

ENDOCRINOLOGIA DA REPRODUÇÃO DO MACHO*

Introdução

As principais partes funcionais do sistema genital masculino dos animais domésticos são o pênis, saco escrotal e testículos, túbulos retos, túbulos eferentes, epidídimos, vasos deferentes, e glândulas acessórias incluindo a próstata, vesículas seminais e glândulas bulbouretrais (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Os órgãos reprodutivos dos animais domésticos machos têm vários aspectos característicos. No carneiro reprodutor, o pênis se caracteriza por um apêndice filiforme que contém a uretra. As grandes dimensões das glândulas acessórias (vesículas seminais e glândulas bulbouretrais) do varrão contribuem para o volume espantosamente grande do sêmen produzido por essa espécie. O carneiro também tem os maiores testículos por unidade de peso corporal entre os animais domésticos. O pênis do touro, do carneiro e do varrão apresenta uma flexura sigmóide que fica esticada durante a ereção e extensão do pênis (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

As características mais marcantes do trato reprodutivo do cão macho são o osso peniano e a ausência de todas as glândulas acessórias exceto a próstata. O pênis do gato distingue-se pela presença de espículas e por sua orientação posterior (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Testículo

As gônadas do macho, os testículos, têm duas funções principais: produção de células germinais denominadas espermatozóides que transmitem os genes do macho para o filhote e, produção de andrógenos, que dão as características ao indivíduo do sexo masculino (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é a realização de uma revisão bibliográfica sobre essas funções testiculares, iniciando com o processo de espermatogênese, espermiogênese e maturação espermática, e posteriormente a importância das células de Sertoli e Leydig no controle endócrino e parácrino da espermatogênese.

Parênquima testicular

O parênquima testicular consiste de túbulos seminíferos (que são os maiores componentes dos testículos) (JOHNSON, 1991) e tecido intersticial. Ele é cercado por uma cápsula denominada túnica (O'DONNEL et al, 2001).

* Seminário apresentado por FABÍOLA PEIXOTO DA SILVA MELLO na disciplina de ENDOCRINOLOGIA DA REPRODUÇÃO, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2004. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

Os espermatozóides são produzidos através da espermatogênese dentro dos túbulos seminíferos (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Estes são compostos por células espermatogênicas (espermatogônia, espermatócitos e espermátides – Figura 1) entremeados por células de suporte, as células de Sertoli (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

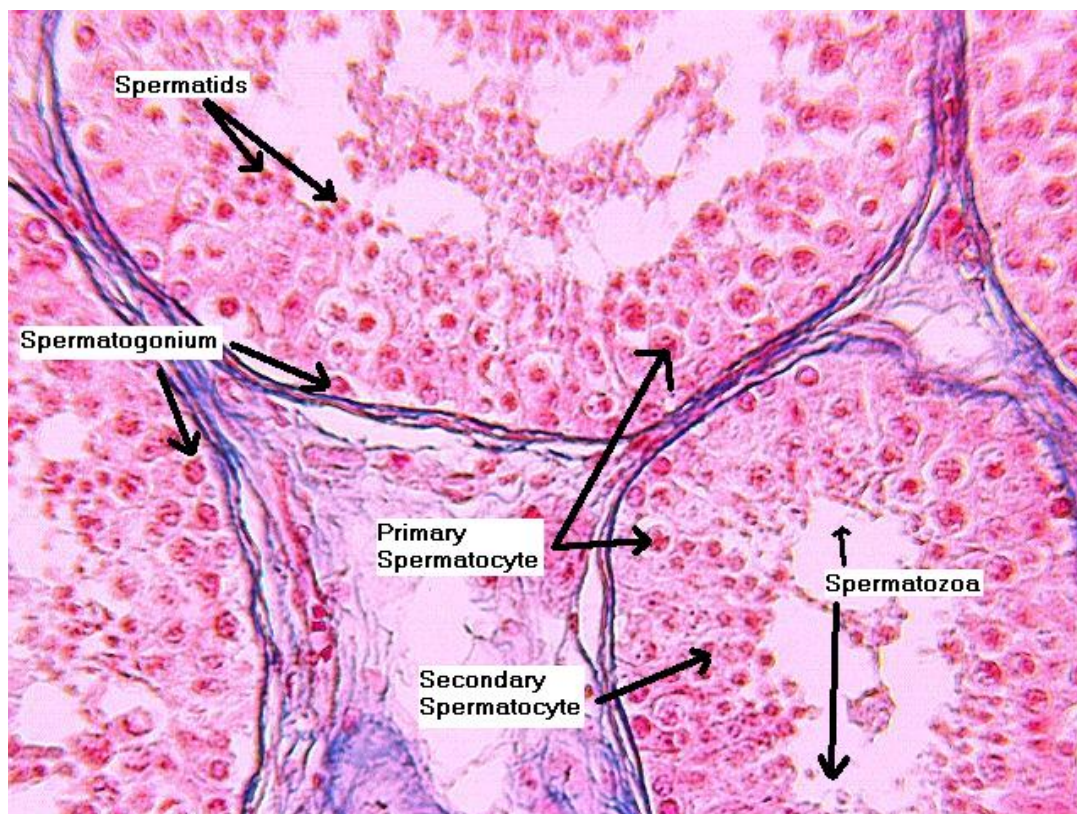


Figura 1. Túbulos seminíferos (humano).

Disposição das espermatogônias, espermatócitos e espermátides dentro dos túbulos seminíferos. Note que as espermatogônias localizam-se basalmente dentro dos túbulos seminíferos, e à medida que ocorre o processo de divisão e diferenciação elas seguem em direção à luz, até serem liberadas na forma de espermatozóides. (Fonte: <http://www.eastcentral.edu/acad/depts/BI/spermatogenesis.html>).

Os espaço entre os túbulos seminíferos contém tecido conectivo frouxo onde se encontram numerosos vasos sanguíneos e linfáticos, (DADOUNE e DEMOULIN, 1993) (que são essenciais para o movimento dos hormônios e nutrientes para dentro e para fora do testículo)(O'DONNEL et al, 2001) nervos, células de Leydig e células livres (fibroblastos, macrófagos, linfócitos e mastócitos) (DADOUNE e DEMOULIN, 1993). O tipo celular mais comumente encontrado no interstício é a célula de Leydig, a qual é primariamente envolvida na secreção de andrógenos, notavelmente a testosterona, assim como outros esteróides, incluindo o estrógeno (O'DONNEL et al, 2001).

As várias gerações de espermatogônias, não são aleatoriamente dispostas dentro dos túbulos seminíferos, mas são organizados em associações celulares estritamente definidas

(O'DONNEL et al, 2001) e seu desenvolvimento conta com uma íntima associação com as células de Sertoli, com múltiplos tipos de espermatogônias em contato com uma única célula de Sertoli. (O'DONNEL et al, 2001) (Figura 2).

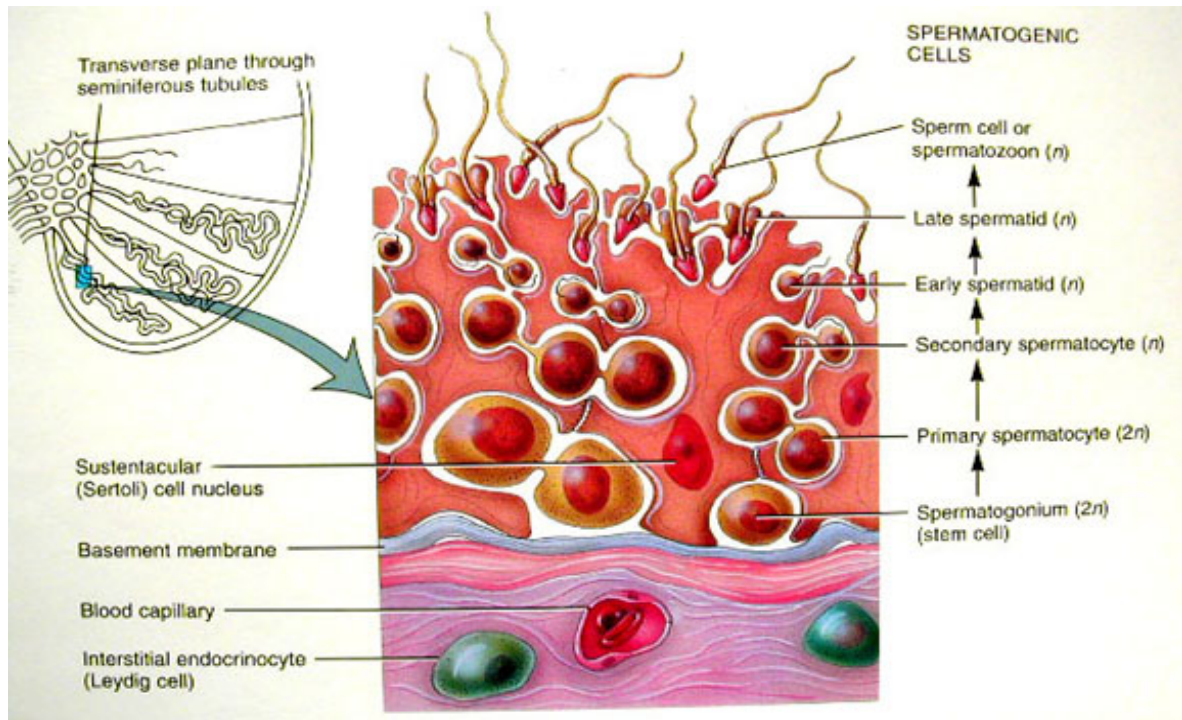


Figura 2. Corte transversal de um túbulo seminífero mostrando uma única célula de Sertoli em contato com diferentes tipos de células espermáticas.

Note a célula de Leydig, no espaço intersticial, em íntimo contato com os vasos sanguíneos. (Fonte: http://faculty.washington.edu/kepeter/118/photos/testes_cells.jpg).

Quando o desenvolvimento das células germinativas se completa, as espermatídes maduras são liberadas pelas células de Sertoli dentro do lúmen, e passam por um sistema de duto coletor, conhecido como rete testes, antes de entrarem no epidídimo via dutos eferentes. Durante a passagem através do epidídimo, as espermatídes sofrem uma série de alterações bioquímicas para se tornarem espermatozoides móveis capazes de fertilizar (O'DONNEL et al, 2001). As secreções das glândulas acessórias (vesículas seminais, glândulas bulbouretrais e próstata) provêm nutrientes para os espermatozoides (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Espermatogênese

A espermatogênese é um processo no qual as células germinativas entram em divisão, diferenciação, e meiose para dar origem a espermatídes haplóides (O'DONNEL et al, 2001).

Mitose

A mitose, cuja função básica é assegurar a produção de grande número de células germinais, é a primeira fase mais importante da espermatogênese (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). As espermatogônias indiferenciadas presentes na membrana basal dos túbulos seminíferos são denominadas células germinativas (O'DONNEL et al, 2001). O desenvolvimento da célula germinativa envolve uma série de complicados eventos, (O'DONNEL et al, 2001) e é classificada em subtipos de acordo com o estado de diferenciação (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004), incluindo a espermatogônia tipo A, intermediária (presente apenas em roedores) e tipo B (O'DONNEL et al, 2001; HULEIHEL e LUNENFELD, 2004).

Uma das espermatogônias formadas pela divisão mitótica inicial não se divide nem se diferencia mais e permanece em estado basal de diferenciação; em essência, ela substitui a célula parental, enquanto a outra processa a mitose (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

A mitose tem um número espécie específico; pois há quatro divisões no touro, coelho e carneiro, cinco no rato e quatro no homem. Ao término da divisão mitótica final no touro, por exemplo, terão sido formadas 16 células; estas são conhecidas como espermatócitos primários. Do ponto de vista quantitativo, quanto maior número de divisões mitóticas, maior número de espermatozóides produzidos por unidade de peso dos testículos (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Meiose

A meiose é a segunda etapa da espermatogênese e tem como função a redução do número de cromossomos da célula germinal para o estado haplóide (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Depois da última mitose que forma a espermatogônia do tipo B, espermatócitos no estágio preleptoteno primário são formados. Essas células replicam o seu DNA e então iniciam a meiose (O'DONNEL et al, 2001).

Durante a profase da primeira divisão meiótica, as células germinativas entram em transição morfológica que podem ser classificadas com base no tamanho nuclear e morfologia. Na fase de zigóteno, os cromossomos homólogos pareados ocorrem, e essas células com cromossomos pareados são denominados espermatócitos no paquíteno. Depois da fase de paquíteno, uma breve fase de diplóteno se segue, na qual os cromossomos pareados parcialmente se separam, e as células então entram na primeira divisão meiótica para produzir as espermátides secundárias. Essas células entram rapidamente na segunda divisão meiótica para gerar a espermátide haplóide arredondada (O'DONNEL et al, 2001).

Espermiogênese

A espermiogênese é a transformação de espermátides arredondadas na complexa estrutura do espermatozóide (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004), conforme mostra a figura 3. Ela inicia-se nos túbulos seminíferos e termina no epidídimo (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

As espermátides, produzidas pela segunda divisão meiótica, se diferenciam da forma celular esférica com núcleo esférico para células que tem uma cabeça aerodinâmica contendo enzimas que possibilitam a penetração do oócito, núcleo condensado que carrega o genoma masculino, desenvolvimento da mitocôndria para fornecer energia e uma cauda necessária para a motilidade celular. (JOHNSON, 1991; O'DONNELL et al, 2001).

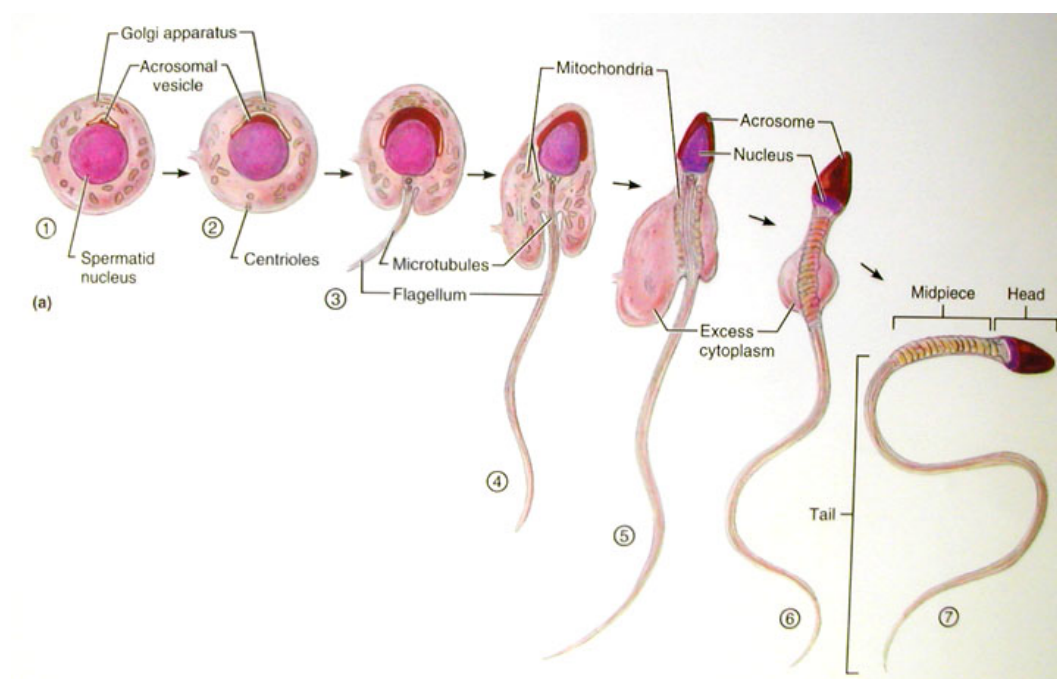


Figura 3. Processo de espermiogênese. Inicia-se com espermátide arredondada, ocorre a diferenciação e tem-se como resultando final a formação de um espermatozóide.

(Fonte: <http://faculty.washington.edu/kepeter/118/photos/sperm-development.jpg>).

Ciclo espermatogênico

Cada espermatogônia que substitui a célula-mãe começa a se dividir a intervalos de tempo que são característicos de cada espécie, sendo o intervalo denominado ciclo espermatogênico. O ciclo espermatogênico para várias espécies são os seguintes: porco, 8 dias (STANBENFELD e EDQVIST, 1996); ovino, 10 dias (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; GARNER, 1982); bovino, 14 dias (STANBENFELD e EDQVIST, 1996); rato, 12 dias;

humano, 16 dias (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; JOHNSON, 1991); cavalo, 12 dias (JOHNSON, 1991; GARNER, 1982); beagle, 14 dias e hamster 9 dias (JOHNSON, 1991).

Há uma relação bastante precisa entre a duração do ciclo espermatogênico e a espermatogênese, isto é, a espermatogênese é aproximadamente quatro a cinco vezes a duração do ciclo espermatogênico. (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; JOHNSON, 1991) Por exemplo, um touro tem ciclo espermatogênico de 14 dias, a proliferação mitótica requer cerca de um ciclo, divisão meiótica requer dois ciclos e a espermiogênese requer 22 a 23 dias antes que o espermatozoide seja liberado para o lúmen dos túbulos seminíferos (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Onda espermática

A onda espermática é espacial e corresponde a uma ordem seqüencial de estágios ao longo da extensão dos túbulos seminíferos a uma determinada hora. A origem da onda é incerta, mas resulta de divisão sincronizada, mas não simultânea de espermatogônias em segmentos tubulares adjacentes ao longo dos túbulos seminíferos (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Essa onda espermatogênica pode funcionar como um mecanismo para assegurar a liberação constante de espermatozoide, reduzir a competição por hormônios e metabólitos usados em dado estágio, reduzir a congestão tubular que pode ser produzido por espermição ocorrendo simultaneamente ao longo de toda a extensão do túbulo, assegurar a constante liberação de fluido do túbulo seminífero para manter o transporte dos espermatozoides e hormônios necessários pelo epitélio do epidídimo e facilitar a maturação de espermatozoide pelo epidídimo por constante liberação de espermatozoide e fluido da espermátide (JOHNSON, 1991).

Maturação

Durante a passagem no epidídimo, o desenvolvimento da habilidade fertilizante está relacionado com modificações em vários aspectos da integridade funcional dos espermatozoides: desenvolvimento do potencial para manter a motilidade progressiva, alteração dos padrões metabólicos e a situação estrutural de específicas organelas da cauda, modificações na cromatina nuclear, modificações na natureza da superfície de membrana plasmática e, movimentação e perda da gota citoplasmática (GARNER, 1982). O principal local de armazenamento de espermatozoides do trato reprodutivo masculino é a cauda do epidídimo, que apresenta 70% do número total de espermatozoides (GARNER, 1982).

Capacitação

A capacidade fertilizante do espermatozoide após passar pelo epidídimo é considerada potencial, pois eles devem sofrer a capacitação no trato reprodutivo feminino antes que possam

penetrar nos óvulos (GARNER, 1982). A capacitação pode ocorrer tanto no útero como no oviduto, mas o espermatozóide é mais prontamente capacitado se exposto a ambos ambientes. Em geral, os estrógenos mediam mudanças no trato feminino que tem efeito estimulatório na capacitação, enquanto a progesterona pode inibir a capacitação (ANDERSON, 1991).

Um número de mudanças, inclusive metabólicas, vêm sido descritas serem associadas à capacitação, uma delas relacionada à mudança no padrão de motilidade levando a hiperativação (ANDERSON, 1991). A capacitação também envolve mudanças na membrana plasmática que cobre a porção anterior da cabeça espermática, permitindo assim a ocorrência do fenômeno de reação acrossômica (ANDERSON, 1991).

Controle espermato gênico

Existem uma série de interações complexas locais entre as células de Sertoli e células germinativas; as células germinativas e peritubulares e; células de Sertoli e de Leydig. Essas interações servem para dois propósitos: coordenar as funções dos três compartimentos testiculares (túbulos seminíferos, interstício e vasos) e controle de uma complexa, mas ordenada, seqüência de eventos que constituem o ciclo espermato gênico (SHARPEL, 1986).

A regulação da espermato gênese envolve tanto mecanismos endócrinos como parácrinos. Conforme será descrito posteriormente, a estimulação endócrina envolve o hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), e uma ação através da testosterona, produzida pelas células de Leydig (KRETZER et al, 1998).

Célula de Sertoli

A célula de Sertoli é importante para o controle do desenvolvimento das células germinais tanto a respeito da função nutritiva quanto da função reguladora (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; JOHNSON, 1991). As células de Sertoli são grandes, têm nucléolos evidentes e estão situadas basalmente dentro do túbulo. Estas células têm longos processos que contornam os espermatócitos e espermátides e provêm uma estreita interação com as células germinais durante todo o seu desenvolvimento (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). O citoesqueleto é responsável por manter a forma celular e os movimentos ativos do citoplasma, essencial ao acomodamento das constantes mobilidades das células germinativas (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

As células de Sertoli são interconectadas por *tight junctions* localizadas em regiões basais dos túbulos seminíferos, formando uma barreira hemato-testicular funcional, delimitando assim dois compartimentos anatômicos e funcionais nos túbulos seminíferos: um compartimento basal contendo espermato gônias e espermatócitos no estágio de preleptoteno e um compartimento adluminal preenchido por espermatócitos primários em estágios posteriores

e secundários e espermátides arredondadas (DADOUNE e DEMOULIN, 1993; AMANN, 1993). Durante o processo de maturação, os espermátócitos que se originam das espermatogônias no compartimento basal do túbulo, deslocam-se através de *tight junctions* e terminam seu desenvolvimento no compartimento adluminal (central) do túbulo (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; AMANN, 1993).

As células de Sertoli têm como função: controle da maturação e da migração das células germinativas; estão envolvidos na síntese de proteínas e esteróides (DADOUNE e DEMOULIN, 1993); fagocitam células germinativas em degeneração, (DADOUNE e DEMOULIN, 1993; AMANN, 1993) bem como, corpos citoplasmáticos residuais deixados por espermátides adultas quando na espermatogênese (JOHNSON, 1991; AMANN, 1993); estão envolvidos no controle da passagem das secreções entre os compartimentos tubulares e intersticial (DADOUNE e DEMOULIN, 1993) ; além de formarem a barreira hemato-testicular (JOHNSON, 1991; AMANN, 1993), conforme citado anteriormente.

Atividade secretória da célula de Sertoli

A atividade secretória da célula de Sertoli é controlada pelo FSH. Os receptores de membrana para FSH e os receptores nucleares e citoplasmáticos para os andrógenos estão presentes nas células de Sertoli (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Uma vez que as células germinativas não possuem receptores para FSH e testosterona, os sinais hormonais são traduzidos pela produção de sinais pelas células de Sertoli e células peritubulares (KRETZER et al, 1998). Ela converte a testosterona produzida pela célula de Leydig em estrogênios. Os estrogênios vão tanto para dentro do compartimento adluminal quanto do compartimento basal dos testículos. A partir deste último compartimento, os estrogênios podem ir para o sistema vascular sanguíneo (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

A célula de Sertoli converte a testosterona em desidrotestosterona, um androgênio de maior potência biológica que a testosterona; a testosterona também se desloca através da célula de Sertoli para o compartimento adluminal sem ser transformada (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Apesar do FSH não ser essencial à espermatogênese, ele é essencial para uma espermatogênese normal quanto à quantidade e fertilidade. Em termos da regulação endócrina da espermatogênese por FSH, LH e andrógenos, sabe-se que o início e manutenção da espermatogênese quantitativamente normal e então a fertilidade conta com um delicado balanço do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular (O'DONNELL et al, 2001).

Inibina

A inibina é uma glicoproteína gonadal que preferencialmente inibe a secreção de FSH e reduz a concentração de RNA mensageiro para FSH beta, bloqueando assim a liberação de FSH induzida pelo hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH)(STANBENFELD e EDQVIST,

1996; NETT, 1993) Seu efeito a nível de hipotálamo permanece questionável (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

A inibina existe em várias espécies (homem, porco, camundongo) em duas formas biologicamente ativas: inibina A e inibina B (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; DADOUNE e DEMOULIN, 1993; NETT, 1993) e possui 2 subunidades que estão ligadas pelas pontes de dissulfeto: uma alfa unidade com peso molecular de cerca de 18000, que é comum a ambas as formas de inibina (A e B) e uma beta subunidade que varia em peso molecular (13800 até 14700) e que dá a inibina sua característica biológica (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

Na presença de alta atividade espermato gênica e, portanto alta atividade da célula de Sertoli, as concentrações de FSH tendem a ser mais baixa por causa da produção de inibina pela célula de Sertoli. Um dos sinais de que o processo espermato gênico está diminuído, pelo menos no que concerne à atividade da célula de Sertoli é um elevado nível de FSH no macho (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Quando as duas subunidades beta são ligadas, o efeito é oposto ao da inibina. Essa molécula, denominada ativina ou FRP (proteína liberadora de FSH), estimula a secreção de FSH pelas células pituitárias, mas não influencia o LH (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

Fatores parácrinos

A célula germinativa, conforme já mencionado, conta com uma interação altamente coordenada com as células de Sertoli. As células germinativas e de Sertoli podem se comunicar diretamente via interações mediadas por ligante/receptor ou por fatores parácrinos. A produção e secreção de muitas proteínas das células de Sertoli envolvidas no desenvolvimento das células germinativas ocorrem de uma maneira estágios dependentes, refletindo a habilidade da célula de Sertoli de se adaptar a mudanças necessárias as células germinativas. Por muitos anos se presumiu que as células de Sertoli eram o maior fator que controlava o desenvolvimento das células germinativas, porém estudos recentes demonstraram que as células germinativas controlam o seu desenvolvimento (O'DONNEL et al, 2001).

Proteína transportadora de andrógeno (ABP)

Essa proteína tem uma grande afinidade pela testosterona e dihidrotestosterona (DADOUNE e DEMOULIN, 1993) e capacita uma concentração de andrógenos intratesticular além do limite de solubilidade (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; DADOUNE e DEMOULIN, 1993) Essa molécula difere da TeBG (globulina ligada a testosterona) presente no plasma (DADOUNE e DEMOULIN, 1993). Ela é secretada por influência do FSH (DADOUNE e DEMOULIN, 1993; GARNER, 1982) e testosterona, estimulando os túbulos seminíferos e transporte de andrógenos pelo epidídimo (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

Peptídio semelhante ao GnRH

Em ratos, as células de Sertoli também sintetizam a molécula semelhante a GnRH que age a nível de células de Leydig para reduzir o número de receptores de LH e inibir a esteroidogênese. Essa molécula parece não existir em outros mamíferos (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

Ativador de plasminogênio (PA)

O PA é uma protease secretada pelas células de Sertoli por influência estimulatória do FSH e inibitória da testosterona. A enzima é implicada na translocação de espermátócitos e pode estar envolvida na espermiogênese e reabsorção de corpos residuais (DADOUNE e DEMOULIN, 1993). Assim como a ABP, o ativador de plasminogênio e a produção de cAMP dependente de FSH produzido pelas células de Sertoli tem demonstrado ser afetado pelas células germinativas (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004).

Citocinas

Embora os sinais hormonais sejam essenciais para o sucesso da espermatogênese, há uma crescente evidência de que múltiplos fatores de crescimento e citocinas estão envolvidas no controle local de mecanismos que influenciam as células germinativas a realizarem mitose e os processos complicados de duas divisões celulares por meiose (KRETSER et al, 1998).

As citocinas e fatores de crescimento são polipeptídeos produzidos por uma variedade de células de origem imune e não-imune, principalmente após estímulo. As citocinas tem sido identificadas como fatores chave nessa rede local (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004). A interleucina 1 (IL-1) e a IL-6 são produzidas pelas células de Sertoli e podem potencializar a ação fisiológica de fator parácrino nos linfócitos e em outras células testiculares. Essas citocinas podem também ser necessárias para regulação da função linfocítica local, importante para a proteção imunológica do tecido (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004).

Outro produto leucocitário, assim como a IL-1, a IL-2, o gama interferon (IFN-gama) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), tem demonstrado regular (induzir/inibir) a esteroidogênese das células de Leydig e a secreção de transferrina pelas células de Sertoli. (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004) A IL-6 também têm demonstrado afetar a secreção de transferrina pelas células de Sertoli (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004). Acredita-se que o IFN pode inibir a secreção de estradiol pelas células de Sertoli (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004).

Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1)

As células de Sertoli também sintetizam o IGF-1. Enquanto sua produção a nível hepático é estimulada por hormônio de crescimento, a síntese a nível de células de Sertoli é

controlada pelo FSH. O IGF-1 se liga ao espermátócito no estágio de paquíteno e estimula sua diferenciação (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

Lactato

A produção de lactato pelas células de Sertoli (que servem como fonte de energia para as células germinativas)(JOHNSON, 1991; AMANN, 1993) parece ser predominantemente controlada pelo sistema endócrino, incluindo o FSH, insulina e IGF-1 (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004). Recentemente tem sido demonstrado que a IL-1alfa (produzida por células germinativas e outras células testiculares) estimula a produção de lactato e sertolina pelas células de Sertoli (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004). A Triiodotironina (T_3) atua nas células de Sertoli estimulando a produção de lactato; tanto quanto a expressão de RNAm de inibina alfa; de receptor de andrógenos, de IGF-1 e de IGFBP-4 (MARAN, 2003).

Transferrina

A transferrina é produzida pelas células de Sertoli sob influencia de FSH, insulina e retinol (DADOUNE e DEMOULIN, 1993). É responsável pelo transporte de ferro para o meio intratubular (HULEIHEL e LUNENFELD, 2004). É um excelente marcador da função tubular e das células de Sertoli (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

Célula de Leydig

As células de Leydig se encontram em contato íntimo com o sistema de capilares (DADOUNE e DEMOULIN, 1993) e sua principal função é a produção de testosterona, que é importante para o desenvolvimento e manutenção da espermatogênese e das características masculinas (O'DONNELL et al, 2001). A produção de testosterona pelas células de Leydig é controlada pelo LH. Aumentos na secreção de LH são seguidos, dentro de 30 a 60 minutos, por níveis aumentados de testosterona que duram de uma a várias horas (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). O LH liga-se especificamente às membranas das células de Leydig e ativa a adenosina-monofosfato cíclica (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; HUHTANIEMI e TOPPARI, 1995). Este processo dá início à ativação das proteínas cinases que catalizam a fosforilação das proteínas intracelulares e a mobilização dos precursores dos esteróides, principalmente através da conversão do colesterol a pregnenolona (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). As principais vias biossintéticas a partir da pregnenolona envolvem tanto os intermediários delta 4 como os delta 5. Há considerável variação entre as espécies quanto as vias que são utilizadas (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

O LH também tem efeito tóxico sobre as células de Leydig, estimulando-as a se hipertrofiar. A remoção do LH cessa a produção de testosterona e leva a uma grande redução no tamanho das células de Leydig (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Certos estágios do ciclo

no epitélio seminífero aumenta a capacidade de produção de testosterona pelas células de Leydig, dessa forma a morfologia das células de Leydig também depende da composição de células germinativas nos túbulos seminíferos vizinhos (HUHTANIEMI e TOPPARI, 1995).

A secreção do LH por sua vez é controlada pela liberação episódica do GnRH. O número de liberações episódicas do LH varia de 4 a 5 horas nas 24 horas do touro até mais de 12 nas 24 horas do carneiro. O padrão de liberação episódica mínima é essencial (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Um sensível sistema de feedback negativo opera entre a secreção de LH e testosterona (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). A inibição por feedback negativo na liberação de GnRH pela testosterona e seus metabólitos androgênicos e estrogênicos (DADOUNE e DEMOULIN, 1993) é seguida por um conseqüente declínio na síntese de testosterona. Em condições fisiológicas, os andrógenos e estrógenos aumentam a síntese de FSH e LH e reduzem a sua liberação pelo GnRH. O estrógeno é 100 vezes mais potente como inibidor que a testosterona (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

A testosterona produzida pelas células de Leydig desloca-se para dentro do túbulo seminífero por difusão simples ou facilitada. Altas concentrações são necessárias para a espermatogênese e especialmente para o processo de meiose (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Por isso a importância do ABP para manter elevada a sua concentração a nível testicular. A ação dos andrógenos na espermatogênese acontece via células de Sertoli, já que as células germinativas não tem receptores para andrógenos (LYU e HANDELSMAN, 2003). A Figura 4 resume o controle endócrino do FSH e LH, bem como o *feedback* negativo exercido pela testosterona e inibina.

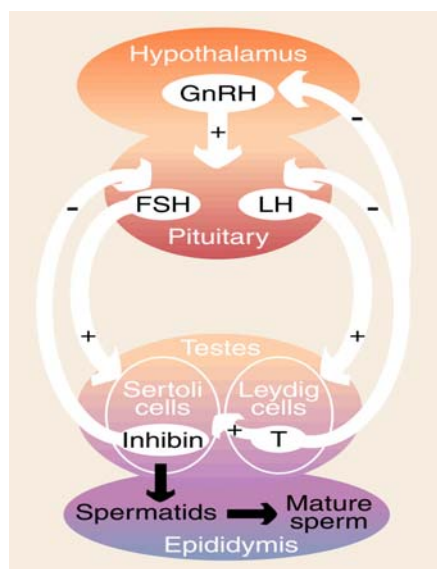


Figura 4. Controle endócrino geral do macho.

O GnRH liberado pelo hipotálamo age a nível de pituitária para que ocorra a liberação de FSH e LH, que agem a nível de células de Sertoli e de Leydig, respectivamente, estimulando a síntese e liberação de inibina e testosterona, os quais, por sua vez, atuam como feedback negativo na pituitária e hipotálamo. (Fonte: http://www.malecontraceptives.org/methods/hormonal_biology_frame.html).

Testosterona

Cerca de 95% da testosterona circulante no sangue é de origem testicular, o resto é liberado pela produção adrenal com a conversão periférica de androstenediona. Outros andrógenos detectados no sangue vêm do testículo, como dihidrotestotosterona (20% origem testicular), dehidro-epiandrosterona (30%) e androstenediona (50%) (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

As funções periféricas da testosterona incluem o desenvolvimento e manutenção da libido (o impulso sexual é totalmente dependente de andrógenos (KALTENBACH e DUNN, 1982)), atividade secretora dos órgãos acessórios (STANBENFELD e EDQVIST, 1996; AMANN, 1993) e características corporais que em geral são associadas com o macho. As modificações estruturais e/ou funcionais que são características dos machos incluem um efeito miotrópico (ou anabólico) que envolve um aumento de massa muscular através da retenção de nitrogênio (STANBENFELD e EDQVIST, 1996) com aumento no número e espessura das fibras musculares (KALTENBACH e DUNN, 1982) (o engrossamento dos músculos das cordas vocais na laringe, que diminui o tom de voz do macho, representa um efeito miotrópico); padrão de crescimento dos pêlos (nos seres humanos, a testosterona tem um efeito positivo na face e efeito negativo na cabeça); e calcificação dos chifres em reprodutores sazonais que trocam os chifres anualmente (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Algumas mudanças comportamentais influenciadas pela testosterona incluem: padrões urinários dos cães, que envolve o levantamento de um membro posterior como prelúdio da micção; a agressividade (STANBENFELD e EDQVIST, 1996) e a posição na ordem social para apreensão dos alimentos (KALTENBACH e DUNN, 1982); e a marcação de território por substâncias conhecidas como feromônios, que podem ser produzidas pelo rim sob a influência da testosterona. (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). A Tabela 1 resume os efeitos de hormônios (tais como: GnRH, FSH, LH, testosterona e inibina) sobre os tecidos e seus mecanismos de feedback negativo.

Outros hormônios capazes de modular o efeito de LH

O FSH potencializa o efeito de LH por ação indireta. Como as células de Leydig não têm receptores para FSH, essa gonadotropina provavelmente estimula as células de Sertoli a liberar um parahormônio, e então, a influência é via fluido intersticial (DADOUNE e DEMOULIN, 1993), estimulando assim o crescimento e a diferenciação das células de Leydig, aumentando o número de receptores de LH e aumentando a secreção de testosterona (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

A ação do LH sofre várias formas de modulação por outros hormônios (prolactina, hormônio de crescimento e insulina), fatores de crescimento e peptídeos ativos. Nessa modulação, vários mecanismos parácrinos e autócrinos têm importante papel. Os túbulos seminíferos influenciam o desenvolvimento e a função das células de Leydig adjacentes através de vários fatores de crescimento. Quando as células germinativas estão danificadas, as células de Leydig próximas proliferam-se rapidamente (HUHTANIEMI e TOPPARI, 1995).

Tabela 1. Resumo dos efeitos dos hormônios masculinos em outros hormônios e tecidos do organismo.

Ação dos hormônios	GnRH	FSH	LH	Testosterona	Inibina
Estimula a liberação de FSH	X				
Estimula a produção de LH	X				
Estimula a produção de inibina		X			
Estimula a produção espermática		X		um pouco	
Estimula a produção de testosterona			X		
Estimula o crescimento ósseo, muscular e SNC				X	
Estimula características sexuais primárias e secundárias				X	
Efeito de feedback negativo para GnRH				X	?
Efeito de feedback negativo para FSH					X

Fonte: <http://nongae.gsnu.ac.kr/~cspark/teaching/chap6.html>.

A prolactina estimula a formação e manutenção dos receptores de membrana pelo LH, e o hormônio de crescimento e a insulina agem de forma semelhante (DADOUNE e DEMOULIN, 1993). A PRL aumenta o número de receptores de LH nas células de Leydig e também da fixação do LH a esses receptores, seguidos pelo aumento na síntese e secreção de testosterona. A PRL em baixas concentrações parece ser inibitória (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

Os estrógenos e glicocorticóides inibem a síntese de testosterona via ação na 17 alfa hidroxilase e 17-20 desmolase. Outras substâncias como EGF (fator de crescimento epidermal), AVT (arginina-vasotocina) e GnRH (apenas no rato) tem influência inibitória similar na síntese de testosterona (DADOUNE e DEMOULIN, 1993). Uma modulação negativa das células de Leydig por fatores derivados das células de Setoli/germinativas também tem sido demonstrada (HUHTANIEMI e TOPPARI, 1995).

A T_3 atua também a nível das células de Leydig aumentando o número de receptores de LH e níveis de RNAm de enzimas esteroidogênicas e de proteínas reguladoras da esteroidogênese, estimulando a secreção de progesterona, testosterona e estradiol pelas células de Leydig (MARAN, 2003). Patologias endócrinas como da glândula tireóide, adrenal e pâncreas são geralmente associadas à deficiência espermática (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

Outras substâncias secretadas pelas células de Leydig

As células de Leydig sintetizam e secretam: IGF-1 e proteínas ligantes, ocitocina e vasopressina; e peptídeos opióides (DADOUNE e DEMOULIN, 1993). Os RNA mensageiros de precursores de três famílias de opióides tem sido identificados nas células de Leydig (prodinorfina e propriomelanocortina), em células de Sertoli (proencefalina) e linhagens de células germinativas (propriomelanocortina e proencefalina). Essas substâncias são secretadas em pequenas quantidades e o estímulo para sua produção é dependente de LH (DADOUNE e DEMOULIN, 1993). Baseado em estudos realizados em ratos, as células de Leydig secretam ocitocina no fluido intersticial. Aparentemente a ocitocina facilita a contração rítmica dos túbulos seminíferos para auxiliar na evacuação do esperma. A ocitocina parece ser transportada pelas células de Sertoli para o fluido luminal ou secretado na rete testes (AMANN, 1993).

Estrógeno

As concentrações de estrógeno são tipicamente maiores na veia testicular do que na circulação geral. Sendo a concentração de estrógenos no sangue periférico tipicamente baixo no macho, apesar de quantidades que vão de 2 a 180pg/ml serem observadas dependendo da espécie (HESS et al, 2001). Há um aumento na evidência de que o estrógeno tem papel fisiológico na espermatogênese (LYU e HANDELSMAN, 2003). O estrógeno é sintetizado no sistema reprodutor masculino por pelo menos três tipos diferentes de células: as células de Sertoli, de Leydig e células germinativas. O estrógeno é produzido em quantidades consideráveis pelo testículo e cérebro (HESS et al, 2001) e é encontrado em concentrações extremamente altas no sêmen de diferentes espécies (HESS et al, 2001; HESS et al, 2001).

Em estudos iniciais o estrogênio foi relatado ser primariamente mantido em machos imaturos pelas células de Sertoli. Em testículos de adultos, há a expressão de P450arom pelas células de Leydig que ativamente sintetizam o estradiol a uma proporção maior a observada pelas células de Sertoli adultas (HESS et al, 2001). A presença de p450arom em células germinativas e espermatozóides foi recentemente confirmado e demonstrou representar aproximadamente 62%da aromatase testicular total (HESS et al, 2001).

Um estudo demonstrou que receptores de estrógeno são envolvidos na regulação do transporte de fluidos no trato reprodutivo masculino e são responsáveis por aumentar a concentração espermática da forma como eles entram no epidídimo. Já havia evidências desse processo uma vez que: o estrógeno é encontrado em concentrações maiores nos fluidos da rede testes, os dutos eferentes contém a maior concentração de receptores de estrógeno em órgãos até agora examinados e os dutos eferentes tem função de absorver aproximadamente 90% dos fluidos luminiais O estrógeno parece também estar relacionado ao comportamento de estímulo sexual à nível de SNC (HESS et al, 2001).

Os efeitos estrogênicos não ligados à reprodução incluem a captação de cálcio e calcificação, além de proporcionar efeito anabólico protéico estando relacionado a ganho de peso e eficiência alimentar (KALTENBACH e DUNN, 1982).

Conclusão

Os testículos produzem espermatozóides (que transmitem os genes aos filhotes) e testosterona (que é responsável pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas).

A espermatogênese é regulada por um complexo mecanismo de controle que inclui fatores endócrinos e autócrinos. De forma sucinta, o controle endócrino envolve a estimulação pulsátil de GnRH hipotalâmica estimulando a secreção de gonadotropinas pela pituitária. O LH predominantemente age nas células de Leydig para promover a esteroidogênese, enquanto o FSH age predominantemente nas células de Sertoli (LYU e HANDELSMAN, 2003).

A testosterona age como um andrógeno e é importante no feedback negativo no controle de ambas as gonadotrofinas, embora a aromatização hipotalâmica ao estradiol também aumente o grau de inibição (LYU e HANDELSMAN, 2003). Deve-se lembrar também que a inibina também age como *feedback* negativo para FSH.

Enfim, uma série de eventos corroboram para uma função espermatogênica adequada e eles devem permanecer em equilíbrio para que isso ocorra.

Referências bibliográficas

- AMANN, R. P. Physiology and endocrinology. In: Mc KINNON, A. O.; VOSS J. L. **Equine reproduction**. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1993. Cap. 77, p. 658-688.
- ANDERSON, G. B. Fertilization, early development, and embryo transfer. In: CUPPS, P. T. **Reproduction in domestic animals**. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. Cap.8, p. 280-315.
- DADOUNE, J; DEMOULIN, A. Structure and functions of testis. In: THIBAUT, C.; LEVASSEUR, M. C. HUNTER, R. H. F. **Reproduction in mammals and man**. Paris: Ellipses, 1993. Cap. 13, p. 227-255.
- GARNER, D. L.; HAFEZ, E. S. E. Espermatozóides. In: HAFEZ, E. S. E. **Reprodução animal**. São Paulo: editora Manole, 1982. Cap. 9, p. 187- 211.
- HESS, R. A.; BUNICK, D.; BAHR, J. Oestrogen, its receptors and function in the male reproductive tract – review. **Mol Cell Endocrinol**, v. 178, n. 1-2, p. 29-38, 2001.
- HESS, R. A.; ZHOU, Q; NIE, R.; OLIVEIRA C.; CHO, H.; NAKAIA, M.; CARNES, K. Estrogens and epididymal function. **Reprod Fertil Dev**, v. 13, n. 4, p. 273-83, 2001.
- HUHTANIEMI, I; TOPPARI, J. Endocrine, paracrine and autocrine regulation of testicular steroidogenesis. **Adv Exp Med Biol**, v. 377, p. 33-54, 1995.
- HULEIHEL, M; LUNENFELD, E. Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. **Asian Journal of Andrology**, v. 6, n. 3, p. 259-268, 2004
- JOHNSON, L. Spermatogenesis. In: In: CUPPS, P. T. **Reproduction in domestic animals**. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. Cap.5, p. 174- 220.

- KALTENBACH, C. C.; DUNN, T. G. Endocrinologia da reprodução. In: HAFEZ, E. S. E. **Reprodução animal**. São Paulo: editora Manole, 1982. Cap. 5, p. 95- 127.
- KRETZER, D. M.; LOVELAND, K. L.; MEINHARDT, A.; SIMORANGKIR, D; WREFORD, N. Spermatogenesis. **Human Reproduction**, v. 13, v. Suppl 1, p. 1-8, 1998.
- LIU, P. Y.; HANDELSMAN, D. J. The present and the future state of hormonal treatment for male infertility. **Human reproduction update**, v. 9, n.1, p. 9-23, 2003.
- MARAN R. R. Thyreoid hormones: their role in testicular steroidogenesis. **Arch Androl**, v. 49, n. 5, p. 375-388, 2003.
- NETT, T. M. Reproductive peptide and protein hormones. In: Mc KINNON, A. O.; VOSS J. L. **Equine reproduction**. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1993. Cap. 12, p. 109-113.
- O'DONNELL, L; ROBERTSON, K. M.; JONES M. E.; SIMPSON E. R. Estrogen and spermatogenesis. **Endocr Rev**, v. 22, n. 3, p. 289-318, 2001.
- SHARPE R. M. Paracrine control of the testis. **Clin Endocrinol Metab**, v. 15, p. 1, p. 185-207, 1986.
- STABENFELDT, G. H.; EDQVIST, L. Processos reprodutivos do macho. In: SWENSON M. J.; REECE, W. O. **Dukes – fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan S. A., 1996. Cap. 35, p. 603-614.