sexuales secundarios y directa o indirectamente el comportamiento sexual dimórfico.

ESTABLECIMIENTO DE LA CRESTA GONADAL

Las gónadas presentan un proceso embriológico único con respecto a los demás órganos del embrión. Todos los primordios embrionarios precursores pueden diferenciarse sólo a un tipo de órgano (corazón, riñón, cerebro, etc.), en cambio, el rudimento gonadal tiene dos opciones: diferenciarse como un ovario en las hembras o como un testículo en los machos.

En humanos, las gónadas inician su desarrollo como un par de crestas gonadales derivadas del mesodermo intermedio. A finales de la cuarta semana de gestación (33 días después de la ovulación) las crestas gonadales emergen como engrosamientos del epitelio celómico en el lado ventro-medial del par de mesonefros (órganos excretorios fetales). Al final de la quinta semana las células germinales primordiales (CGPs) de origen extraembrionario, comienzan a invadir la cresta gonadal intercalándose

con células somáticas provenientes del epitelio celómico. Al continuar proliferando, las células forman un epitelio pseudoestratificado del cual gradualmente emergen los cordones sexuales primarios.

Los túbulos y glomérulos del mesonefros adyacente se localizan en el lado dorsal de la cresta gonadal formando la cresta urogenital. Al inicio del desarrollo, ambos primordios (mesonefros y cresta genital) comparten el mismo tejido estromático (mesénquima y vasos sanguíneos) sin que exista una lámina basal que separe el compartimento gonadal del mesonéfrico. Hasta antes de la séptima semana, las gónadas de ambos sexos son morfológicamente iguales de manera que sus células son potencialmente dimórficas. Al ocurrir el proceso de determinación sexual, las células somáticas mostrarán un comportamiento dimórfico conducente a la formación de un ovario o un testículo.

DIFERENCIACIÓN DEL TESTÍCULO

Hacia finales de la sexta semana, en el feto XY, los cordones sexuales son separados del epitelio superficial o celómico por una densa capa de tejido conectivo llamada túnica albugínea. Las células epiteliales de los cordones sexuales también llamados cordones seminíferos están formados por células somáticas y germinales, precursoras de las células de Sertoli y germinales, respectivamente. En el lado mesonéfrico, los cordones seminíferos conectan con la rete testis, estructura de transición que a su vez conecta con los conductos eferentes derivados de los conductos mesonéfricos.

El compartimento estromático de la gónada se distribuye a lo largo de la cresta genital entre el mesonefros y el engrosamiento del epitelio celómico. Además de las células de Leydig, en el compartimento estromático se encuentran vasos sanguíneos, nervios, células mesenquimáticas, fibroblastos y una matriz extracelular que incluye fibronectina y fibras de colágena. Durante la octava semana, las células de Leydig se diferencian y pronto comienzan a sintetizar y secretar testosterona y androstenediona, andrógenos necesarios para la diferenciación de los conductos sexuales masculinos al estimular el desarrollo de los conductos mesonéfricos (conductos de Wolff) y la diferenciación de los genitales masculinos a partir del seno urogenital. Por otra parte, en los cordones seminíferos las células de Sertoli producen la hormona antimülleriana importante para la regresión de los conductos de Müller que representan los precursores del tracto genital (oviductos y útero) en las hembras.

DIFERENCIACIÓN DEL OVARIO

En las gónadas indiferenciadas de fetos XX la mayoría de los cordones sexuales primarios degeneran y solo quedan algunos remanentes que forman la rete ovarii. En contraste con las gónadas XY, el epitelio

celómico de las XX continúa proliferando y origina un segundo grupo de cordones denominados cordones ovígeros que forman la corteza del ovario. Las células somáticas epiteliales de los cordones ovígeros son precursoras de las células foliculares y se conocen como células pre-granulosas. La mayor parte del volumen de los cordones ovígeros es ocupado por las células germinales. Inicialmente este tipo celular está representado por ovogonias proliferativas que al iniciar la profase I de la meiosis se diferencian como ovocitos. A continuación se lleva a cabo la foliculogénesis a partir de los cordones ovígeros. Los cordones muestran un proceso de fragmentación consistente en que algunas células epiteliales pre-granulosas rodean a los ovocitos individualizándolos dentro de los cordones. Después, forman los folículos primordiales al subdividir a los cordones ovígeros en unidades que permanecen como la reserva folicular del ovario. Los folículos mantienen su identidad epitelial al conservar la lámina basal de los cordones epiteliales que los separa del tejido estromático. Las células del estroma ovárico incluyen células mesenquimáticas, fibroblastos, vasos sanguíneos y a las células precursoras de las tecas.

DETERMINACIÓN, DIFERENCIACIÓN Y MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS GERMINALES

Las células germinales primordiales son las precursoras de los espermatozoides y ovocitos en macho y hembras, respectivamente. En el ratón, las proteínas morfogenéticas de hueso 4 y 8b (BMP4/8b) producidas por el ectodermo extraembrionario y la BMP2 secretada por el endodermo extraembrionario inducen a un grupo de células con un linaje no restringido a iniciar una competencia para su determinación como células germinales (revisado en Molyneaux and Wylie 2004). A los 7.5E, las futuras células germinales del epiblasto posterior comienzan a expresar el gen *Fragilis* (miembro de la familia de genes inducibles por interferón). Entre ellas, un grupo de células inician la expresión del gen *Stella* cuya función es suprimir la expresión de genes homeobox, con lo que evitan su diferenciación hacia linajes somáticos.

Las células germinales migran primero de forma pasiva acarreadas por el endodermo del intestino posterior y después de manera activa a través del mesenterio intestinal para dirigirse a la cresta urogenital e iniciar la colonización de la cresta gonadal. En el caso del ovario, la presencia de las células germinales es determinante para la formación del ovario, ya que en su ausencia no ocurre la diferenciación del ovario. En cambio, la diferenciación morfológica del testículo se lleva a cabo en ausencia de células germinales (Merchant, 1975).

Después del establecimiento del sexo gonadal, ocurre la diferenciación sexual de las células germinales (CGPs). En los cordones seminíferos u ovígeros de machos o hembras respectivamente, las CGPs continúan proliferando durante varias semanas. Gradualmente, cambian su comportamiento proliferativo dependiendo del sexo genético de las células somáticas que las rodean, si son XX inician la profase I de la meiosis por el contrario, si las células somáticas son XY, entran en reposo mitótico. De manera que en los ovarios se estabiliza el número de células germinales quedando solamente ovocitos en meiosis en tanto que en los testículos, las células germinales detienen transitoriamente su proliferación, pasan por varias etapas de maduración como espermatogonias pero conservan su capacidad proliferativa el resto de la vida del organismo. En el caso del humano, las células germinales del ovario inician la meiosis en la semana 10 de gestación, mientras que las células germinales de los machos continúan proliferando hasta su arresto mitótico que ocurre entre las semanas 16 y 18 de la gestación (revisado en Goto et al., 1999).

Trabajos recientes en ratón señalan que el ácido retinoico producido por el mesonefros adyacente, estimula la expresión del gen *Stra8*, precursor del inicio de la meiosis en las células germinales en las gónadas fetales. (Koubova, et al., 2005). En el testículo fetal la enzima CYP26B1 producida en las células de Sertoli degrada el ácido retinóico impidiendo el efecto inductor de la meiosis en los machos.

GENES INVOLUCRADOS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA CRESTA GONADAL

Se han descubierto varios genes que se expresan en la gónada morfológicamente indiferenciada de ambos sexos. En esta primera etapa la gónada se considera bipotencial por su capacidad para transformarse en ovario o testículo dependiendo del sexo genético. Entre ellos se encuentran *Lhx9*, *Emx2*, *M33*, *Wt1* y *Sf1*, necesarios para el mantenimiento de la cresta genital ya que si sufren mutaciones o son eliminados experimentalmente, las células mueren por apoptosis y la cresta genital inicial desaparece (Luo et al., 1994; Kreidberg et al., 1993 y Gao et al., 2006). Sin embargo, todavía no han sido identificados el o los genes que regulan la proliferación y condensación celular que inician el establecimiento de la cresta genital.

DETERMINACION SEXUAL GONADAL

La determinación sexual del testículo depende de la acción de *SRY* y *SOX9* en las gónadas al inicio del establecimiento de la cresta genital embrionaria.

El gen *SRY* (**S**ex determining **R**egion of the **Y** chromosome) se ubica en el brazo corto del cromosoma Y de los mamíferos. El producto del gen *SRY* es una proteína que actúa como factor de transcripción en la gónada morfológicamente indiferenciada e inicia el proceso de determinación sexual. En ratones transgénicos, fragmentos de 14 Kbs de ADN genómico que contenían la secuencia del gen *Sry*, fueron suficientes para dirigir la diferenciación testicular generando la reversión sexual en ratones XX (Koopman et al., 1991). Este experimento demostró de manera concluyente que el gen *Sry* correspondía al factor determinante de testículo (FDT) postulado previamente.

El *SOX9* (**S**ry-like **H**MG **b**ox **9**) es un gen autosómico de la familia de *SRY*. Recientemente, se descubrió de manera concluyente el mecanismo por el cual el *SRY* desencadena el proceso de determinación sexual. El *SRY* junto con SF1 regulan positivamente la expresión de *SOX9*. Ambas proteínas interactúan sinérgicamente activando una región de 1.4 Kb conservada en mamíferos placentados incluido el humano que denominaron “TESCO” (**t**estis-specific **e**nhancer of **S**ox**9** **c**ore), el cual funciona como un “enhancer” de la expresión de *Sox9* en la gónada del ratón (Sekido and Lovell-Badge, 2008).

En humanos, la expresión de *SRY* y *SOX9* se inicia en la cresta gonadal alrededor de los 41 días post-ovulación (Hanley et al., 2000).

DESARROLLO DE LOS CONDUCTOS GENITALES

Tanto los embriones masculinos como femeninos poseen dos pares de conductos genitales. Los conductos mesonéfricos o de Wolff y los conductos paramesonéfricos o conductos de Müller.

Durante la 5ª y 6ª semana al igual que en la gónada, los conductos genitales presentan un estado indiferenciado y están presentes en ambos sexos. En la octava semana, la región proximal de los conductos mesonéfricos proximales se transforman en túbulos del epidídimo bajo la influencia de la testosterona producida por los testículos fetales. Por otra parte, la porción distal de los conductos mesonéfricos dan lugar a los conductos deferentes y al conducto eyaculador. El desarrollo del sistema de conductos antecede a la formación de las glándulas sexuales accesorias: vesícula seminal, próstata y

glándulas bulbouretrales. Las vesículas seminales se originan de los conductos deferentes mientras que la próstata y las glándulas bulbouretrales se originan del seno urogenital, el precursor de la uretra. El desarrollo de estas glándulas depende de las interacciones mesénquima-epitelio reguladas por la acción de los andrógenos. El proceso de interacción se inicia en las células mesenquimáticas poseedoras de los receptores a andrógenos.

En los embriones femeninos, la ausencia de testosterona lleva a la regresión de los conductos mesonéfricos y desaparecen casi por completo quedando como remanentes el conducto de Gartner y las formaciones denominadas paraoóforo y epoóforo.

Los conductos paramesonéfricos aparecen entre los 44 y 48 días gestación y se desarrollan a partir de la invaginación del epitelio celómico adyacente a los conductos mesonéfricos. El crecimiento de los conductos paramesonéfricos sigue un eje cefalo-caudal hasta el seno urogenital. Después de la diferenciación sexual, los conductos müllerianos regresan en el macho por acción de la hormona anti-mülleriana producida por las células de Sertoli en el testículo. Los remanentes de los conductos Müllerianos en el macho son el apéndice del testículo y el utrículo prostático. En la hembra los extremos craneales de los conductos paramesonéfricos se abren hacia la cavidad celómica y persisten como las fimbrias de las trompas uterinas. Las regiones caudales de los conductos paramesonéfricos se aproximan hacia la línea media y cruzan centralmente los conductos mesonéfricos. La región central de los conductos paramesonéfricos se fusiona para originar al útero acarreando consigo al tejido que se diferenciará como el ligamento ancho del útero. La parte distal de los conductos paramesonéfricos se une para formar la parte superior de la vagina.

Referencias

- Gao, F., Maiti, S., Alam, N., Zhang, Z., Deng, J.M., Behringer, R.R., Lecureuil, C., Guillou, F. and Huff, V. (2006). The Wilms tumor gene, *Wt1*, is required for *Sox9* expression and maintenance of tubular architecture in the developing testis. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:11987-11992.
- Goto, T., Adjaye, J., Rodeck, C.H. and Monk, M. (1999). Identification of genes expressed in human primordial germ cells at the time of entry of the female germ line into meiosis. *Mol Human Reprod* 5: 851:860.
- Hanley, N., Hagan, D., Clement-jones, M., Ball, S., Strachan, T., Salas-Cortes, L., McElreavey, K., Lindsay, S., Robson, S., Bullen, P., Ostrer, H., and Wilson, D. (2000). *SRY, SOX9 and DAX1*

expression patterns during human sex determination and gonadal development. *Mech. Dev.* 91: 403-407

- Koopman, P., Gubbay, J., Vivian, N., Goodfellow, P. and Lovell-Badge, R. (1991) Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 351: 117-121.
- Kreidberg, J.A., Sariola, H., Loring, J.M., Maeda, M., Pelletier, J., Housman, D. and Jaenisch, R. (1993) WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 74: 679-691.
- Koubova, J., Douglas, B. M., Zhou, Q., Capel, B., Griswold, M. D. and Page, D. C. 2006. Retinoic acid regulates sex-specific timing of meiotic initiation in mice. *PNAS.* 103: 2474-2479.
- Luo, X., Ikeda, Y. and Parker, K.L. (1994). A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 77: 481-490.
- Merchant, H. (1975) Rat gonadal and ovarian organogenesis with and without germ cells. *Dev Biol* 44:1-21.
- Molyneaux, K. and Wylie, C. (2004). Primordial germ cell migration. *Int J Dev Biol* 48: 537–544.
- Sekido, R. and Lovell-Badge, R. (2008). Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature.* 12: 930-934.

MATERIAL ELABORADO POR:

Dra. en C.Verónica Díaz Hernández

Dr. Horacio Merchant Larios