

Preparación para el embarazo

La gestación en el ser humano comienza con la fusión de un óvulo y un espermatozoide dentro del tracto reproductor femenino, pero este hecho viene precedido por una extensa serie de preparativos. En primer lugar, tanto las células sexuales masculinas como las femeninas deben experimentar un gran número de cambios (**gametogénesis**) que las convierten genética y fenotípicamente en **gametos** maduros, capaces de participar en el proceso de fecundación. Después, los gametos han de ser liberados de las gónadas y dirigirse hacia la parte superior de la trompa de Falopio, donde suele producirse este fenómeno. Por último, el óvulo fecundado, ya propiamente el **embrión**, debe entrar en el útero, donde se sumerge en el revestimiento uterino (**implantación**) para ser nutrido por la madre. Todos estos acontecimientos implican interacciones entre los gametos o el embrión y el cuerpo adulto en el que están alojados, y la mayoría de ellos están mediados o influidos por las hormonas de los padres. Este capítulo se centra en la gametogénesis y en las modificaciones hormonales del cuerpo que hacen posible la reproducción.

Gametogénesis

La gametogénesis se divide típicamente en cuatro fases: 1) el origen extraembrionario de las células germinales y su migración a las gónadas, 2) el aumento del número de células germinales mediante mitosis, 3) la reducción del número de cromosomas mediante meiosis y 4) la maduración estructural y funcional de los óvulos y los espermatozoides. La primera fase de la gametogénesis es idéntica en el varón y en la mujer, mientras que en las últimas tres fases existen varias diferencias entre los patrones masculino y femenino.

Fase 1: origen y migración de las células germinales

Las **células germinales primordiales**, los primeros precursores reconocibles de los gametos, se originan fuera de las gónadas y migran a ellas durante los primeros estadios del desarrollo embrionario. En el hombre, estas células pueden ser identificadas ya a los 24 días después de la fecundación en la capa endodérmica del saco vitelino (**fig. 1.1A**) por su gran tamaño y su alto contenido de la enzima fosfatasa alcalina. En el ratón, su origen se ha rastreado incluso hasta etapas más tempranas del desarrollo (v. **pág. 390**). Las células germinales salen del saco vitelino y se dirigen hacia el epitelio del intestino

primitivo posterior, y después migran* a través del mesenterio dorsal hasta alcanzar los primordios gonadales (**fig. 1.1B**). En el ratón, se estima que salen del saco vitelino unas 100 células, y que tras sus multiplicaciones mitóticas (de 6 a 7 oleadas de divisiones celulares) entran en las gónadas primitivas cerca de 4.000 células germinales.

Las células germinales primordiales extraviadas que se alojan en lugares extragonadales suelen morir, pero si sobreviven pueden desarrollarse y formar **teratomas**. Los teratomas son tumores abigarrados que contienen mezclas de tejidos muy diferenciados, como piel, pelo, cartílago e incluso dientes (**fig. 1.2**). Se localizan en el mediastino, la región sacrococcígea y la bucal.

Fase 2: aumento del número de células germinales mediante mitosis

Una vez que llegan a las gónadas, las células germinales primordiales comienzan una fase de proliferación mitótica rápida. En una división mitótica, cada célula germinal produce dos células **diploides** que son genéticamente iguales. A través de varias series de divisiones mitóticas, el número de células germinales primordiales aumenta de forma exponencial de cientos a millones. El patrón de proliferación mitótica difiere en gran medida entre las células germinales masculinas y femeninas. Las **ovogonias**, nombre que reciben las células germinales mitóticamente activas en la mujer, atraviesan un período de intensa actividad mitótica en el ovario embrionario desde el segundo hasta el quinto mes de gestación. Durante este tiempo, la población de células germinales aumenta desde unos pocos miles hasta casi 7 millones (**fig. 1.3**). Esta cifra representa el número máximo de células germinales que habrá en los ovarios. Poco tiempo después, una gran cantidad de ovogonias sufre un proceso de degeneración natural llamado **atresia**. La atresia de las células germinales será un fenómeno continuo en el panorama histológico del ovario humano hasta la menopausia.

*Existe una considerable controversia sobre el uso del término «migración» respecto al desarrollo embrionario. Por un lado, algunos autores creen que el desplazamiento de células en relación con otros puntos de referencia estructurales en el embrión se debe a una migración activa (muchas veces mediante un movimiento ameboide). Por otro lado, otros subrayan la importancia de la proliferación celular dirigida y de las fuerzas de crecimiento a la hora de causar lo que se interpreta como una migración aparente de las células. Como muchas veces sucede con las controversias científicas, tanto la migración activa como el desplazamiento resultante del crecimiento intervienen en muchos casos en los que las células embrionarias se desplazan con respecto a otros puntos estructurales.

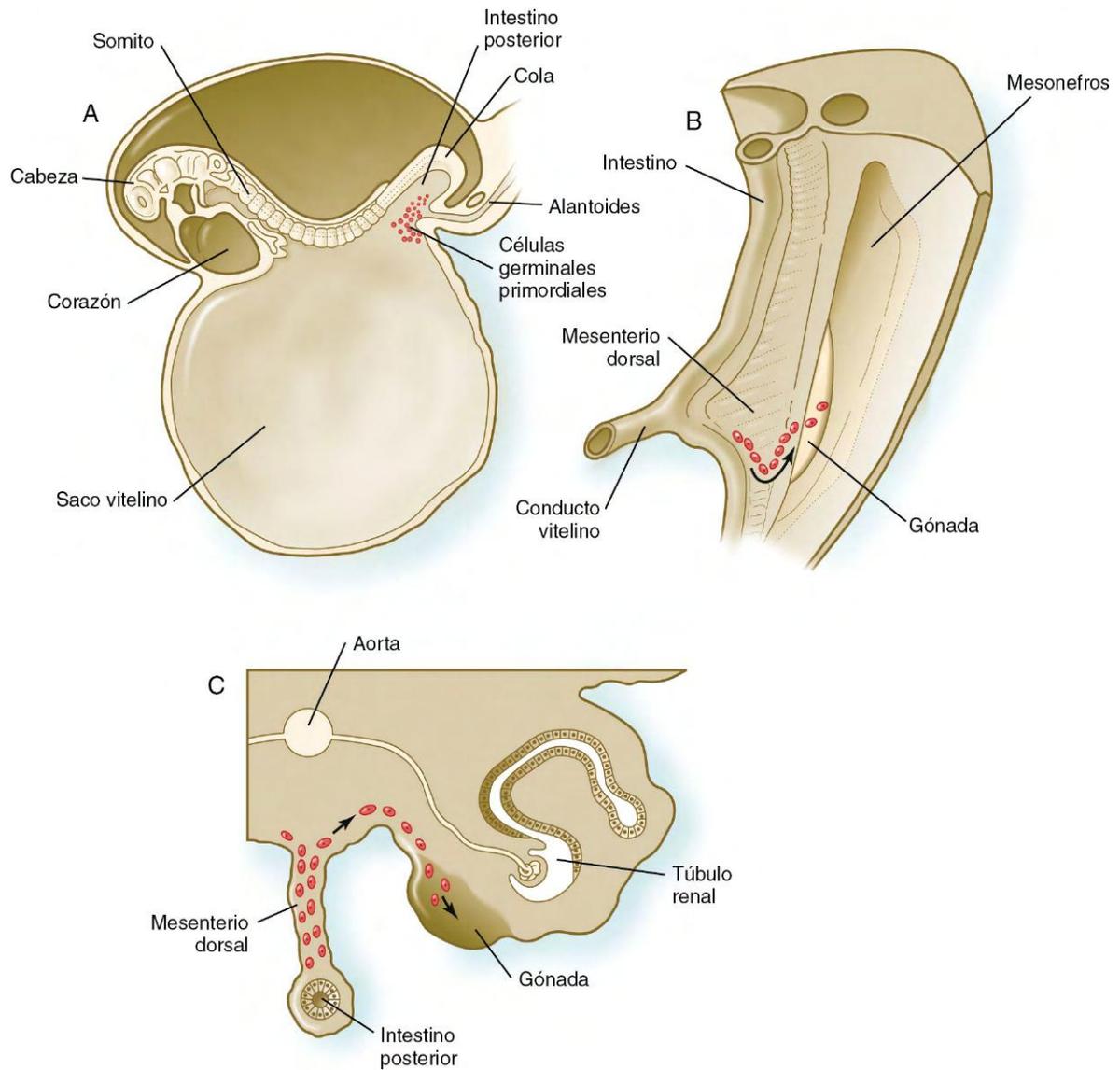


Fig. 1.1 Origen y migración de las células germinales primordiales en el embrión humano. **A**, Localización de estas células en el embrión humano de 16 somitos (vista sagital media). **B**, Vía de migración (flecha) a través del mesenterio dorsal. **C**, Sección transversal que muestra la vía de migración (flechas) a través del mesenterio dorsal y hacia la gónada.

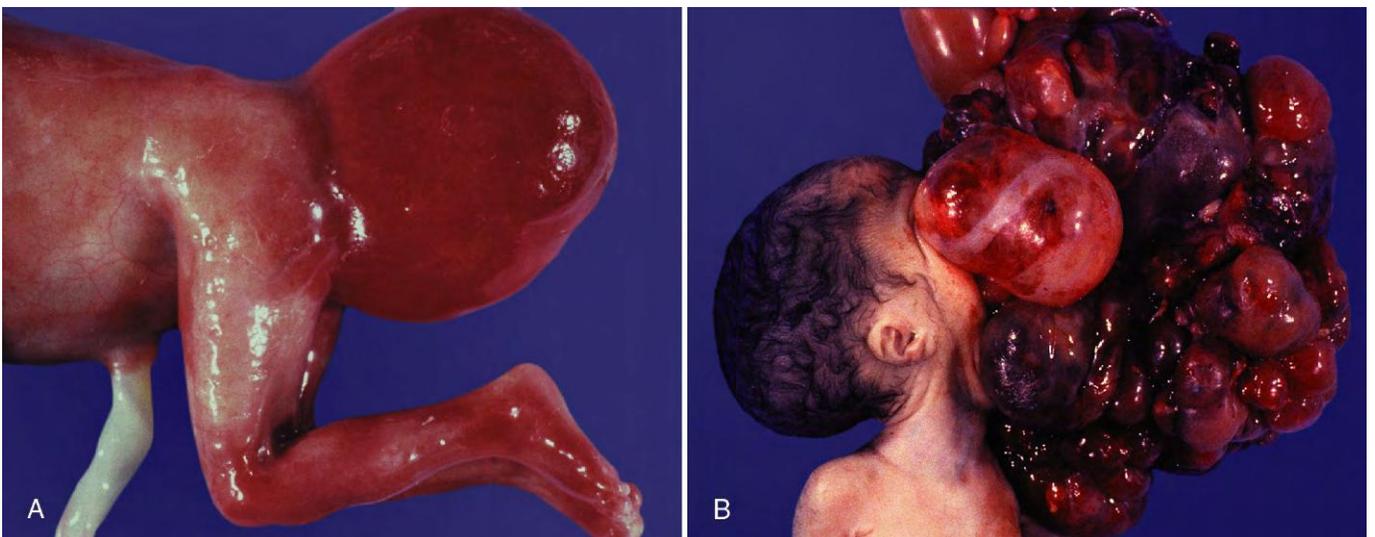


Fig. 1.2 **A**, Teratoma sacrococcygeo en un feto. **B**, Teratoma orofaríngeo masivo. (Cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

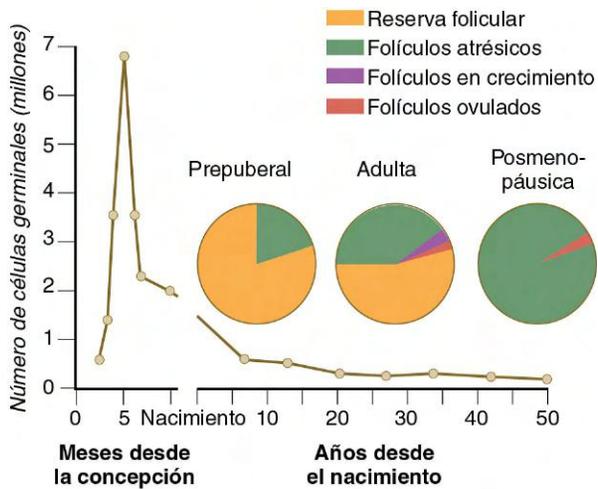


Fig. 1.3 Cambios en el número de células germinales y proporción de tipos de folículos en el ovario humano con el avance de la edad. (Basada en Baker TG: *En Austin CR, Short RV: Germ cells and fertilization [reproduction in mammals], vol. I, Cambridge, 1970, Cambridge University Press, pág. 20; y Goodman AL, Hodgen GD: The ovarian triad of the primate menstrual cycle, Recent Progr Horm Res 39;1-73, 1983.*)

Las **espermatozonias**, que son el equivalente masculino de las ovogonias, siguen un patrón de proliferación mitótica muy diferente al patrón femenino. La mitosis también comienza pronto en los testículos embrionarios, pero al contrario que las células germinales femeninas, las masculinas mantienen la capacidad de dividirse a lo largo de toda la vida posnatal. Los túbulos seminíferos testiculares están revestidos de una población germinal de espermatozonias. Desde la pubertad, las subpoblaciones de espermatozonias experimentan oleadas periódicas de mitosis. Las células obtenidas a partir de estas divisiones comienzan la meiosis como grupos sincrónicos. Este patrón de mitosis de espermatozonias continúa durante toda la vida.

Fase 3: reducción del número de cromosomas mediante meiosis

Etapas de la meiosis

El significado biológico de la meiosis en los seres humanos es similar al que tiene en otras especies. Así, son fundamentales: 1) la reducción de la cantidad de cromosomas desde el número diploide ($2n$) hasta el **haploide** ($1n$), de forma que la dotación cromosómica de la especie se mantenga de generación en generación; 2) el reagrupamiento de los cromosomas maternos y paternos de forma independiente para dar lugar a una mayor combinación de las características genéticas, y 3) una redistribución posterior de la información genética materna y paterna debida a procesos de entrecruzamiento genético durante la primera división meiótica.

La meiosis consta de dos grupos de divisiones (**fig. 1.4**). Antes de la primera división meiótica el ácido desoxirribonucleico (ADN) ya se ha replicado, por lo que al comienzo de la meiosis la célula es $2n$, $4c$. (En esta denominación n es el número de cromosomas de la especie y c la cantidad de ADN en un único grupo [n] de cromosomas.) La célula posee el número normal ($2n$) de cromosomas, pero como consecuencia de la replicación, su contenido de ADN ($4c$) es el doble de la cantidad normal ($2c$).

En la primera división meiótica, con frecuencia llamada **división reduccional**, una profase prolongada (v. **fig. 1.4**)

da lugar al apareamiento de los cromosomas homólogos y a frecuentes **entrecruzamientos**, con lo que se logra el intercambio de segmentos entre los dos miembros de cada pareja de cromosomas. El entrecruzamiento ocurre también en los cromosomas sexuales. Esto sucede en una pequeña región homóloga de los cromosomas X e Y. El entrecruzamiento no es un proceso totalmente arbitrario. Más bien sucede en lugares del cromosoma conocidos como **puntos calientes** (*hot spots*). Su posición se basa en la configuración de las proteínas que organizan inicialmente los cromosomas en la meiosis. Una de estas proteínas es la **cohesina** (*cohesin*), que ayuda a mantener juntas las cromátidas hermanas durante la división. La hipermetilación de las histonas en la cromatina indica lugares específicos donde las hebras de ADN se rompen, siendo reparadas más tarde una vez completado el entrecruzamiento. Otra proteína, la **condensina** (*condensin*), es importante en la compactación de los cromosomas, lo cual es necesario para que ocurran tanto la división mitótica como la meiótica.

Durante la metafase de la primera división meiótica, las parejas de cromosomas (**tétradas**) se alinean en la placa metafásica (ecuatorial) de forma que, en la anafase I, un cromosoma de un par homólogo se desplaza hacia un polo del huso y el otro se dirige hacia el polo opuesto. Esto representa una de las principales diferencias entre una división meiótica y otra mitótica. En una anafase de la mitosis, el centrómero entre las cromátidas hermanas de cada cromosoma se divide después de que dichos cromosomas se hayan alineado en la placa metafásica, y una cromátida de cada cromosoma migra hacia uno de los dos polos del huso mitótico. Esto da origen a células hijas genéticamente iguales tras una división mitótica, mientras que son desiguales después de la primera división meiótica. Cada célula hija de la primera división meiótica contiene un número haploide ($1n$) de cromosomas, pero cada cromosoma todavía consta de dos cromátidas ($2c$) unidas por un centrómero. No se requiere una nueva duplicación del ADN cromosómico entre la primera y la segunda divisiones meióticas porque cada célula hija haploide que resulta de la primera ya contiene cromosomas replicados.

La segunda división meiótica, llamada **división ecuacional**, es similar a una división mitótica ordinaria, excepto porque antes de la división la célula es haploide ($1n$, $2c$). Cuando los cromosomas se alinean a lo largo de la placa ecuatorial en la metafase II, los centrómeros situados entre las cromátidas hermanas se dividen, lo cual permite que las correspondientes de cada cromosoma migren hacia los polos opuestos del huso durante la anafase II. Cada célula hija de la segunda división meiótica es realmente haploide ($1n$, $1c$).

Meiosis femenina

El proceso de meiosis conlleva otras actividades celulares además de la redistribución del material cromosómico. Cuando las ovogonias comienzan la primera división meiótica en el período fetal avanzado se denominan **ovocitos primarios**.

La meiosis en la mujer es un proceso muy lento. Cuando los ovocitos primarios entran en la fase de diplotena de la primera división meiótica a lo largo de los primeros meses tras el nacimiento, se produce el primero de los dos bloqueos del proceso meiótico (**fig. 1.5**). Durante este período de detención en la fase de diplotena es cuando el ovocito primario se prepara para cubrir las futuras necesidades del embrión. En los ovocitos de los anfibios y de otros vertebrados inferiores, donde el embrión crece fuera del cuerpo materno y con frecuencia en un ambiente hostil, tiene muchas ventajas que las primeras fases del desarrollo sean muy rápidas para que la fase de movimiento

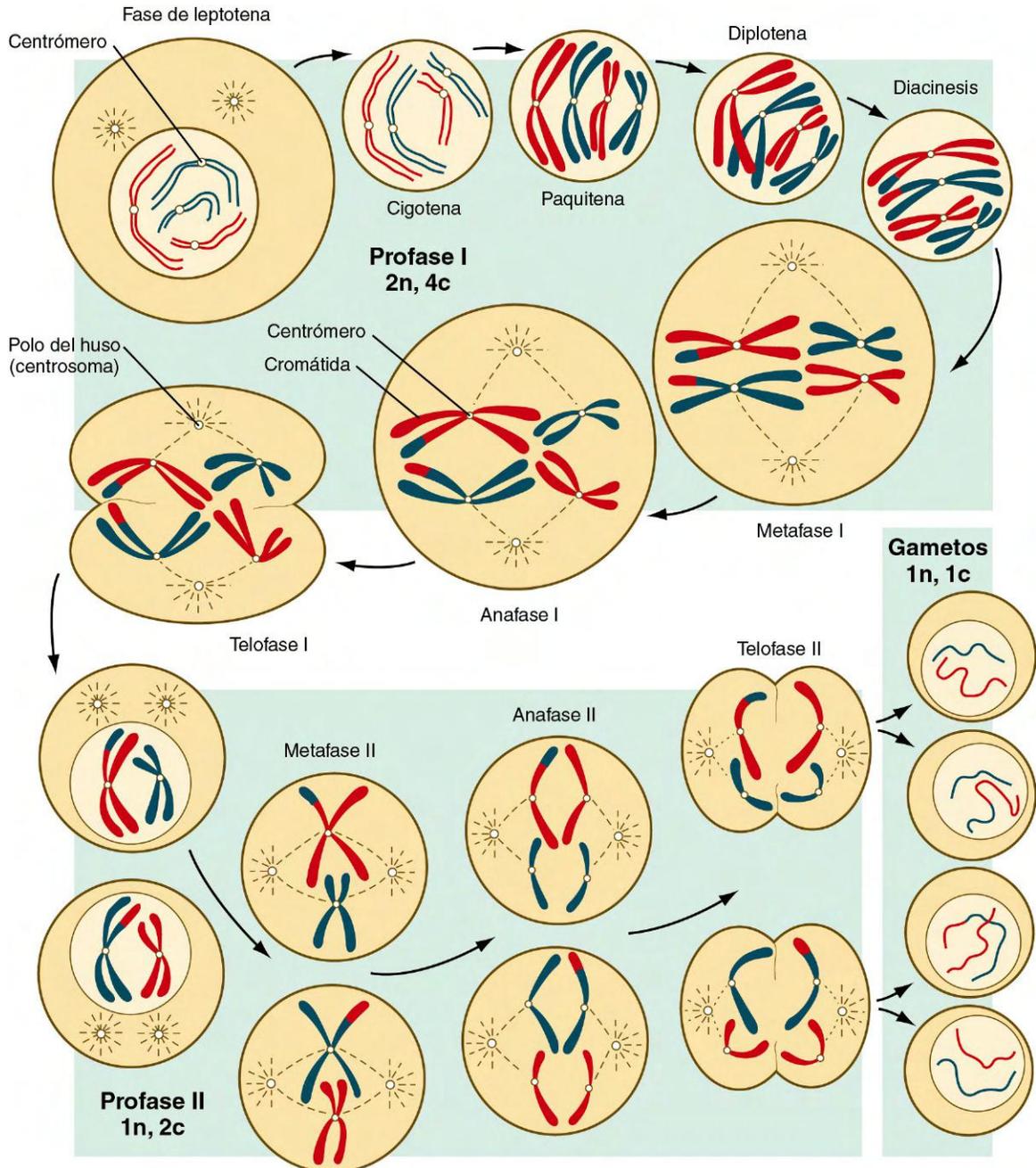


Fig. 1.4 Resumen de las principales fases de la meiosis en una célula germinal genérica.

y alimentación independientes se alcance lo antes posible. Estas condiciones precisan una estrategia de almacenamiento de los materiales requeridos para esas etapas iniciales del desarrollo, mucho antes de la ovulación y la fecundación, ya que los procesos de síntesis normales no serían lo suficientemente veloces para producir los materiales que necesita un embrión de rápido crecimiento. En estas especies se acumula vitelo, se amplifican los genes que producen ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) y se sintetizan muchos tipos de moléculas de ARN, que se almacenan en una forma inactiva para su uso posterior.

La síntesis de ácido ribonucleico (ARN) en el ovocito de los anfibios se produce en los cromosomas plumosos que se caracterizan por los numerosos lazos prominentes de ADN desplegado en los que se sintetizan las moléculas de ARN mensajero (ARNm). Los genes amplificados para la producción de ARNr se manifiestan por la presencia de 600 a 1.000 nucléolos

en el núcleo. Los ovocitos primarios también se preparan para la fecundación produciendo varios miles de gránulos corticales, que son de gran importancia durante el proceso de fecundación (v. cap. 2).

El ovocito de los mamíferos se prepara para un estadio inicial del desarrollo más prolongado que el de los anfibios, y que tiene lugar en el ambiente nutritivo del aparato reproductor materno. Por tanto, no se enfrenta con la necesidad de almacenar una cantidad tan elevada de nutrientes como los óvulos de los vertebrados inferiores. En consecuencia, la formación de vitelo es insignificante. Hay evidencias que indican un ligero nivel de amplificación (de 2 a 3 veces) del ADN ribosómico (ADNr) en los ovocitos humanos en diplotena, lo que sugiere que también se requiere cierto grado de planificación molecular previa para mantener el crecimiento inicial en el ser humano. La presencia de entre 2 y 40 micronúcleos pequeños (núcleolos en miniatura,

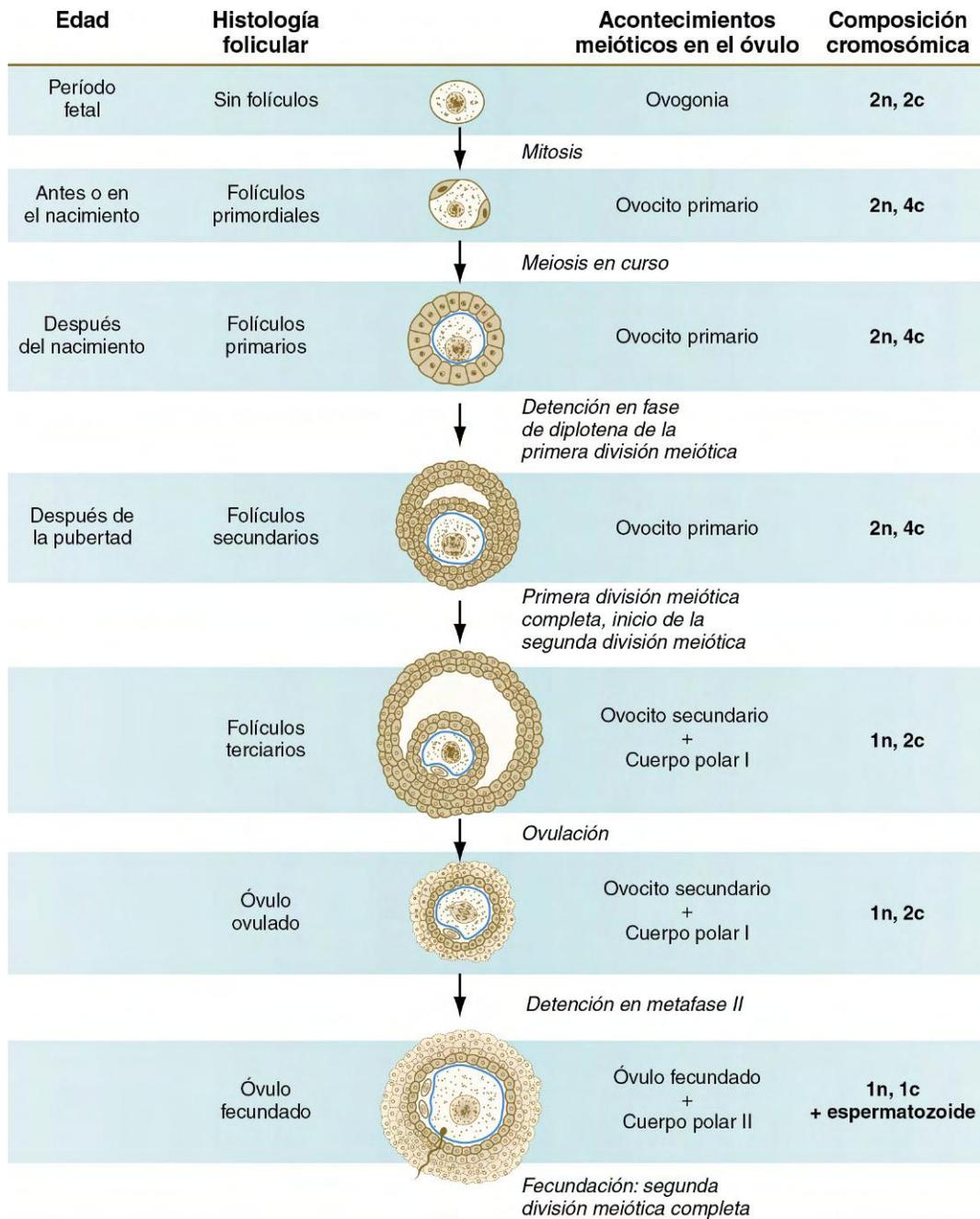


Fig. 1.5 Resumen de los principales acontecimientos en la ovogénesis humana y el desarrollo folicular.

de 2 μm) que contienen ARN en cada núcleo de los ovocitos se correlaciona con los datos moleculares.

Los cromosomas humanos en diplotena no parecen adoptar una auténtica configuración de cromosomas plumosos y tampoco es probable que se sinteticen cantidades masivas de ARN. El ovocito del mamífero (ratón) en desarrollo produce 10.000 veces menos ARNr y 1.000 veces menos ARNm que su equivalente anfibio. Sin embargo, existe una acumulación progresiva de ARNm y la proporcional de ARNr. Estas cantidades de ARN procedentes de la madre parecen ser suficientes para mantener al óvulo fecundado durante el primer par de divisiones embrionarias, tras las cuales el genoma del embrión adquiere el control de los procesos de síntesis de macromoléculas.

Debido a que los gránulos corticales desempeñan un cometido importante para impedir la entrada de un exceso de

espermatozoides durante la fecundación del óvulo en la especie humana (v. [pág. 31](#)), su formación (sobre todo del aparato de Golgi) continúa siendo una de las funciones que se conserva en la fase de diplotena del ovocito humano. Se producen unos 4.500 gránulos corticales en el ovocito de ratón. Es probable que en el ser humano se forme un número algo mayor.

A menos que degeneren, todos los ovocitos primarios permanecen detenidos en la fase de diplotena de la meiosis hasta la pubertad. Durante los años fértiles, un número reducido de ovocitos primarios (de 10 a 30) completa la primera división meiótica en cada ciclo menstrual y comienza el desarrollo posterior. Los otros ovocitos primarios permanecen detenidos en diplotena, algunos hasta 50 años.

Con la conclusión de la primera división meiótica poco antes de la ovulación se producen dos células hijas desiguales. Una es

grande y se denomina **ovocito secundario**, y la otra es pequeña y se denomina **primer cuerpo polar** (v. fig. 1.5). Los ovocitos secundarios comienzan la segunda división meiótica, pero de nuevo el proceso se detiene, esta vez en metafase. El estímulo para la liberación de este bloqueo meiótico es la fecundación por un espermatozoide. Los ovocitos secundarios no fecundados no completan la segunda división meiótica. Ésta también es desigual; una de las células hijas es relegada para convertirse en el segundo cuerpo polar. El primer cuerpo polar también puede dividirse durante la segunda división meiótica. La formación de los cuerpos polares primero y segundo implica divisiones celulares sumamente asimétricas. Esto se logra en gran parte por el desplazamiento del huso mitótico hacia la periferia del ovocito gracias a la acción de la actina, una proteína del citoesqueleto (v. fig. 2.7).

Meiosis masculina

La meiosis masculina no comienza hasta después de la pubertad. Al contrario de lo que ocurre en los ovocitos primarios de la mujer, no todas las espermatogonias entran en meiosis a la vez. De hecho, muchas de ellas permanecen en el ciclo mitótico durante gran parte de la vida reproductora de los varones. Cuando los descendientes de una espermatogonia han entrado en el ciclo meiótico como **espermatoцитos primarios**, tardan varias semanas en concluir la primera división meiótica (fig. 1.6). El resultado de ésta es la formación de dos **espermatoцитos secundarios**, que inmediatamente entran en la segunda división meiótica. Unas 8 horas después ya ha acabado y se obtienen cuatro **espermátidas** haploides (1n, 1c) como descendientes de un único espermatoцитo primario. La duración total de la espermatogénesis humana es de 64 días.

Las alteraciones que pueden ocurrir en la meiosis dando lugar a anomalías cromosómicas se analizan en la **correlación clínica 1.1** y en la **figura 1.7**.

Fase 4: maduración estructural y funcional final de los óvulos y los espermatozoides
Ovogénesis

De los aproximadamente 2 millones de ovocitos primarios presentes en los ovarios al nacer, sólo unos 40.000 sobreviven hasta la pubertad —todos ellos detenidos en el diplotena de la primera división meiótica. De éstos, únicamente unos 400 (1 por cada ciclo menstrual) llegan a ser ovulados. El resto de los ovocitos primarios degeneran sin abandonar el ovario, aunque muchos de ellos experimentan un cierto desarrollo antes de convertirse en atrésicos. Algunos estudios sugieren que los ovarios de mamíferos adultos contienen células primitivas que pueden dar lugar a nuevos ovocitos, sin embargo tales estudios son todavía controvertidos.

El óvulo, junto con las células que lo rodean, se denomina **fóliculo**. La maduración del óvulo está íntimamente unida a la formación de su cubierta celular. Por esto, resulta muy útil en el estudio de la ovogénesis considerar el desarrollo del óvulo y las células que lo rodean como una unidad integrada.

En el embrión las ovogonias están desnudas, pero tras el inicio de la meiosis, las células del ovario rodean en parte a los ovocitos primarios para formar los **fóliculos primordiales** (v. fig. 1.5). En el nacimiento, estos ovocitos primarios quedan revestidos por una o dos capas completas de células foliculares (de la granulosa), y el complejo constituido por ambos elementos se denomina **fóliculo primario** (fig. 1.8). Tanto

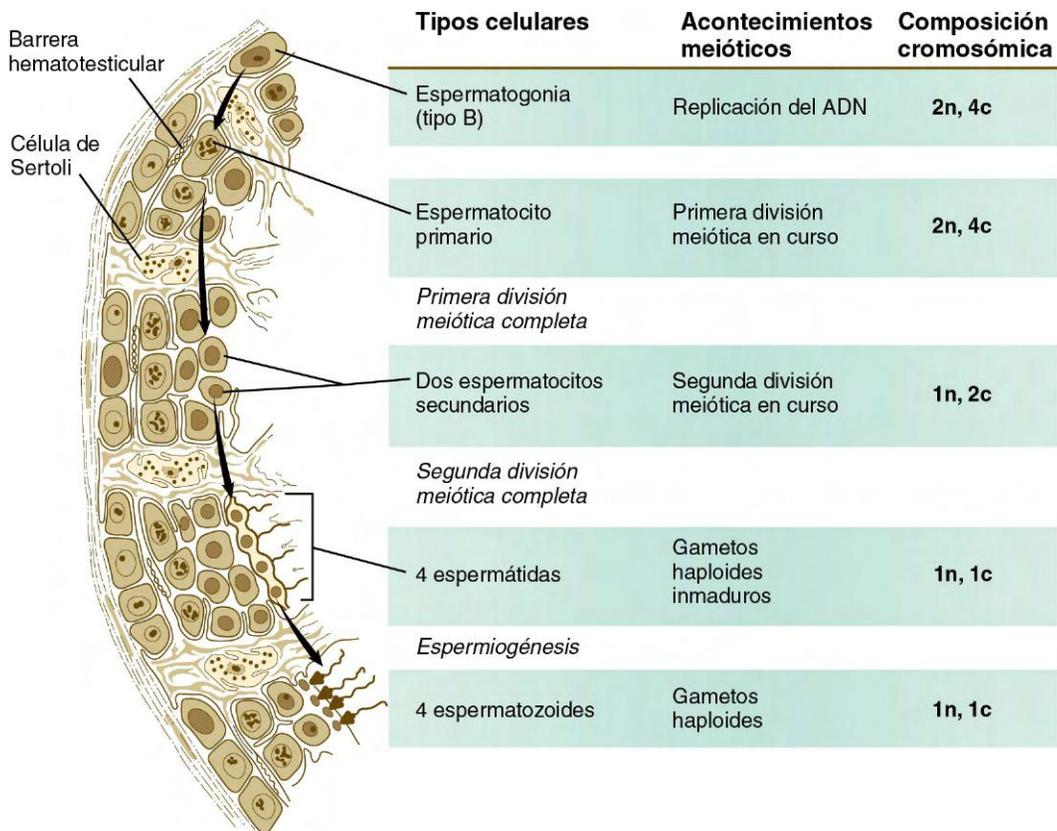


Fig. 1.6 Resumen de los principales acontecimientos en la espermatogénesis humana.

CORRELACIÓN CLÍNICA 1.1

Alteraciones de la meiosis que resultan en aberraciones cromosómicas

A veces los cromosomas fallan en separarse durante la meiosis, este fenómeno se denomina como **no disyunción**. Como resultado un gameto haploide hijo contiene los dos miembros de un par de cromosomas de un total de 24, mientras el otro gameto haploide contiene sólo 22 (**fig. 1.7**). Cuando tales gametos se combinan con otros normales del sexo opuesto (con 23 cromosomas), dan como resultado embriones que contienen 47 cromosomas (**trisomía** de 1 cromosoma) o 45 cromosomas (**monosomía** de 1 cromosoma). (Los síndromes específicos asociados con la no disyunción de cromosomas están resumidos en el **cap. 8**.) El término genérico para describir la condición caracterizada por un número anormal de cromosomas es el de **aneuploidía**.

En otros casos parte de un cromosoma puede ser **desplazado** a otro cromosoma durante la meiosis o parte de un cromosoma puede **desaparecer**. Similarmente pueden ocurrir duplicaciones o inversiones de partes de cromosoma durante la meiosis. Estas situaciones pueden dar como resultado síndromes parecidos a los vistos después de la no disyunción de cromosomas enteros. Bajo tales circunstancias (p. ej., fecundación simultánea de dos espermatozoides, fallo del segundo cuerpo polar en separarse del ovocito durante la segunda división meiótica), las células del embrión contienen ahora más de dos múltiplos del número haploide de cromosomas (**poliploidía**).

Las anomalías cromosómicas son la causa subyacente de un alto porcentaje de abortos espontáneos durante las primeras semanas de gestación. Más del 75% de los abortos espontáneos ocurren

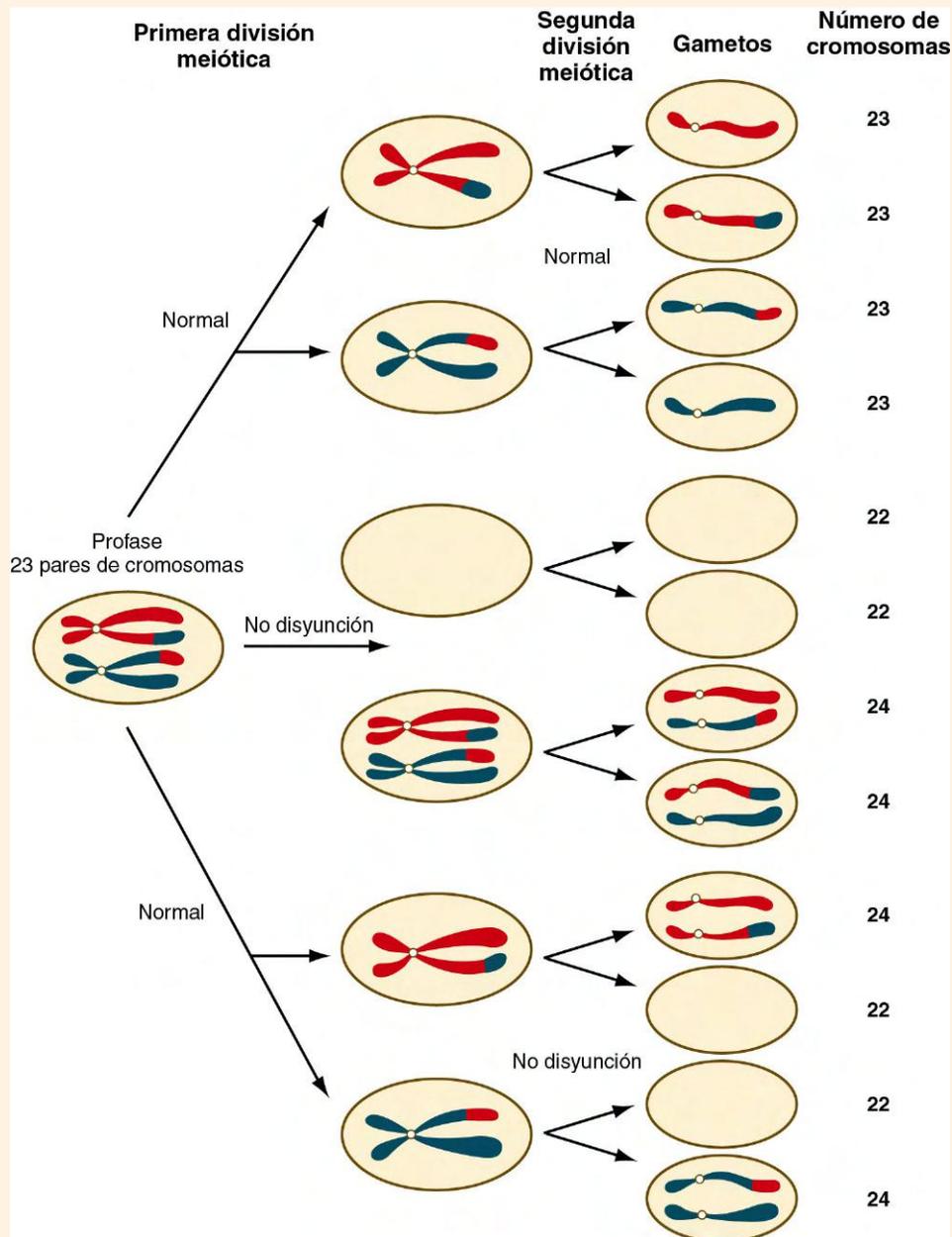


Fig. 1.7 Posibilidades para la no disyunción. *Flecha superior*, divisiones meióticas normales; *flecha media*, no disyunción durante la primera división meiótica; *flecha inferior*, no disyunción durante la segunda división meiótica.

CORRELACIÓN CLÍNICA 1.1

Alteraciones de la meiosis que resultan en aberraciones cromosómicas (cont.)

antes de la segunda semana y más del 60% ocurren durante la primera mitad del embarazo debidos a anomalías cromosómicas consistentes desde trisomías de cromosomas individuales a poliploidías generalizadas. Aunque la incidencia de anomalías cromosómicas disminuye con los abortos después del quinto mes de embarazo, cercano al 6%, una incidencia 10 veces más alta

que el 0,5% de nacidos con anomalías cromosómicas. Como asesoramiento a las pacientes que han tenido diferentes tipos de aborto, puede mencionarse el hecho de que este proceder por parte de la naturaleza es a menudo la forma en que ésta se comporta con un embrión destinado a ser extremadamente anormal.

el ovocito como las células foliculares que lo rodean forman microvellosidades prominentes y uniones nexo que conectan los dos tipos de células.

La detención de la meiosis en el estado de diplotena, en la primera división meiótica, es el resultado de un conjunto de interacciones entre el ovocito y sus células foliculares (granulosa) que lo rodean. El principal factor que mantiene la meiosis detenida es una alta concentración, en el citoplasma del ovocito, de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (fig. 1.9). Esto se logra por una producción intrínseca de AMPc por parte del ovocito y de las células foliculares cuyo AMPc pasa a través de las uniones nexo hacia el interior del ovocito. Además las células foliculares producen y transportan hacia el ovocito guanosina monofosfato cíclico (GMPc), éste inactiva la **fosfodiesterasa 3A (PDE3A)**, una enzima que convierte el AMPc en 5' AMP. Las altas concentraciones de AMPc en el interior del ovocito inactivan el **factor promotor de maduración (MPF)**, el cual en última instancia conducirá al ovocito a abandonar el bloqueo meiótico, con lo que se conseguirá completar la primera división meiótica.

A medida que se configura el folículo primario aparece una membrana prominente, translúcida y acelular entre el ovocito primario y las células foliculares que lo envuelven, llamada **zona pelúcida** (fig. 1.10). Las microvellosidades que conectan estos dos componentes se mantienen a través de dicha zona

pelúcida. En los roedores, los componentes de la zona pelúcida (tres glucoproteínas y glucosaminoglucanos) son sintetizados casi en su totalidad por el óvulo, pero en otros mamíferos las células foliculares también aportan materiales a la región. La zona pelúcida contiene receptores para los espermatozoides y otros factores que son importantes para la fecundación y los primeros estadios del desarrollo embrionario después de la misma. (Las funciones de estas moléculas se analizan más a fondo en el cap. 2.)

En los años prepuberales muchos de los folículos primarios aumentan de tamaño, sobre todo debido a un incremento del volumen del ovocito (más de 300 veces) y del número de células foliculares. Un ovocito con más de una capa de células granulosa es un **folículo secundario**. Una membrana basal llamada **membrana granulosa** rodea las **células epiteliales de la granulosa** del folículo secundario. La membrana granulosa supone una barrera para los capilares y, por ello, tanto el ovocito como las células de la granulosa dependen de la difusión de oxígeno y nutrientes para su supervivencia.

Un grupo adicional de cubiertas celulares derivadas del tejido conjuntivo ovárico (**estroma**) comienza a formarse alrededor del folículo en desarrollo una vez que las células de la granulosa en torno a él han alcanzado un grosor de dos o tres capas. Denominada inicialmente **teca folicular**, esta cubierta se diferencia más tarde en dos capas: una **teca interna** muy

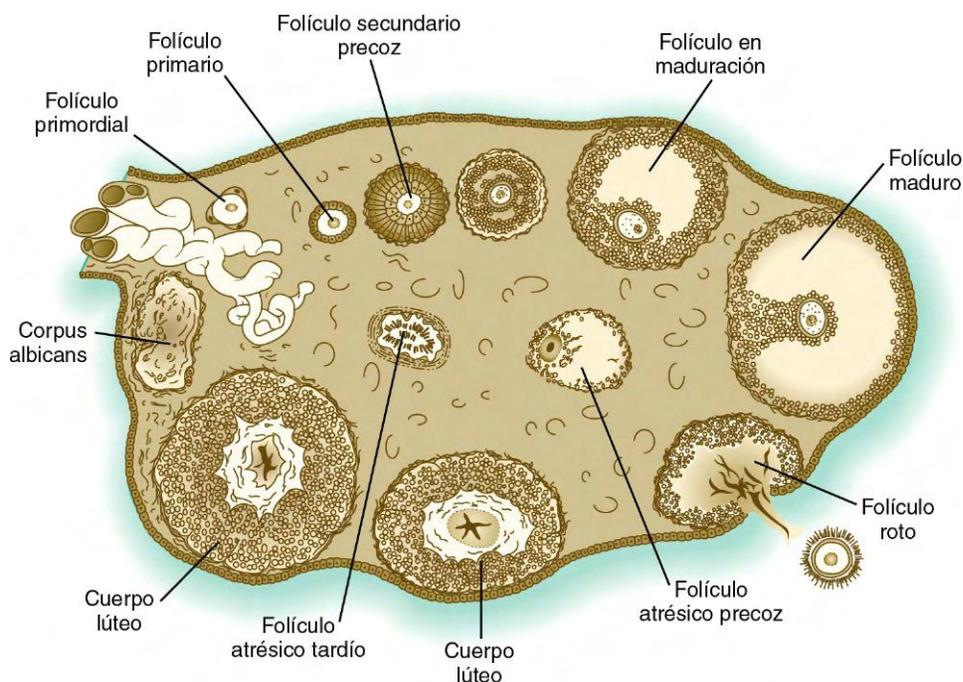


Fig. 1.8 Secuencia de maduración de los folículos en el ovario, comenzando por el folículo primordial y terminando con la formación de un corpus albicans.

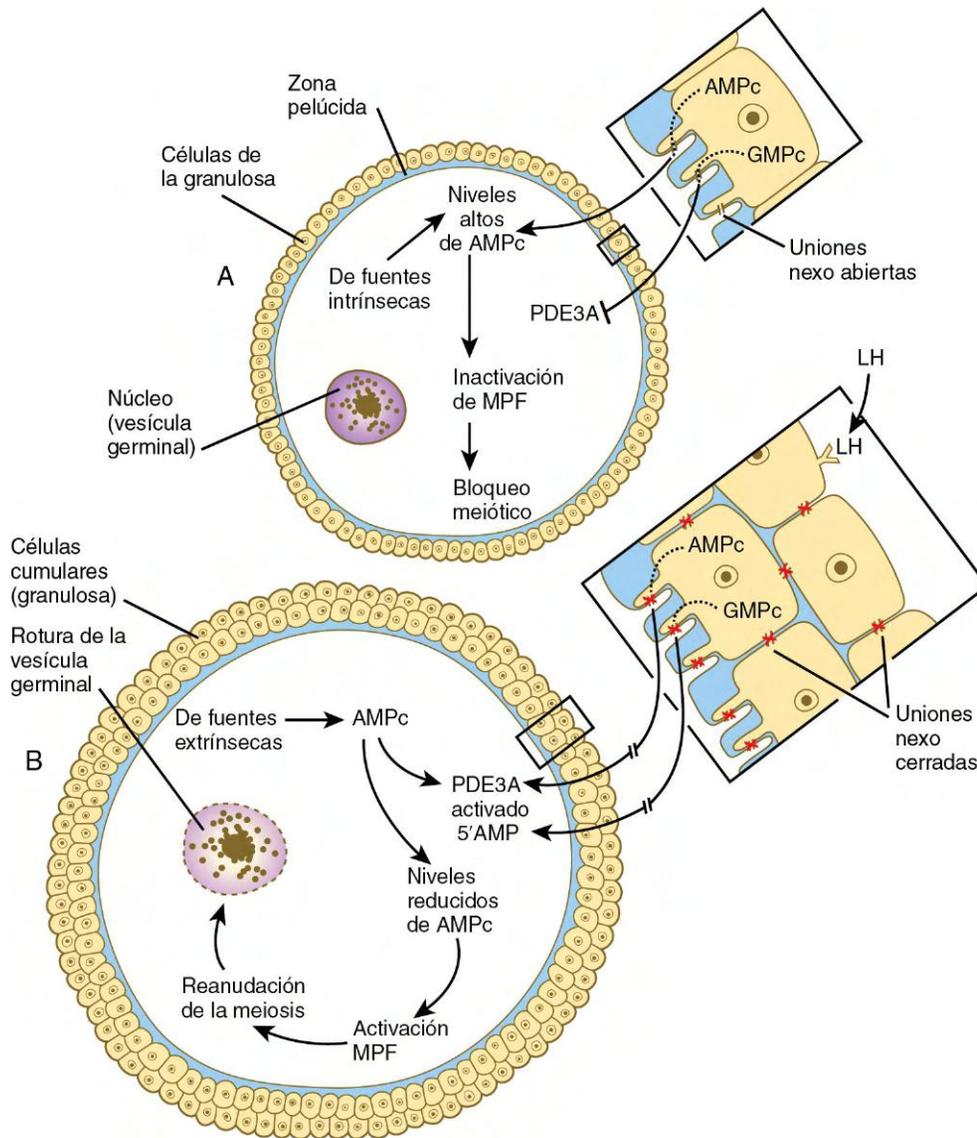


Fig. 1.9 **A**, Principales estadios que conducen al bloqueo meiótico en el ovocito. La adenosina monofosfato cíclico (AMPc) contribuye tanto por los ovocitos como por las células foliculares a inactivar el factor promotor de maduración (MPF), un conductor de la meiosis. La guanosina monofosfato cíclico (GMPc) procedente de las células foliculares inactiva la fosfodiesterasa 3A (PDE3A) previniéndola de la descomposición de las moléculas de AMPc y consiguiendo altas concentraciones de AMPc en el ovocito. **B**, Bajo la influencia de la hormona luteinizante (LH) las uniones nexo de las células cumulares se cierran, reduciendo así la cantidad de AMPc y GMPc que es transferida desde las células cumulares al ovocito. La disminución de GMPc activa la PDE3A, que descompone el AMPc dentro del ovocito. La baja concentración de AMPc dentro del ovocito activa el MPF estimulando la reanudación de la meiosis.

vascularizada y glandular y una cápsula externa más parecida al tejido conjuntivo, llamada **teca externa**. Las primeras células de la teca parecen secretar un **factor de angiogénesis**, que estimula la proliferación de vasos sanguíneos en dicha capa. Este aporte nutritivo facilita el crecimiento del foliculo.

El desarrollo inicial del foliculo se produce sin una influencia hormonal significativa, pero según se acerca la pubertad, la maduración folicular ulterior requiere la acción de la gonadotropina hipofisaria **hormona foliculoestimulante (FSH)** sobre las células de la granulosa, que en este momento ya expresan receptores de membrana para la FSH (v. **fig. 1.10**). Además el propio ovocito ejerce una influencia significativa sobre el desarrollo folicular. Tras la unión de la FSH transportada por la sangre a sus receptores, las células de la granulosa estimuladas producen pequeñas cantidades de **estrógenos**. La señal más clara del desarrollo posterior de algunos foliculos es la presencia de un **antro**, que es una cavidad llena de líquido llamado

líquido folicular. El líquido antral, que se forma inicialmente a partir de las secreciones de las células foliculares, surge más tarde como un trasudado de los capilares que quedan por fuera de la membrana granulosa.

Las células foliculares son divididas en dos grupos por la formación del antro folicular. Las células que rodean el ovocito se denominan **células cumulares**, y las que están situadas entre el antro folicular y la membrana granulosa se denominan **células granulosas parietales**. Los factores liberados por el ovocito confieren diferentes propiedades a las células cumulares y parietales. En ausencia de un estímulo directo procedente del ovocito, las células granulosas siguen una vía por defecto consistente en elaborar en sus superficies una serie de receptores hormonales (v. **fig. 1.10**). Al contrario, las células cumulares que no expresan esos receptores hormonales, bajo la influencia del ovocito, sufren cambios que facilitan la liberación del óvulo en el momento de la ovulación.

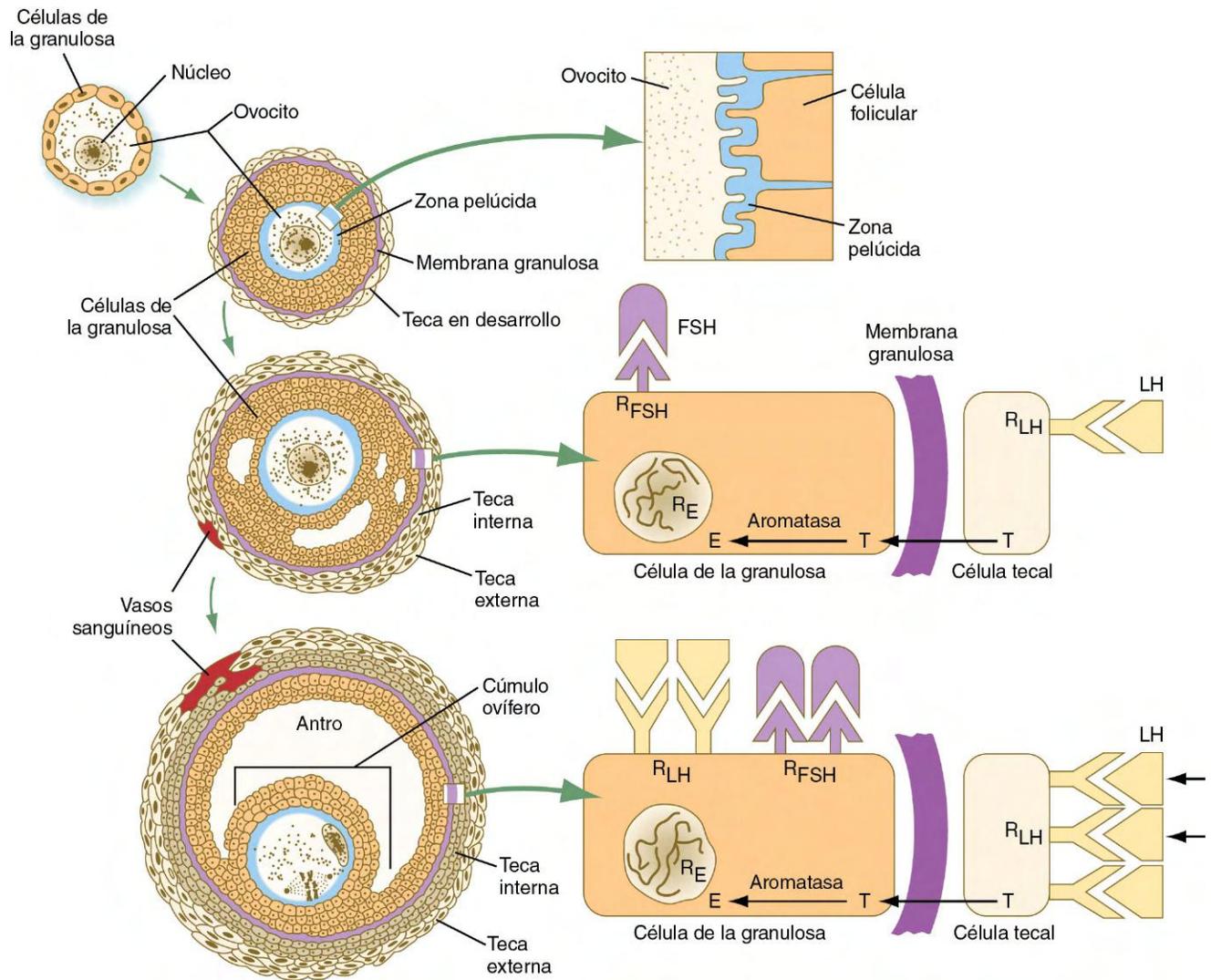


Fig. 1.10 Crecimiento y maduración de un folículo, junto con las principales interacciones endocrinas en las células de la teca y en las de la granulosa. E, estrógenos; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; R, receptor; T, testosterona.

El aumento de tamaño del folículo se debe en gran medida a la proliferación de las células de la granulosa. El estímulo responsable de esta proliferación es una proteína señalizadora que se produce en esta misma zona, la **activina**, que pertenece a la familia de moléculas señalizadoras del **factor de crecimiento transformante β** (v. tabla 4.1). La acción local de la activina es potenciada por los efectos de la FSH.

En respuesta al estímulo de las hormonas hipofisarias, los folículos secundarios fabrican cantidades importantes de hormonas esteroideas. Las células de la teca interna poseen receptores para la **hormona luteinizante (LH)**, también secretada por la adenohipófisis (v. fig. 1.15). La teca interna produce **andrógenos** (p. ej., testosterona), que atraviesan la membrana granulosa hasta llegar a las células de la granulosa. La influencia de la FSH induce en estas células la síntesis de la enzima (**aromatasa**) que convierte los andrógenos procedentes de la teca en estrógenos (sobre todo 17β-estradiol). El estradiol, además de abandonar el folículo para ejercer importantes efectos sobre otros tejidos u órganos del cuerpo, también estimula la formación de receptores de LH en las células de la granulosa. Mediante este mecanismo, las células foliculares son capaces de responder al gran pico de LH que precede inmediatamente a la ovulación (v. fig. 1.16).

Por efecto de múltiples influencias hormonales, el folículo aumenta de tamaño con rapidez (fig. 1.11; v. fig. 1.10) y presiona contra la superficie del ovario. En este punto se denomina **folículo terciario (de De Graaf)**. Entre 10 y 12 horas antes de la ovulación se reanuda la meiosis.

La reanudación de la meiosis en respuesta al pico de secreción de LH es iniciado por las células cumulares (granulosa), ya que el ovocito carece de receptores para la LH. Como respuesta a la LH, las células cumulares cierran sus uniones nexa (v. fig. 1.9B). Esto reduce la transferencia tanto del AMPc como del GMPc desde las células cumulares al interior del ovocito. La reducción resultante de GMPc en el ovocito consigue activar la PDE3A. La PDE3A activada descompone el AMPc del interior del ovocito en 5' AMP. El declinar en la concentración de AMPc abre una vía de señales que activa el MPF, reanudándose subsecuentemente la meiosis.

El óvulo, ahora un ovocito secundario, se localiza en un pequeño montículo de células que se llama **cúmulo ovífero**, situado en uno de los polos de un antro que ya ha experimentado un gran crecimiento. Factores liberados por el ovocito, en respuesta al pico de secreción de hormonas gonadotropinas, atraviesan las uniones nexa hacia las células del cúmulo circundante y estimulan a éstas a secretar ácido hialurónico hacia el

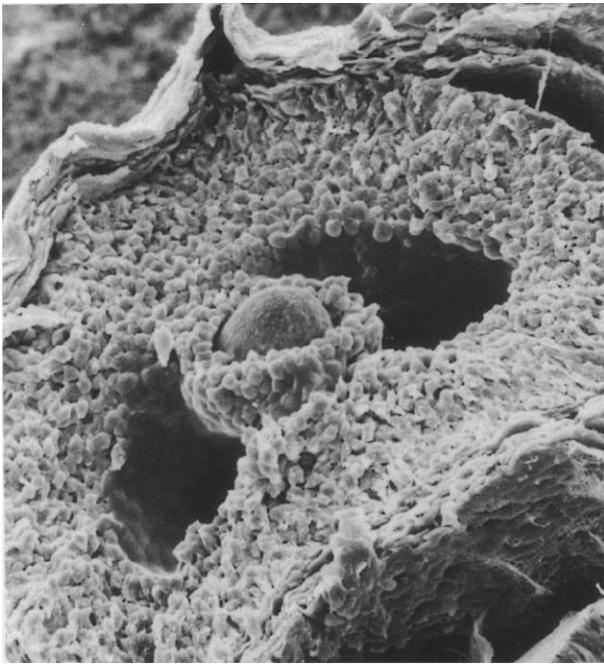


Fig. 1.11 Microfotografía electrónica de barrido de un folículo maduro en el ovario de rata. El ovocito esférico (*centro*) está rodeado de las células más pequeñas de la corona radiada, que se proyectan hacia el antro. ($\times 840$.) (Cortesía de P. Bagavandoss, Ann Arbor, Mich.)

espacio intercelular. El ácido hialurónico se une a las moléculas de agua aumentando el espacio intercelular, expandiendo por tanto el cúmulo ovífero. En paralelo a los cambios internos inducidos por las hormonas, el diámetro del folículo aumenta desde unos 6 mm al principio de la segunda semana hasta casi 2 cm en la ovulación.

El folículo terciario protruye en la superficie del ovario como una ampolla. Las células de la granulosa contienen un gran número de receptores para la FSH y la LH, y estos últimos también son abundantes en las células de la teca interna. Las células foliculares secretan grandes cantidades de estradiol (v. [fig. 1.16](#)), que prepara a muchos otros componentes del aparato reproductor femenino para el transporte de los gametos. En el antro, el líquido folicular contiene lo siguiente: 1) un complemento de proteínas similar al que se encuentra en el plasma pero en una menor concentración; 2) hasta 20 enzimas; 3) hormonas disueltas, como FSH, LH y esteroides, y 4) proteoglicanos. La intensa carga negativa de los proteoglicanos atrae moléculas de agua y, conforme aumenta la secreción de éstos, el volumen de líquido antral aumenta de forma correspondiente. El folículo ahora está listo para la ovulación y espera el estímulo del pico preovulatorio de FSH y LH, liberadas por la hipofisis.

Todavía no se comprende del todo la razón por la que normalmente sólo un folículo madura hasta la ovulación. Al inicio del ciclo comienzan a desarrollarse hasta 50 folículos, pero sólo en torno a 3 alcanzan un diámetro de unos 8 mm. El crecimiento folicular inicial es independiente de las gonadotropinas, pero el crecimiento continuado depende de un nivel «tónico» mínimo de éstas, sobre todo de FSH. Durante la fase de crecimiento inducido por gonadotropinas, un folículo en crecimiento se independiza de la FSH y secreta grandes cantidades de **inhibina** (v. [pág. 19](#)). Ésta suprime la secreción hipofisaria de FSH y cuando los niveles de esta hormona disminuyen por

debajo del umbral tónico, los otros folículos en desarrollo, que todavía dependen de la FSH para su crecimiento, se vuelven atrésicos. El folículo dominante adquiere su estatus unos 7 días antes de la ovulación. Puede ser que también secreta una sustancia inhibidora que actúe directamente sobre los otros folículos en crecimiento.

Espermatogénesis

La **espermatogénesis** comienza en los túbulos seminíferos de los testículos tras el inicio de la pubertad. En sentido amplio, el proceso comienza con la proliferación mitótica de las espermatogonias. En la base del **epitelio seminífero** existen varias poblaciones de las mismas. Las **espermatogonias de tipo A** representan la población de células madre que mantiene mediante mitosis un número adecuado de espermatogonias a lo largo de toda la vida. Las **espermatogonias de tipo B**, que están destinadas a abandonar el ciclo mitótico y a entrar en meiosis, se originan a partir de las de tipo A. La entrada en la meiosis es estimulada por el **ácido retinoico** (un derivado de la vitamina A). Muchas espermatogonias y sus descendientes celulares están conectados mediante puentes citoplasmáticos intercelulares, que pueden ser decisivos en el mantenimiento del desarrollo sincrónico de grandes grupos de células espermáticas.

Todas las espermatogonias están retenidas en la base del epitelio seminífero por prolongaciones entrelazadas de las **células de Sertoli**, que son unidades muy complejas, de distribución regular a lo largo de la periferia del epitelio seminífero y que ocupan cerca de un 30% de su volumen (v. [fig. 1.6](#)). Cuando los descendientes de las espermatogonias de tipo B (llamados **espermatoцитos primarios**) completan el estadio de leptotema de la primera división meiótica, atraviesan la barrera de las células de Sertoli desplazándose hacia el interior del túbulo seminífero. Esta translocación se produce mediante la formación de una nueva capa de prolongaciones de las células de Sertoli bajo estas células y, poco después, mediante la disolución de la capa original que se situaba entre ellas y el interior del túbulo seminífero. Las prolongaciones de las células de Sertoli están estrechamente unidas y forman una barrera inmunológica (**barrera hematotesticular** [v. [fig. 1.6](#)]) entre las células espermáticas en formación y el resto del cuerpo, incluidas las espermatogonias. Una vez que ha comenzado la meiosis, dichas células espermáticas en desarrollo son diferentes inmunológicamente al resto del cuerpo. Puede producirse una esterilidad autoinmunitaria si se destruye esta barrera hematotesticular.

Los descendientes de las espermatogonias de tipo B, que han entrado en la primera división meiótica, son los **espermatoцитos primarios** (v. [fig. 1.6](#)). Situados en una posición característica, justo por debajo de la capa de espermatogonias pero aún inmersos en el citoplasma de las células de Sertoli, los espermatoцитos primarios pasan por la primera división meiótica a lo largo de 24 días. Durante este tiempo, las células espermáticas en desarrollo utilizan una estrategia similar a la del óvulo; es decir, producen por adelantado moléculas que serán necesarias en fases posteriores, cuando los cambios tengan lugar con gran rapidez. Dicha preparación implica la producción de moléculas de ARNm y su almacenamiento en una forma inactiva hasta que son requeridas para sintetizar las proteínas necesarias.

Un ejemplo bien conocido de la síntesis preparatoria de ARNm implica la formación de **protaminas**, que son proteí-

nas pequeñas, ricas en arginina y cisteína, que sustituyen a las histonas nucleares ricas en lisinas y permiten el alto grado de compactación de la cromatina nuclear necesario durante las fases finales de la formación de los espermatozoides. Los ARNm de las protaminas se sintetizan inicialmente en los espermatoцитos primarios, pero no son traducidos a proteínas hasta el estadio de espermátida. Entre tanto, estos ARNm forman complejos con las proteínas y son inaccesibles a la maquinaria de transcripción. Si los ARNm de las protaminas son traducidos antes del estadio de espermátida, los cromosomas se condensan de forma prematura y se produce esterilidad.

Tras completar la primera división meiótica, el espermatoцитo primario da lugar a 2 **espermatoцитos secundarios**, que se mantienen conectados mediante un puente citoplasmático. Dichos espermatoцитos entran en la segunda división meiótica inmediatamente. Esta fase de la meiosis es muy rápida y se completa habitualmente en unas 8 horas. Cada espermatoцитo secundario produce 2 gametos haploides inmaduros, las **espermátidas**. Aquellas espermátidas obtenidas a partir del mismo espermatoцитo primario permanecen conectadas entre ellas y también aproximadamente a otras 100 espermátidas. En los ratones algunos genes se transcriben todavía en la fase de espermátida.

Las espermátidas no se dividen más, pero sufren una serie de profundos cambios que les hacen pasar de ser células de aspecto relativamente común a **espermatozoides** altamente especializados. El proceso de transformación de espermátidas a espermatozoides se denomina **espermiogénesis** o **metamorfosis espermática**.

Durante la espermiogénesis (fig. 1.12) se producen varios tipos de cambios importantes. Uno es la reducción progresiva del tamaño del núcleo y la tremenda condensación del material cromosómico asociada a la sustitución de las histonas por las protaminas. Junto con los cambios en el núcleo se produce una profunda reorganización del citoplasma. Éste se aleja del núcleo, pero una condensación del aparato de Golgi en el extremo apical del núcleo da lugar finalmente al **acrosoma**. Se trata de una estructura llena de enzimas que desempeña una función crucial en el proceso de fecundación. En el extremo opuesto al núcleo crece un **flagelo** prominente a partir de la región centriolar. Las **mitocondrias** se disponen en espiral alrededor de la porción proximal del flagelo. Durante la espermiogénesis, la membrana plasmática de la cabeza del espermatozoide se divide en varios dominios moleculares antigénicamente distintos. Estos dominios sufren numerosos cambios durante la maduración de los espermatozoides en el varón y más

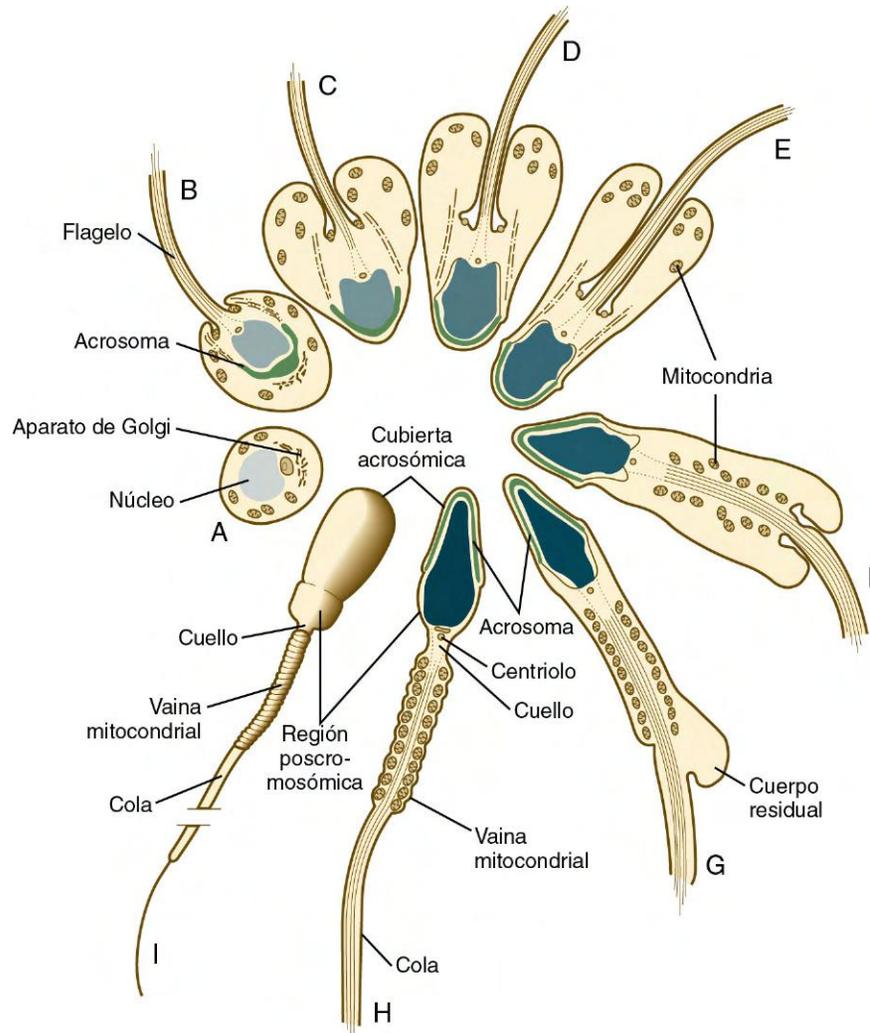


Fig. 1.12 Resumen de las principales etapas de la espermiogénesis, comenzando por la espermátida (A) y terminando con un espermatozoide maduro (I).

Cuadro 1.1 Paso de los precursores espermáticos a través de la barrera hemato-testicular

Durante la espermatogénesis, las células espermáticas en desarrollo están unidas a las células de Sertoli y la topografía de su maduración ocurre mediante unos patrones a la vez regulares y complejos. Un notable ejemplo lo constituyen el desprendimiento de las espermátidas maduras de la superficie apical de las células de Sertoli y la remodelación de los complejos de unión estrecha de las células inter-Sertoli que constituyen la barrera hemato-testicular (v. fig. 1.13). La espermatogonia tipo B, la cual está entrando en el estadio de preleptotena de la primera división meiótica para transformarse en espermatocito primario, está situada fuera de (basal a) la barrera hemato-testicular. Las espermáticas en estadios posteriores están fijadas a la superficie apical de las células de Sertoli mediante agregados de proteínas de unión estrecha, llamados **complejos de adhesión de superficie**.

En un estadio determinado del desarrollo de la espermátida los complejos de adhesión de superficie se rompen y las espermáticas maduras son lanzadas a la luz del túbulo seminífero. Los fragmentos de laminina biológicamente activos originados de la degradación de los complejos de adhesión de superficie hacen a su manera los complejos de unión estrecha que constituyen la barrera hemato-testicular. Estos fragmentos, junto con ciertas citocinas y proteinasas, degradan las proteínas de los complejos de unión estrecha de la barrera hemato-testicular y ésta, que está localizada apicalmente al espermatocito primario en el estadio de preleptotena, se rompe. Entonces la testosterona, que es 50 a 100 veces más concentrada en el túbulo seminífero que en la circulación general, estimula la síntesis de nuevas proteínas de los sistemas de unión estrecha en el lado basal del espermatocito en preleptotena, restableciendo de esa manera la integridad de la barrera hemato-testicular. En paralelo, un nuevo conjunto de espermátidas se adhiere a la superficie apical de las células de Sertoli mediante la formación de nuevos complejos de adhesión de superficie.

tarde cuando éstos atraviesan el tracto genital femenino. A medida que continúa la espermiogénesis, el resto del citoplasma (**cuerpo residual** [v. fig. 1.12G]) se separa del núcleo y es eliminado a lo largo de la cola en desarrollo de la célula espermática. Los cuerpos residuales son fagocitados por las células de Sertoli (**cuadro 1.1** y **fig. 1.13**).

Durante muchos años se ha pensado que era imposible que en las espermátidas posmeióticas (haploides) se diera expresión génica. Sin embargo, la investigación biológica molecular en ratones ha mostrado que dicha expresión génica no sólo es posible, sino que es algo habitual. Se han identificado unas 100 proteínas que se producen una vez que la segunda división meiótica se ha completado, y muchas otras son sintetizadas tanto durante como después de la meiosis.

Tras la espermiogénesis (unos 64 días después del inicio de la espermatogénesis) el **espermatozoide** es una célula muy especializada, bien adaptada para el movimiento y la cesión de su ADN al óvulo. La célula espermática consta de lo siguiente: una cabeza (de 2 a 3 μm de ancho y de 4 a 5 μm de longitud), que contiene el núcleo y el acrosoma; una pieza intermedia, que se compone de los centriolos, la parte proximal del flagelo y la hélice mitocondrial, y la cola (de unos 50 μm de longitud), que consiste en un flagelo muy especializado (v. **fig. 1.12**). (Las propiedades funcionales específicas de estos componentes de la célula espermática se analizan en el **cap. 2**.)

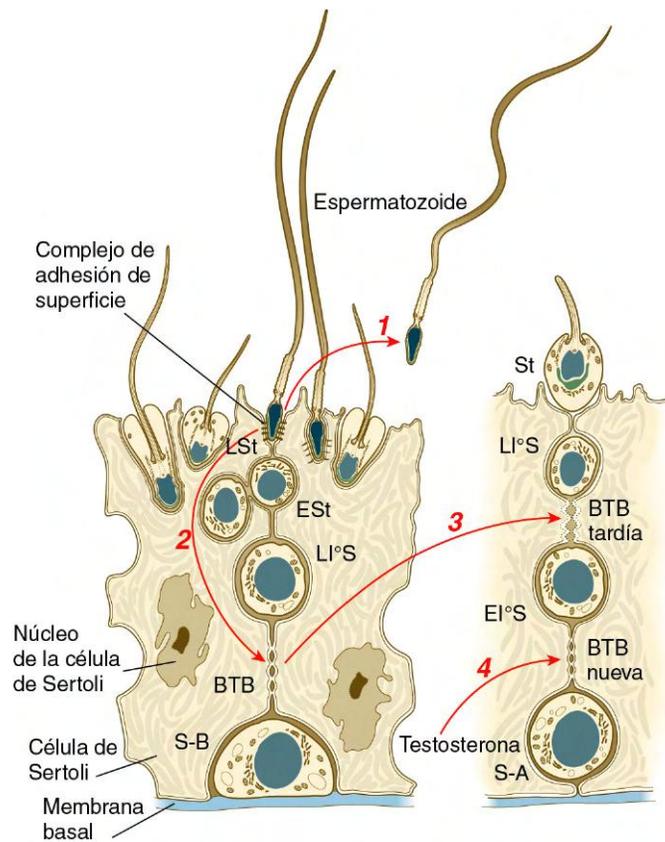


Fig. 1.13 Diagrama que muestra la coordinación entre la secreción de las espermáticas maduras y la disolución y reconstrucción de la barrera hemato-testicular; (1) con la degradación del complejo de adhesión de superficie las espermáticas maduras son segregadas en la luz del túbulo seminífero; (2) los fragmentos de laminina activa se unen con citocinas y proteinasas para comenzar a degradar las proteínas de adhesión en el nivel de la barrera hemato-testicular localizada apicalmente a la tardía espermatogonia tipo B; (3) la antigua barrera hemato-testicular se rompe; (4) bajo la influencia de la testosterona se forma una nueva barrera hemato-testicular situada basal a lo que ahora es un espermatocito preleptotena. BTB, barrera hemato-testicular; EI°S, espermatocito primario inicial; Est, espermátida inicial; LI°S, espermatocito primario tardío; LSt, espermátida tardía; S-A, espermatogonia tipo A; S-B, espermatogonia tipo B; St, espermátida.

ESPERMATOZOIDES ANÓMALOS

Un número considerable de los espermatozoides maduros (hasta el 10%) presenta anomalías importantes. El rango de anomalías varía desde la doble cabeza o cola hasta los flagelos defectuosos o la variabilidad en el tamaño de la cabeza. Es muy improbable que esas células espermáticas anómalas fecunden un óvulo. Si el porcentaje de espermatozoides anormales se eleva por encima del 20% del total puede existir una reducción de la fertilidad.

Preparación del aparato reproductor femenino para la gestación

Estructura

La estructura y la función del aparato reproductor femenino están bien diseñadas para el transporte de los gametos y la anidación del embrión. Muchos de los aspectos más finos de esta adaptación están bajo control hormonal y son cíclicos. Esta sección revisa brevemente los aspectos anatómicos más importantes del aparato reproductor femenino para entender el transporte de los gametos y el desarrollo embrionario.

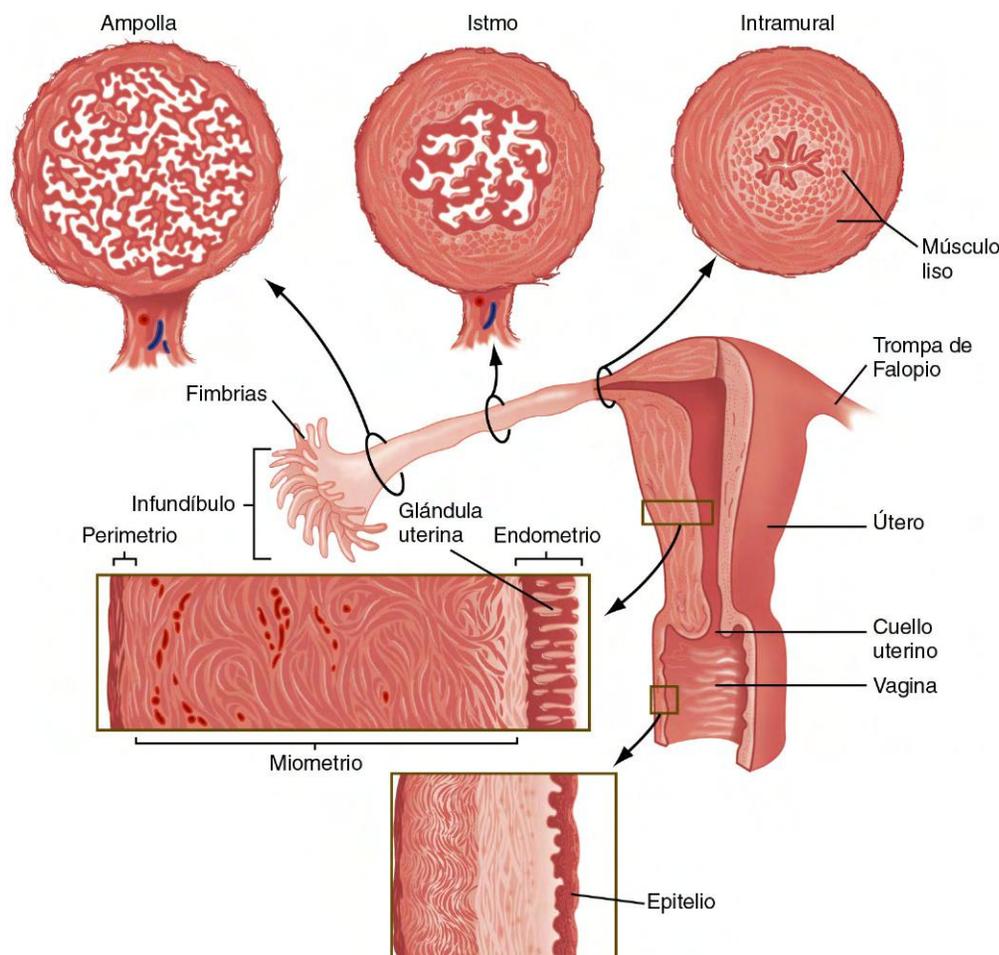


Fig. 1.14 Estructura del aparato genital femenino.

Ovarios y trompas de Falopio

Los **ovarios** y las **trompas de Falopio** (uterinas) forman un complejo funcional destinado a la producción y transporte de los óvulos. Además, las trompas uterinas tienen un papel importante en el desplazamiento del espermatozoide y en hacerlo completamente funcional durante el proceso de fecundación. La trompa uterina está formada por tres segmentos anatómicos y funcionales reconocidos, la **ampolla**, el **istmo** y el segmento **intramural**.

Los ovarios tienen forma de almendra y se localizan a ambos lados del útero, situados muy cerca de las terminaciones abiertas en forma de embudo del segmento ampular de las trompas de Falopio. Numerosas prolongaciones digitiformes llamadas **fimbrias** (fig. 1.14) se orientan desde el **infundíbulo** abierto de la trompa de Falopio hacia el ovario, contribuyendo a dirigir el óvulo hacia la trompa tras la ovulación. La trompa de Falopio se caracteriza por un revestimiento interno muy complejo, con una alta densidad de prominentes pliegues longitudinales en la porción distal o ampolla. Estos pliegues se vuelven progresivamente más simples en la porción proximal, cercana al útero. El epitelio de revestimiento de las trompas de Falopio contiene una mezcla de células ciliadas que contribuyen al transporte de los gametos y células secretoras que producen un fluido que nutre al embrión en los estadios iniciales de su desarrollo. Las capas de células musculares lisas a lo largo de las trompas de Falopio son las responsables de las contracciones peristálticas. La cantidad y la función de muchos de estos componentes están bajo control hormonal cíclico, y el efecto

global de estos cambios es facilitar el transporte de los gametos y del óvulo fecundado.

Los dos segmentos de la trompa uterina más cercanos al útero tienen un papel particularmente importante como una vía para el transporte del espermia hacia el huevo ovulado. El segmento intramural, el cual está incluido en la pared uterina, tiene una luz muy pequeña que contiene moco, la composición del cual varía con las fases del ciclo menstrual. Este segmento sirve como un portal de entrada que regula el paso del espermatozoide en la trompa uterina, al mismo tiempo limita la entrada de bacterias. El segmento medio de la trompa uterina, el istmo, sirve como un importante lugar de almacenamiento temporal de espermia y participa en los estadios finales de la maduración funcional de las células espermáticas (v. cap. 2).

Útero

Las funciones principales del útero son recibir y mantener alojado al embrión durante el embarazo y expulsar el feto al término de la gestación. La primera función es realizada por la mucosa uterina (endometrio) y la segunda por la pared muscular (miometrio). Bajo el efecto cíclico de las hormonas, el útero sufre una serie de cambios importantes en el transcurso de cada ciclo menstrual.

El **útero** es un órgano en forma de pera con gruesas paredes de músculo liso (**miometrio**) y un revestimiento mucoso complejo (v. fig. 1.14). Este revestimiento mucoso, llamado **endometrio**, tiene una estructura que varía cada

día a lo largo del ciclo menstrual. El endometrio puede subdividirse en dos capas: una **capa funcional**, que se desprende con cada período menstrual o tras el parto, y una **capa basal**, que permanece intacta. La estructura general del endometrio consiste en 1) un **epitelio superficial** cilíndrico, 2) **glándulas uterinas**, 3) un estroma de tejido conjuntivo especializado y 4) **arterias espirales**, enrolladas desde la capa basal hacia la superficie del endometrio. Todas estas estructuras participan en la implantación y nutrición del embrión.

La salida distal del útero es el **cuello uterino**. El revestimiento mucoso del cuello no es el endometrio uterino típico, sino que está sembrado de una gran variedad de criptas irregulares. El epitelio cervical produce un moco rico en glucoproteínas, cuya composición varía de forma considerable a lo largo del ciclo menstrual. Las diferentes propiedades físicas del moco cervical facilitan o dificultan la penetración de los espermatozoides a través del cuello uterino y su paso hacia el útero.

Vagina

La **vagina** es un canal para el coito y también sirve como vía para el parto. Está revestida por un epitelio escamoso estratificado, pero las células epiteliales contienen depósitos de **glucógeno**, cuya cantidad varía a lo largo del ciclo menstrual. Los productos de la lisis del glucógeno contribuyen a la acidez (pH 4,3) de las secreciones vaginales. El bajo pH de la parte superior de la vagina tiene una función bacteriostática e impide la entrada de microorganismos a las porciones superiores del tracto genital femenino a través del cuello y su diseminación secundaria a la cavidad peritoneal a través de las terminaciones abiertas de las trompas de Falopio.

Control hormonal del ciclo reproductor femenino

La reproducción en la mujer está dirigida por una serie compleja de interacciones entre las hormonas y los tejidos sobre los que actúan. La jerarquía del control cíclico comienza con los estímulos que llegan al **hipotálamo** en el cerebro (fig. 1.15). El hipotálamo estimula la producción hormonal del lóbulo anterior de la hipófisis. Las hormonas hipofisarias se diseminan a través de la sangre por todo el cuerpo y actúan sobre los ovarios, que a su vez son estimulados para producir sus propias hormonas sexuales esteroideas. Durante el embarazo, la placenta ejerce un potente efecto sobre la madre mediante la producción de varias hormonas. El último nivel de control hormonal de la reproducción femenina es el ejercido por las hormonas ováricas o placentarias sobre otros órganos diana del aparato reproductor femenino (p. ej., el útero, las trompas de Falopio, la vagina, las mamas).

Control hipotalámico

El primer nivel de control hormonal de la reproducción reside en el hipotálamo. Diversos estímulos inducen a las células neurosecretoras del hipotálamo a producir **hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)**, así como factores liberadores de otras hormonas hipofisarias. Dichos factores liberadores y un factor inhibidor son transportados hasta el lóbulo anterior de la hipófisis por los vasos sanguíneos del sistema **portal hipotalamohipofisario**, y allí estimulan la secreción de hormonas hipofisarias (tabla 1.1).

Hipófisis

La **hipófisis** constituye un segundo nivel de control hormonal de la reproducción mediante la producción de sus hormonas en respuesta a la estimulación hipotalámica. Esta glándula consta de dos elementos: el **lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis)**, una estructura glandular epitelial que produce varias hormonas en respuesta a los factores transportados hasta ella por el sistema portal hipotalamohipofisario, y el **lóbulo posterior (neurohipófisis)**, una estructura nerviosa que libera hormonas por un mecanismo neurosecretor.

Bajo la influencia de la GnRH y la retroalimentación directa por medio de los niveles de hormonas esteroideas en sangre, la hipófisis anterior secreta dos **gonadotropinas** polipeptídicas, la FSH y la LH, a partir del mismo tipo celular (v. tabla 1.1). En ausencia de un factor inhibidor (**dopamina**) hipotalámico, la hipófisis anterior también produce **prolactina**, que actúa sobre las glándulas mamarias.

La única hormona de la hipófisis posterior que está directamente implicada en la reproducción es la **oxitocina**, un oligopéptido que interviene en el parto y en la estimulación para la eyeción láctea desde la glándula mamaria en las mujeres que amamantan a sus hijos.

Ovarios y placenta

Los ovarios y, durante el embarazo, la placenta constituyen un tercer nivel de control hormonal. En respuesta a los niveles sanguíneos de hormonas de la hipófisis anterior, las células de la granulosa de los folículos ováricos convierten los andrógenos (**androstenediona** y **testosterona**) sintetizados por la teca interna en estrógenos (sobre todo **estrone** y el diez veces más potente **17 β -estradiol**), que pasan a la corriente sanguínea. Después de la ovulación, la **progesterona** es el principal producto de la secreción del folículo tras su conversión en el cuerpo lúteo (v. cap. 2). Durante la última parte del embarazo, la placenta suplementa la producción de hormonas esteroideas ováricas mediante la síntesis de sus propios estrógenos y progesterona. También produce dos hormonas polipeptídicas (v. tabla 1.1). La **gonadotropina coriónica humana (HCG)** actúa sobre el ovario para mantener la actividad del cuerpo lúteo durante el embarazo. El **lactógeno placentario humano (somatomotropina)** actúa sobre el cuerpo lúteo; también estimula el desarrollo mamario mediante la potenciación de los efectos de los estrógenos y la progesterona y la síntesis de los componentes de la leche.

Tejidos diana en la reproducción

El último nivel en la jerarquía del control hormonal reproductor lo constituyen los tejidos diana, que se preparan a sí mismos tanto estructural como funcionalmente para el transporte de los gametos o para la gestación en respuesta a la unión de las hormonas ováricas y placentarias a sus receptores celulares específicos. Los cambios en el número de células ciliadas y en la actividad del músculo liso de las trompas de Falopio, las profundas variaciones en el revestimiento endometrial del útero y las modificaciones cíclicas en los tejidos glandulares de las mamas son algunos de los ejemplos más destacados de los efectos hormonales sobre los tejidos diana. Estos cambios se describen con más detalle más adelante.

Un principio general reconocido hace algún tiempo es la eficacia de preparar primero los tejidos reproductores diana con estrógenos para que la progesterona pueda ejercer sus efectos

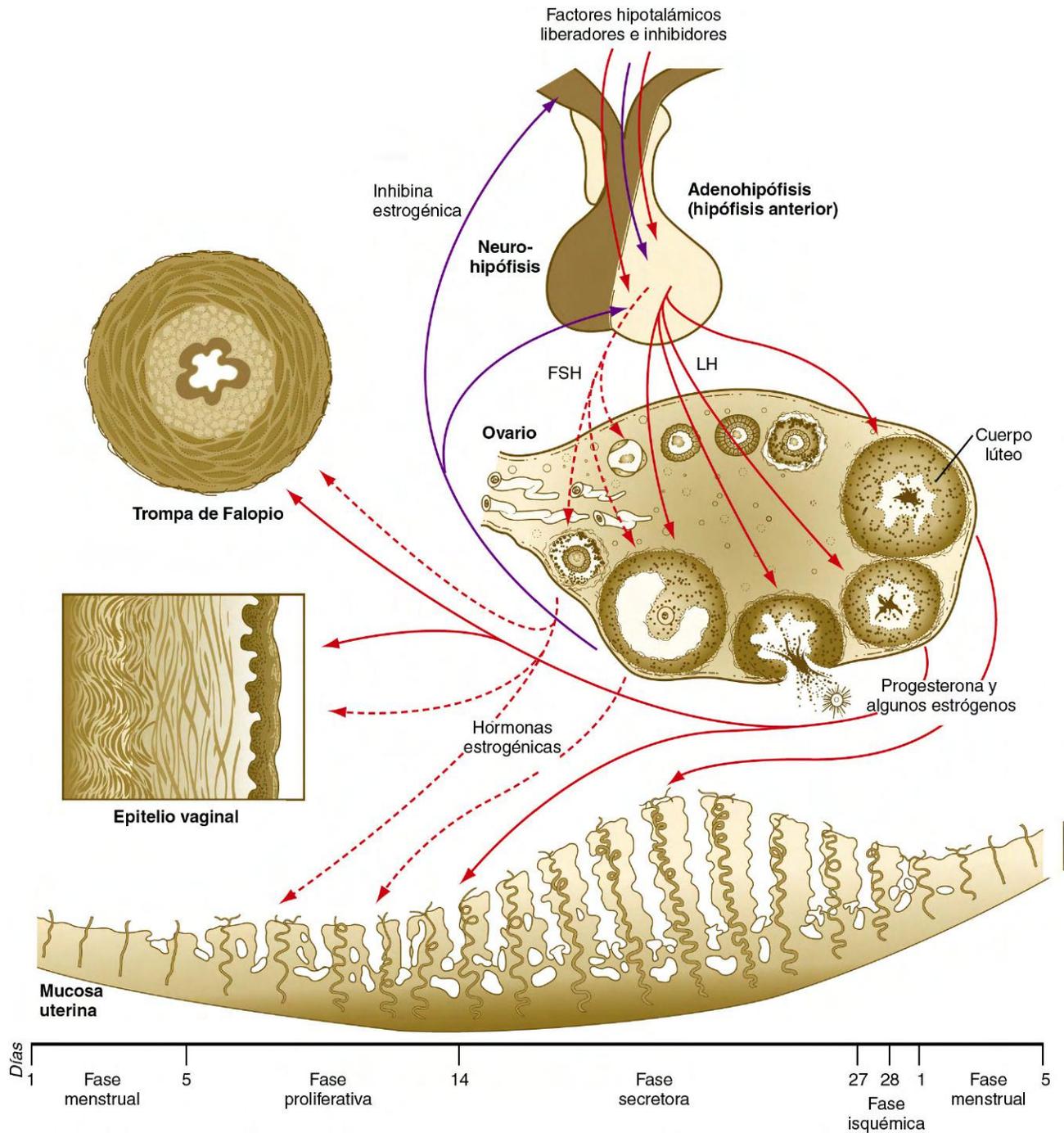


Fig. 1.15 Esquema general del control hormonal de la reproducción en la mujer. Los factores inhibidores están representados por las flechas violetas. Los factores estimuladores se ilustran con flechas rojas. Las hormonas implicadas principalmente en la fase proliferativa del ciclo menstrual están representadas por líneas discontinuas y las que intervienen sobre todo en la fase secretora por líneas continuas. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

plenos. El estrógeno induce en las células diana la producción de grandes cantidades de receptores de progesterona, que deben encontrarse ahí para que ésta actúe en esas células.

Interacciones hormonales con los tejidos durante los ciclos reproductores femeninos

Todos los tejidos del aparato reproductor femenino están influidos por las hormonas reproductoras. En respuesta al estado hormonal del organismo, éstos sufren modificaciones cíclicas que mejoran las posibilidades de éxito en la reproducción.

El conocimiento de los cambios que tienen lugar en los ovarios es necesario para comprender las interacciones hormonales y las respuestas tisulares durante el ciclo reproductor femenino. Como respuesta a la secreción de FSH y LH por la hipófisis justo antes y durante el período menstrual, un grupo de folículos ováricos secundarios comienza a madurar y secreta 17β -estradiol. En la ovulación, todos excepto uno de los folículos han experimentado atresia, y su principal contribución ha sido producir parte del aporte de estrógenos necesario para preparar el cuerpo de cara a la ovulación y el transporte de gametos.

Tabla 1.1 Principales hormonas implicadas en la reproducción de los mamíferos

Hormona	Naturaleza química	Función
HIPOTÁLAMO		
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, LHRH)	Decapéptido	Estimula la liberación de LH y FSH por parte de la adenohipófisis
Factor inhibidor de la prolactina	Dopamina	Inhibe la liberación de prolactina por parte de la adenohipófisis
LÓBULO ANTERIOR DE LA HIPÓFISIS		
Hormona foliculoestimulante (FSH)	Glucoproteína (subunidades α y β) (PM \approx 35.000)	Varón: estimula la producción de proteína ligadora de andrógenos en las células de Sertoli Mujer: estimula la producción de estrógenos en las células foliculares
Hormona luteinizante (LH)	Glucoproteína (subunidades α y β) (PM \approx 28.000)	Varón: estimula la secreción de testosterona en las células de Leydig Mujer: estimula la producción de progesterona en las células foliculares y del cuerpo lúteo
Prolactina	Polipéptido de cadena sencilla (198 aminoácidos)	Promueve la lactancia
LÓBULO POSTERIOR DE LA HIPÓFISIS		
Oxitocina	Oligopéptido (PM \approx 1.100)	Estimula la eyección de la leche por parte de la glándula mamaria Estimula la contracción uterina durante el parto
OVARIO		
Estrógenos	Esteroide	Tiene múltiples efectos sobre el aparato reproductor, las mamas, la grasa corporal y el crecimiento óseo
Progesterona	Esteroide	Tiene múltiples efectos sobre el desarrollo del aparato reproductor y de las mamas
Testosterona	Esteroide	Es el precursor para la biosíntesis de estrógenos, induce atresia folicular
Inhibina	Proteína (PM \approx 32.000)	Inhibe la secreción de FSH, tiene efectos locales sobre los ovarios
Activina	Proteína (PM \approx 28.000)	Estimula la proliferación de las células de la granulosa
TESTÍCULOS		
Testosterona	Esteroide	Tiene múltiples efectos sobre el aparato reproductor masculino, el crecimiento del vello y otros caracteres sexuales secundarios
Inhibina	Proteína (PM \approx 32.000)	Inhibe la secreción de FSH, tiene efectos locales sobre los testículos
PLACENTA		
Estrógenos	Esteroide	Tiene las mismas funciones que los estrógenos ováricos
Progesterona	Esteroide	Tiene las mismas funciones que la progesterona ovárica
Gonadotropina coriónica humana (HCG)	Glucoproteína (PM \approx 30.000)	Mantiene la actividad del cuerpo lúteo durante el embarazo
Lactógeno placentario humano (somatomamotropina)	Polipéptido (PM \approx 20.000)	Promueve el desarrollo de las mamas durante el embarazo

LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; PM, peso molecular.

Durante la **fase** preovulatoria, o **proliferativa** (del día 5 al 14) del ciclo menstrual, los estrógenos producidos por el ovario actúan sobre los tejidos reproductores femeninos (v. [fig. 1.15](#)). El revestimiento uterino se reepiteliza a partir del período menstrual que acaba de completarse. Entonces, bajo la influencia de los estrógenos, el estroma endometrial aumenta su grosor de forma progresiva, las glándulas uterinas se alargan y las arterias espirales comienzan a crecer hacia la superficie del endometrio. Las glándulas mucosas del cérvix secretan un moco

rico en glucoproteínas pero relativamente acuoso, que facilita el paso de espermatozoides a través del canal cervical. A medida que progresa la fase proliferativa, un mayor porcentaje de las células epiteliales que revisten las trompas de Falopio se tornan ciliadas y la actividad muscular lisa en dichas trompas aumenta. En los días que preceden a la ovulación, las terminaciones fimbriadas de las trompas de Falopio se acercan a los ovarios.

Hacia el final del período proliferativo, un pronunciado aumento en los niveles de estradiol secretado por el folículo

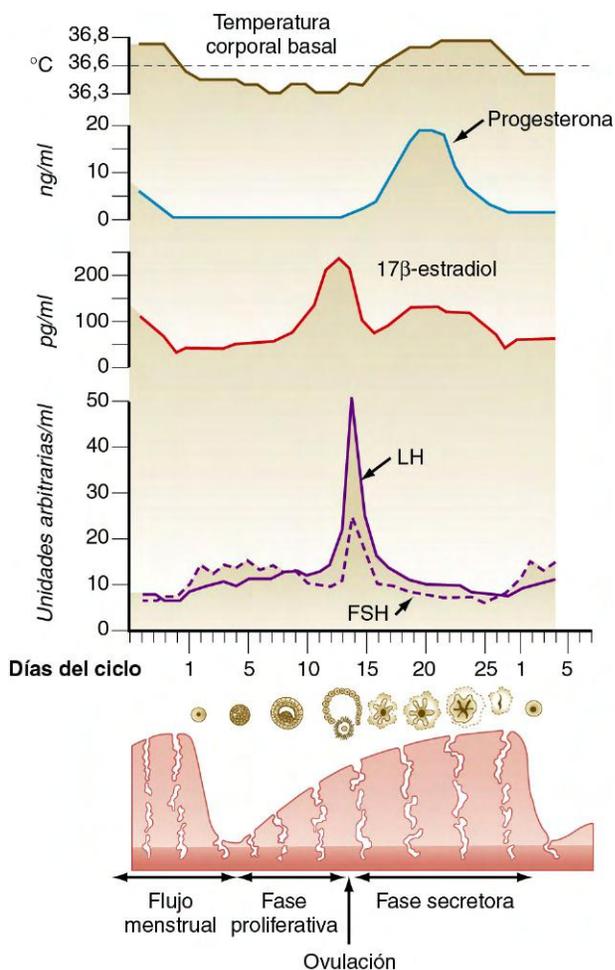


Fig. 1.16 Comparación de las curvas que representan las concentraciones plasmáticas diarias de gonadotropinas y esteroides sexuales y la temperatura corporal basal en relación con los acontecimientos del ciclo menstrual humano. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante. (Redibujada a partir de Midgley AR y otros: En Hafez ES, Evans TN, eds.: *Human reproduction*, Nueva York, 1973, Harper & Row.)

ovárico en desarrollo actúa sobre el sistema hipotálamohipofisario, causando un aumento de la respuesta de la hipófisis anterior a la GnRH y un pico en la secreción hipotálamica de esta hormona. Unas 24 horas después de que el nivel de 17β-estradiol alcance su máximo en la sangre, la hipófisis envía un pico preovulatorio de LH y FSH a la corriente sanguínea (fig. 1.16). El **pico de LH** no es un aumento estable en la secreción de gonadotropinas; constituye más bien una serie de pulsos bruscos de secreción que parecen responder a un mecanismo regulador hipotálamico.

Dicho pico de LH induce la ovulación, y el folículo de De Graaf se transforma en un **cuerpo lúteo** (cuerpo amarillo). La lámina basal que rodea a la granulosa del folículo se destruye y permite el crecimiento de los vasos sanguíneos dentro de la capa de células de la granulosa. Mediante proliferación e hipertrofia, estas células experimentan significativos cambios estructurales y bioquímicos y generan ahora progesterona como principal producto de secreción. El cuerpo lúteo todavía secreta cierta cantidad de estrógenos. Tras la ovulación, el ciclo menstrual, que ahora está dominado por la secreción de progesterona, se dice que está en la **fase secretora** (desde el día 14 hasta el 28 del ciclo menstrual).

Tras el pico de LH, y con el aumento de la concentración de progesterona en sangre, la temperatura basal corporal aumenta (v. fig. 1.16). Debido a la asociación entre este incremento y el momento de la ovulación, los registros precisos de la temperatura son el fundamento del **método del ritmo** para la planificación familiar.

En torno al momento de la ovulación, la presencia combinada de estrógenos y progesterona en la sangre provoca en la trompa de Falopio el inicio de una serie rítmica de contracciones musculares destinadas a promover el transporte del óvulo. La progesterona induce la secreción de líquidos para la nutrición del embrión en división por parte de las células epiteliales de la trompa de Falopio. En estadios posteriores de la fase secretora, los niveles elevados de progesterona inducen la regresión de algunas de las células ciliadas en el epitelio tubárico.

En el útero, la progesterona prepara el endometrio estimulado por los estrógenos para la implantación del embrión. El endometrio, que se ha engrosado bajo la influencia de los estrógenos en la fase proliferativa, experimenta más cambios. Las glándulas uterinas rectas comienzan a enrollarse y acumulan glucógeno y otros productos de secreción en el epitelio. Las arterias espirales crecen más hacia la superficie endometrial, pero la mitosis en las células epiteliales endometriales disminuye. Por la acción de la progesterona, el moco cervical se vuelve muy viscoso y actúa como un bloqueo protector, inhibiendo el paso de materiales al interior o al exterior del útero. Durante el periodo secretor el epitelio vaginal se adelgaza.

En las glándulas mamarias, la progesterona potencia el desarrollo inducido por los estrógenos de los componentes secretores y produce retención de agua en los tejidos. Sin embargo, un desarrollo mayor del aparato de la lactancia requiere la estimulación por parte de las hormonas placentarias.

Hacia la mitad de la fase secretora del ciclo menstrual, el epitelio de las trompas de Falopio ha experimentado ya una regresión considerable a partir de su pico en la mitad del ciclo, mientras que el endometrio uterino está totalmente listo para recibir un embrión en división. Si no se produce el embarazo, varias interacciones hormonales desencadenan el cierre del ciclo menstrual. Uno de los mecanismos iniciales de retroalimentación es la producción de la proteína **inhibina** por parte de las células de la granulosa. La inhibina es transportada por la corriente sanguínea hasta la hipófisis anterior, donde inhibe de forma directa la secreción de gonadotropinas, en especial FSH. Mediante mecanismos que aún son desconocidos, la secreción de LH también se reduce. Esta inhibición induce la regresión del cuerpo lúteo y una marcada reducción de la secreción de progesterona por parte del ovario.

Algunas de las principales consecuencias de la regresión del cuerpo lúteo son la infiltración del estroma endometrial con leucocitos, la pérdida de líquido intersticial y la constricción espástica y la destrucción de las arterias espirales, lo que produce isquemia local. La isquemia causa una hemorragia local y la pérdida de integridad de áreas del endometrio. Estos cambios inician la menstruación (que, por convención, constituye los días del 1 al 5 del ciclo menstrual). Durante los días siguientes, toda la capa funcional del endometrio se desprende en pequeñas porciones, junto con la pérdida acompañante de unos 30 ml de sangre. En el momento en que la menstruación termina, sólo se mantiene una base endometrial con el epitelio basal de las glándulas uterinas para la cicatrización y la reconstitución del endometrio durante el siguiente periodo proliferativo.

Tabla 1.2 Homologías entre las células productoras de hormonas en las gónadas masculinas y femeninas

Parámetro	Células de la granulosa (femeninas)	Células de Sertoli (masculinas)	Células de la teca (femeninas)	Células de Leydig (masculinas)
Origen	Red ovárica	Red testicular	Mesénquima estromal	Mesénquima estromal
Receptores principales	FSH	FSH	LH	LH
Productos de secreción principales	Estrógenos, progesterona, inhibina	Estrógenos, inhibina, proteína ligadora de andrógenos, factor estimulador de las células de Leydig	Andrógenos	Testosterona

FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

Caso clínico

Una mujer de 33 años fue sometida a una extirpación bilateral de los ovarios debido a la presencia en los dos de grandes quistes. Un año después, durante una expedición de larga duración en el norte de Canadá, su canoa tiene un accidente y su tratamiento hormonal sustitutivo cae al fondo del lago. Pasan más de 6 semanas antes de que pueda obtener de nuevo la medicación.

¿Cuál de los siguientes aspectos se verá menos afectado por la pérdida del tratamiento de la mujer?

- Los niveles plasmáticos de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante.
- Las células ciliadas de la trompa de Falopio.
- La masa miocárdica.
- El tejido glandular mamario.
- El grosor del endometrio.

Interacciones hormonales implicadas en la reproducción en los varones

Junto con las homologías de determinadas estructuras entre los testículos y los ovarios, existen algunos paralelismos significativos entre las interacciones hormonales implicadas en la reproducción en los varones y las mujeres. Las homologías más relevantes se encuentran entre las células de la granulosa del folículo ovárico y las de Sertoli en el túbulo seminífero testicular, y entre las células de la teca del ovario y las de Leydig en el testículo (tabla 1.2).

La secreción hipotalámica de GnRH estimula la de FSH y LH en la hipófisis anterior. La LH se une a los más o menos 20.000 receptores de LH en la superficie de cada célula de Leydig (intersticial), y mediante una cascada de segundos mensajeros esta hormona estimula la síntesis de testosterona a partir del colesterol. La testosterona se libera a la sangre y llega a las células de Sertoli y a todo el organismo, donde actúa sobre varios tejidos sexuales secundarios, con frecuencia después de ser convertida en dihidrotestosterona de forma local.

Las células de Sertoli son estimuladas por la FSH hipofisaria mediante receptores de membrana de esta hormona y por la testosterona de las células de Leydig mediante receptores citoplasmáticos. Tras la estimulación por FSH, las células de Sertoli convierten cierta cantidad de testosterona en estrógenos (como hacen las células de la granulosa en el ovario). Una parte de los estrógenos se difunde de nuevo a las células de Leydig junto con un **factor estimulador de las células de Leydig**, que es sintetizado por las células de Sertoli y alcanza las de Leydig mediante secreción **paracrina** (no sistémica) (fig. 1.17). Las células de Sertoli estimuladas por FSH producen una **proteína ligadora de andrógenos**, que se une a la testosterona y es transportada al compartimento líquido

Cuadro 1.2 Principales funciones de las células de Sertoli

Mantenimiento de la barrera hemato-testicular
 Secreción del fluido tubular (10 a 20 $\mu\text{L/g}$ de testículo/h)
 Secreción de la proteína transportadora de andrógenos
 Secreción de estrógenos e inhibina
 Secreción de una amplia variedad de otras proteínas (p. ej., factores de desarrollo, transferrina, proteína transportadora de retinal, proteínas transportadoras de metales)
 Mantenimiento y coordinación de la espermatogénesis
 Fagocitosis de los cuerpos residuales de las células espermáticas

del túbulo seminífero, donde ejerce una intensa influencia sobre el curso de la espermatogénesis. Al igual que sus equivalentes, las células de la granulosa del ovario, las células de Sertoli estimuladas por hormonas producen inhibina, que es transportada por la sangre hasta la hipófisis anterior y posiblemente hasta el hipotálamo. Allí, la inhibina actúa mediante retroalimentación negativa para inhibir la secreción de FSH. Además de las relacionadas con la inhibina y la proteína ligadora de andrógenos, las células de Sertoli tienen una gran variedad de funciones, de las que las más significativas se resumen en el **cuadro 1.2** y en la **correlación clínica 1.2**.

Resumen

- La gametogénesis se divide en cuatro fases:
 1. Origen extraembrionario de las células germinales y su migración hacia las gónadas.
 2. Aumento del número de células germinales mediante mitosis.
 3. Reducción del material cromosómico por meiosis.
 4. Maduración estructural y funcional.
- Las células germinales primordiales pueden identificarse como tales ya en el endodermo del saco vitelino. Después migran a través del mesenterio dorsal hasta los primordios gonadales.
- En la mujer, las ovogonias experimentan una intensa actividad mitótica sólo en el embrión. En el varón, las espermatogonias pueden dividirse por mitosis a lo largo de toda la vida.
- La meiosis implica una reducción en el número de cromosomas de diploides a haploides, una redistribución independiente de los cromosomas paternos y maternos y una ulterior reorganización del material genético mediante procesos de entrecruzamiento genético.

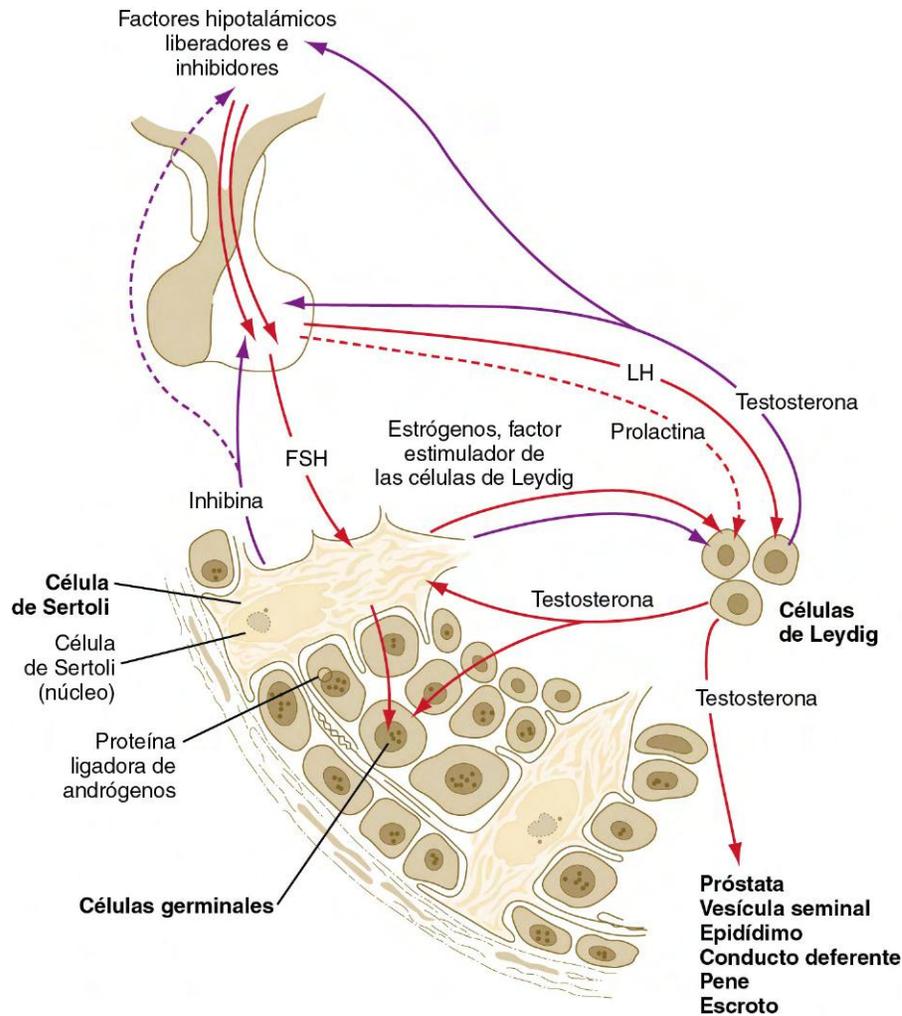


Fig. 1.17 Esquema general del control hormonal en el sistema reproductor masculino. Las flechas rojas representan las influencias estimuladoras. Las flechas violetas ilustran las influencias inhibitorias. Las sospechas de interacciones están reflejadas por líneas discontinuas. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

- En el ovocito existen dos bloqueos meióticos: en diplotena de la profase I y en metafase II. En la mujer la meiosis comienza en el 5.º mes de desarrollo embrionario; en el varón en la pubertad.
- El fallo en la adecuada separación de los cromosomas durante la meiosis produce una no disyunción, que está asociada a múltiples anomalías en función de qué cromosoma se vea afectado.
- Los ovocitos en desarrollo están rodeados por capas de células foliculares e interactúan con ellas mediante uniones estrechas. Cuando son estimuladas por hormonas hipofisarias (p. ej., FSH, LH), las células foliculares producen hormonas esteroideas (estrógenos y progesterona). La combinación del ovocito y estas células foliculares (de la granulosa) se denomina *fóliculo*. Tras la estimulación hormonal determinados folículos aumentan mucho de tamaño, y cada mes uno de ellos es ovulado.
- La espermatogénesis se produce en los testículos e implica oleadas sucesivas de mitosis de las espermatogonias, la meiosis de los espermatocitos primarios y secundarios y la maduración final (espermiogénesis) de las espermatidas posmeióticas en espermatozoides. La maduración funcional de los espermatozoides se produce en el epidídimo.
- Los tejidos reproductores femeninos sufren cambios cíclicos inducidos por vía hormonal de preparación para el embarazo. En las trompas de Falopio esto afecta al grado de ciliación del epitelio y a la actividad muscular lisa de la pared. Bajo la influencia primero de los estrógenos y después de la progesterona, el endometrio del útero prolifera en preparación para recibir al embrión. En ausencia de fecundación y con la subsiguiente privación del mantenimiento hormonal, el endometrio degenera y se desprende (menstruación). Los cambios cíclicos en el cuello uterino implican un adelgazamiento del moco cervical en el momento de la ovulación.
- El control hormonal del ciclo reproductor femenino es jerárquico, y los factores liberadores o inhibitorios del hipotálamo actúan sobre la adenohipófisis, lo que produce la liberación de hormonas hipofisarias (p. ej., FSH, LH). Estas últimas estimulan de forma secuencial a los folículos ováricos para producir estrógenos y progesterona, que actúan sobre los tejidos reproductores femeninos. En el embarazo, los restos del folículo (cuerpo lúteo) continúan produciendo progesterona, que mantiene al embrión durante las primeras etapas de su desarrollo hasta que la placenta comienza a generar hormonas suficientes para mantener el embarazo.

- En el varón, la LH estimula a las células de Leydig para producir testosterona, y la FSH actúa sobre las células de Sertoli, que favorecen la espermatogénesis. Tanto en el varón como en la mujer, la retroalimentación inhibitoria disminuye la producción de hormonas hipofisarias.

- Existen dos sistemas para datar el embarazo:
 - Por la fecha de la fecundación: determina la edad del embrión a partir del momento de la fecundación.
 - Por la fecha de la última regla: determina dicha edad desde el inicio de la última menstruación de la madre. La edad gestacional calculada por fecha de última regla es 2 semanas mayor que la de fecundación.

CORRELACIÓN CLÍNICA 1.2 Fecha del embarazo

Se han desarrollado dos diferentes procedimientos para datar la fecha del embarazo. Uno, usado por los embriólogos, data el embarazo desde la fecha de fecundación (**edad de fecundación**), de esa manera un embrión de 6 semanas (42 días) tiene 6 semanas desde el día de la fecundación. El otro sistema, usado por los obstetras y algunos clínicos, data el embarazo desde el último período menstrual de la mujer (**edad menstrual**), esto es un punto de referencia conveniente desde el punto de vista de una historia clínica de una paciente. La edad menstrual de un embrión es 2 semanas mayor que la edad de fecundación, ya que son 2 semanas las que transcurren desde el inicio del último período menstrual y la fecundación. Un embrión con una edad de fecundación de 6 semanas tiene una edad menstrual de 8, y la típica duración del embarazo es de 38 semanas cuando se considera la edad de fecundación y de 40 semanas si consideramos la edad menstrual (**fig. 1.18**; v. también **fig. 18.16**).

Por motivos clínicos válidos, los obstetras dividen el embarazo en tres **trimestres** equivalentes, mientras que los embriólogos lo

dividen en periodos desiguales correspondientes a acontecimientos importantes del desarrollo.

0-3 semanas: desarrollo inicial (segmentación, gastrulación).

4-8 semanas: período embrionario (organogénesis).

9-38 semanas: período fetal.

Es esencial el reconocimiento de la existencia de sistemas diferentes para datar el embarazo. En un caso judicial sobre un defecto de nacimiento, una confusión de 2 semanas sobre la fecha del embarazo podría desembocar en la pérdida o la ganancia del caso. En un caso sobre paladar y labio hendidos (v. **pág. 300**) la diferencia en el desarrollo de la cara entre la 6.^a y la 8.^a semana (v. **fig. 14.6**) haría insostenibles algunos argumentos. Por ejemplo, una agresión a las 6 semanas potencialmente podría ser causa de un labio hendido, mientras que a las 8 semanas los labios están ya formados, así que el labio hendido es poco probable que ocurra en ese tiempo.

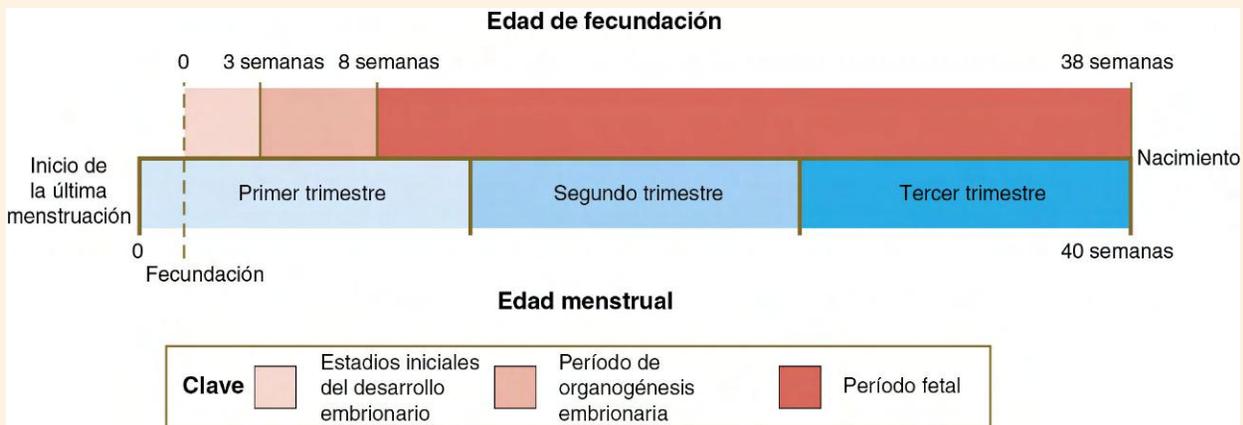


Fig. 1.18 Comparación entre los acontecimientos que sirven para datar el embarazo según la edad de fecundación y la menstrual.

Preguntas de repaso

1. Durante la espermatogénesis, ¿qué sustituye a las histonas para permitir un mejor empaquetamiento de la cromatina condensada en la cabeza del espermatozoide?

- La inhibina.
- La prostaglandina E.
- La testosterona.
- La protamina.
- La proteína ligadora de andrógenos.

2. ¿Qué tipo de célula se localiza fuera de la barrera hematotesticular?

- El espermatozoide.
- El espermatozito secundario.
- La espermátida.
- El espermatozito primario.
- La espermatogonia.

3. ¿Cuál de las siguientes células experimenta normalmente las divisiones mitóticas?

- El ovocito primario.
- La ovogonia.
- El espermatozito primario.
- La espermátida.
- El espermatozito secundario.

4. En una radiografía de tórax de rutina, el radiólogo ve lo que parece ser un diente en una masa mediastínica. ¿Cuál es el posible diagnóstico y cuál sería la explicación embriológica más probable de su apariencia?

5. ¿Cuándo comienza la meiosis en la mujer y en el varón?

6. ¿En qué etapas de la ovogénesis se detiene la meiosis en la mujer?

7. ¿Cuál es la causa subyacente de la mayoría de los abortos espontáneos durante las primeras semanas de gestación?

8. ¿Qué diferencia hay entre la espermatogénesis y la espermiogénesis?

9. ¿Qué hormonas son las responsables de los cambios en el endometrio durante el ciclo menstrual?

10. ¿Qué dos hormonas reproductoras principales estimulan a las células de Sertoli en los testículos?

Bibliografía

- Abou-Haila A, Tulsiani DRP: Mammalian sperm acrosome: formation, contents, and function, *Arch Biochem Biophys* 379:173-182, 2000.
- Bardhan A: Many functions of the meiotic cohesin, *Chromosome Res* 18:909-924, 2010.
- Bellve AR, ed: The male germ cell: migration to fertilization, *Semin Cell Dev Biol* 9:379-489, 1998.
- Bowles J, Koopman P: Retinoic acid, meiosis and germ cell fate in mammals, *Development* 134:3401-3411, 2007.
- Cheng CY: and others: Regulation of spermatogenesis in the microenvironment of the seminiferous epithelium: new insights and advances, *Mol Cell Endocrinol* 315:49-56, 2010.
- Clermont Y: The cycle of the seminiferous epithelium in man, *Am J Anat* 112:35-51, 1963.
- Dym M: Spermatogonial stem cells of the testis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:11287-11289, 1994.
- Eppig JJ: Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals, *Reproduction* 122:829-838, 2001.
- Erickson RP: Post-meiotic gene expression, *Trends Genet* 6:264-269, 1990.
- Ewen KA, Koopman P: Mouse germ cell development: from specification to sex determination, *Mol Cell Endocrinol* 323:76-93, 2010.
- Filicori M: The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction, *Fertil Steril* 71:405-414, 1999.
- Freeman B: The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth, *Reproduction* 125:635-643, 2003.
- Gosden R, Lee B: Portrait of an oocyte: our obscure origin, *J Clin Invest* 120:973-983, 2010.
- Gougeon A: Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses, *Endocr Rev* 17:121-155, 1996.
- Grootegeed JA, Siep M, Baarends WM: Molecular and cellular mechanisms in spermatogenesis, *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 14:331-343, 2000.
- Halvorson LM, DeCherney AH: Inhibin, activin, and follistatin in reproductive medicine, *Fertil Steril* 65:459-469, 1996.
- Handel MA: The XY body: a specialized meiotic chromatin domain, *Exp Cell Res* 296:57-63, 2004.
- Hogarth CA, Griswold MD: The key role of vitamin A in spermatogenesis, *J Clin Invest* 120:956-962, 2010.
- Kauppi L: and others: Distinct properties of the XY pseudoautosomal region crucial for male meiosis, *Science* 331:916-920, 2011.
- Kehler J: and others: Oct4 is required for primordial germ cell survival, *EMBO Rep* 5:1078-1083, 2004.
- Kota SK, Feil R: Epigenetic transitions in germ cell development and meiosis, *Dev Cell* 19:675-686, 2010.
- Kurahashi H: and others: Recent advance in our understanding of the molecular nature of chromosomal abnormalities, *J Hum Genet* 54:253-260, 2009.
- Lie PPY: and others: Coordinating cellular events during spermatogenesis: a biochemical model, *Trends Biochem Sci* 334:366-373, 2009.
- Lin Y: and others: Germ cell-intrinsic and -extrinsic factors govern meiotic initiation in mouse embryos, *Science* 322:1685-1687, 2008.
- Liu K: and others: Control of mammalian oocyte growth and early follicular development by the oocyte PI3 kinase pathway: new roles for an old timer, *Dev Biol* 299:1-11, 2006.
- Mather JP, Moore A, Li R-H: Activins, inhibins, and follistatins: further thoughts on a growing family of regulators, *Proc Soc Exp Biol Med* 215:209-222, 1997.
- Matzuk MM, others: Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation, *Science* 296:2178-2180, 2002.
- Mehlmann LM, Jones TLZ, Jaffe LA: Meiotic arrest in the mouse follicle maintained by a G₂ protein in the oocyte, *Science* 297:1343-1345, 2002.
- Neill JD, ed: *The physiology of reproduction*, ed 3, Amsterdam, 2006, Academic Press.
- Page SL, Hawley RS: Chromosome choreography: the meiotic ballet, *Science* 301:785-789, 2003.
- Richards JS: Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization, *Mol Cell Endocrinol* 234:75-79, 2005.
- Richards JS, Pangas SA: The ovary: basic biology and clinical implications, *J Clin Invest* 120:963-972, 2010.
- Salustri A: and others: Oocyte-granulosa cell interactions. In Adashi EY, Leung PCK, eds: *The ovary*, New York, 1993, Raven, pp 209-225.
- Shoham Z: and others: The luteinizing hormone surge: the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering, *Fertil Steril* 64:237-251, 1995.
- Taieb F, Thibier C, Jessus C: On cyclins, oocytes and eggs, *Mol Reprod Dev* 48:397-411, 1997.
- Tripathi A: and others: Meiotic cell cycle arrest in mammalian oocytes, *J Cell Physiol* 223:592-600, 2010.
- Turner JMA: Meiotic sex chromosome inactivation, *Development* 134:1823-1831, 2007.
- Turner TT: De Graaf's thread: The human epididymis, *J Androl* 29:237-250, 2008.
- Visser JA, Themmen APN: Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis, *Mol Cell Endocrinol* 234:81-86, 2005.
- Willard HF: Centromeres of mammalian chromosomes, *Trends Genet* 6:410-416, 1990.
- Wood AJ: and others: Condensin and cohesin complexity: the expanding repertoire of functions, *Nat Rev Genet* 11:391-404, 2010.
- Wynn RM: *Biology of the uterus*, New York, 1977, Plenum.
- Yanowitz J: Meiosis: making a break for it, *Curr Opin Cell Biol* 22:744-751, 2010.
- Zamboni L: Physiology and pathophysiology of the human spermatozoon: the role of electron microscopy, *J Electron Microscop Tech* 17:412-436, 1991.
- Zhang M: and others: Granulosa cell ligand NPPC and its receptor NPR2 maintain meiotic arrest in mouse oocytes, *Science* 330:366-369, 2010.