



PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

O papel das células de Sertoli na espermatogênese

Claudia Dias Monteiro¹, Sony Dimas Bicudo² e Hugo Shisei Toma³

¹Médica Veterinária, Doutoranda do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Unesp-Botucatu. Distrito Rubião Junior s/n Unesp FMVZ Departamento Reprodução Animal Cep18606-000 Tel: 14 38116249 vettragi@ig.com.br

²Médico Veterinário, Professor Titular do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Unesp-Botucatu.

³Médico Veterinário, Mestrando do Departamento de Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Unesp-Botucatu.

Resumo

A célula de Sertoli é um exemplo de célula com especializações estruturais regionalizadas que desempenham simultaneamente várias funções. Elas se associam ao mesmo tempo com no mínimo quatro diferentes tipos de células germinativas, propiciando assim condições para a progressão e diferenciação destas durante a espermatogênese, com a membrana basal e com outras células de Sertoli. As células de Sertoli exercem papel vital na regulação da espermatogênese, portanto qualquer disfunção destas pode ocasionar alterações e ou degenerações das células germinativas e infertilidade. As células de Sertoli têm diversas funções como: controle da maturação e da

migração das células germinativas; síntese de proteínas e esteróides estão envolvidas no controle da passagem das secreções entre compartimentos tubulares e intersticiais e, formam a barreira hemato-testicular. A produção espermática diária por grama de testículo é utilizada como parâmetro para avaliação da eficiência da espermatogênese e pode ser relacionada com: o número de células de Sertoli por grama de testículo, a capacidade de suporte da célula de Sertoli, a densidade volumétrica dos túbulos seminíferos no testículo (%), o número de gerações de espermatogônias e a menor perda de células germinativas durante a espermatogênese. O objetivo desta revisão é esclarecer o papel das células de Sertoli na espermatogênese, já que se faz necessário tal entendimento para avaliações e interpretações de alguns casos de infertilidade.

Palavras-chave: Células de Sertoli, espermatogênese, espermatozóides.

The function of sertoli cells in spermatogenesis

Abstract

The Sertoli cell is an example of cell with specializations structural that carry out several functions simultaneously. They associate at the same time with at least four different types of germinatives cells, propitiating like this conditions for the progression and differentiation of these during the spermatogenesis, with the basal membrane and with other Sertoli cells. The Sertoli cells exercise vital function in the regulation of the spermatogenesis, therefore any dysfunction of these it can cause alterations and or degenerations of the germinatives cells and infertility. The Sertoli cells have several functions as: it controls of the maturation and of the migration of the germinatives cells; synthesis of proteins and steroids, are involved in the control of the passage of the secretions among tubular and interstitial compartments and, they form the hemato testicular barrier. The spermatic production daily for gram of testicle is used as parameter for evaluation of the efficiency of the spermatogenesis and it can be related with: the number of Sertoli cells for gram of testicle, the

capacity of support of the Sertoli cell, the volumetric density of the seminific tubules in the testicle (%), the number of spermatogonias generations and to smallest loss of germinatives cells during the spermatogenesis. The objective of this revision is to explain the function of the Sertoli cells in spermatogenesis, since it is made such necessary understanding for evaluations and interpretations of some cases of infertility.

Keywords: Sertoli Cells, spermatogenesis, spermatozoids.

1.Introdução

Espécies que apresentam alto percentual de túbulos seminíferos no testículo e elevado número de espermátides por célula de Sertoli (caprino 88% túbulo seminífero e 15 espermátides por célula de Sertoli, bovino 75% e 5, eqüino 65% e 9), são as que possuem alta produção espermática por grama de testículo (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Nos eqüinos o número de células de Sertoli é baixo em jovens, aumenta e se estabiliza em adultos e reduz com o avançar da idade.Com 1 a 2 anos de idade há aproximadamente 1×10^9 células de Sertoli, já com 4 a 5 anos de idade há $3,6 \times 10^9$ e ficam neste número até os 13 a 20 anos de idade quando começam a diminuir (JOHNSON et al, 1997).

As células de Sertoli não se proliferam após a puberdade, mas morrem, portanto a capacidade de produção espermática estabelecida antes da puberdade não necessariamente irá persistir por toda vida (BIELLI et al, 2001).

O principal sinal de injúria às células de Sertoli são as vacuolizações precocemente observadas no citoplasma das mesmas, estas surgem devido à retenção de espermátides maduras ou falhas na espermição (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

O número de células de Sertoli esta relacionado com o peso do parênquima testicular e com a produção de espermatozóides diária por testículo. Este fato parece indicar que o número de células de Sertoli, e assim

a capacidade de produção espermática do animal é estabelecido já no nível de espermatogônia primitiva (JOHNSON et al, 1997).

A razão celular entre o número de células de Sertoli e as espermatídes arredondadas entre grupos diferentes pode ser usada para determinar a ocorrência de perdas celulares ocorridas em certo estágio do ciclo do epitélio seminífero (Russell et al., 1990).

Restrições nutricionais podem influenciar a atividade do eixo hipotálamo-pituitária e reduzir os níveis de gonadotrofinas em cordeiros (BIELLI et al, 2001).

Os níveis séricos de FSH até os 45 dias de idade, volume e peso testicular e epididimal, e o número de células de Sertoli por testículo são maiores em cordeiros suplementados durante a vida uterina e pós natal quando comparados a animais não suplementados, devido a maiores níveis de FSH (BIELLI et al, 2001).

O número de células de Sertoli apresenta uma alta correlação com tamanho do testículo e capacidade máxima de produção espermática nos adultos. Este número atinge seu maior valor antes da puberdade, com 40 a 80 dias de idade nos carneiros (BIELLI et al, 2001).

As células de Sertoli não exercem influência no tempo de duração da espermatogênese, este é intrínseco de cada espécie, esta função é determinada pelo genótipo das células germinativas (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Os níveis de FSH podem influenciar o tamanho da população das células de Sertoli, da vida fetal até pouco antes da puberdade em cordeiros (BIELLI et al, 2000).

2.Desenvolvimento

2.1 A espermatogênese

Os espermatozóides são células altamente especializadas e tem a função de levar o DNA do pai ao óvulo. Possuem núcleo extremamente compacto e as

organelas necessárias à sua locomoção e penetração no óvulo (NETO et al, 2005).

Como padrão geral os espermatozóides possuem duas regiões , a da cabeça formada pelo núcleo haplóide e acrossomo, e a da cauda formada pelo colo, peça intermediária, peça principal e peça terminal (NETO et al, 2005).

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

O processo de espermatogênese ocorre nos testículos, este é constituído por numerosos túbulos seminíferos que convergem para ductos comuns, os quais conduzem os espermatozóides ao exterior (NETO et al, 2005).

A mitose, cuja função é assegurar a produção de grande número de células germinativas, é a primeira fase da espermatogênese (STANBENFELD e EDQUIST, 1996). As espermatogônias indiferenciadas presentes na membrana basal dos túbulos seminíferos são denominadas células germinativas (O'DONNELL ET AL, 2001). O desenvolvimento da célula germinativa envolve uma série de complicados eventos e é classificada em subtipos de acordo com a diferenciação incluindo espermatogônia tipo A, intermediária (em roedores) e tipo B (HULEIHIL e LUNENFELD, 2004).

O número de divisões da mitose é espécie específico, 4 no touro, coelho e carneiro e cinco no homem e no rato (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

Ao nascimento o macho apresenta uma população de espermatogônias que estão com a sua divisão interrompida, e estas, podem ser classificadas em células tronco ou Ais, células em diferenciação e proliferativas de acordo com o processo do qual vão participar (JOHNSON, 1997).

As células tronco (espermatogônias) na puberdade iniciam sua divisão e vão sucessivamente formando conjuntos de células que são chamados de A pareadas, seguidas pelas A alinhadas, A1, A2, A3, A4, intermediária e B. A espermatogônia B será a que sofrerá a meiose (JOHNSON, 1997).

O número de células de cada fase (A pareada, A alinhada, A1, A2, A3, A4, intermediária e B) é espécie específica (JOHNSON, 1997).

A meiose é a segunda etapa da espermatogênese e tem como função a redução do número de cromossomos da célula germinativa para o estado haplóide (STANBENFELD e EDQVIST, 1996). Depois da última mitose que forma a espermatogônia tipo B, espermatócitos no estágio pré leptóteno primários são formados. Estes replicam seu DNA e iniciam a meiose, deste processo saíram as espermátides (O'DONNEL ET AL, 2001).

Nos touros a espermatocitogênese, a meiose e espermiogênese têm duração de 21, 23 e 17 dias, respectivamente, totalizando 61 dias (JOHNSON et al, 2000).

As espermatogônias, células germinativas imaturas, localizam-se na periferia dos túbulos seminíferos próximos à lâmina basal onde proliferam continuamente. Algumas deixam o ciclo e sofrem duas divisões meióticas sucessivas, logo na Prófase I passam a espermatócito primário. Este, após a primeira divisão forma dois espermatócitos secundários que sofrem a segunda divisão meiótica dando origem a quatro espermátides (NETO et al, 2005).

A espermiogênese é a fase do ciclo em que as espermátides sofrem alterações e passam a espermatozóides. Inicialmente há uma compactação da cromatina e alongamento nuclear, depois forma-se o acrossomo a partir do complexo de Golgi, a formação da cauda e eliminação de grande parte do citoplasma (NETO et al, 2005).

Ao final da espermiogênese, junto com a liberação de citoplasma residual ocorre a eliminação das pontes citoplasmáticas, fazendo com que os espermatozóides individualizados possam ser liberados na luz dos túbulos seminíferos e depois impulsionados ao epidídimo. Este processo é a espermição (NETO et al, 2005).

A espermatogênese no carneiro ocorre em aproximadamente 49 dias, 10 a 14 dias ainda são necessários para a passagem dos espermatozóides pelo epidídimo (TUTIDA, 2003).

Tanto andrógeno como o FSH são essenciais para a espermatogênese, mas eles parecem afetar fases diferentes deste processo (JOHNSON et al, 1997).

A produção do sêmen nos carneiros é influenciada por diversos fatores como raça, idade, meio ambiente e manejo (TUTIDA, 2003).

A alteração na espermatogênese devido à sazonalidade reprodutiva em garanhões ocorre em grande parte pela modulação da espermatocitogênese (JOHNSON et al, 1997).

Carneiros, touros e cachacos apresentam uma queda na eficiência reprodutiva durante os meses quentes do ano (TUTIDA, 2003).

O controle hormonal da espermatogênese varia entre as espécies, no carneiro o FSH, o LH e a testosterona parecem ser importantes, já nos ratos só a testosterona consegue controlar a espermatogênese.

Extremos de temperatura ambiental quente ou fria são prejudiciais à espermatogênese. Em carneiros temperatura de 41°C por 3 horas no testículo destrói parte dos espermátócitos, já que as espermatogônias são mais resistentes a este aumento (JOHNSON et al, 1997).

No carneiro a maior quantidade de receptores de FSH ocorre antes do início da estação reprodutiva (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

Hormônios como a testosterona e FSH têm um importante papel na espermatogênese, o último ainda está envolvido na estimulação da divisão, maturação, capacidade secretória e arranjo estrutural das células de Sertoli (MCNATTY et al, 1998).

2.2 Origem embrionária e proliferação das células de Sertoli

A célula de Sertoli é o primeiro tipo celular somático a se diferenciar na gônada primitiva (11,5 dias pós-concepção em camundongos), nesta fase estas células expressam um gene que é responsável pela determinação do sexo gonádico masculino, tornando-as uma das responsáveis pela diferenciação e organização dos testículos (FRANÇA & GARCIA, 2005).

A formação dos cordões seminíferos, o primeiro indicador morfológico da determinação sexual, ocorre devido às interações das células de Sertoli entre

si e com as células germinativas e membrana basal (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Durante o desenvolvimento testicular as células de Sertoli apresentam duas fases funcionais distintas, chamadas de fase de proliferação e de maturação. A proliferação é controlada por diversos fatores como os hormônios hipofisários (FSH principalmente) e fatores intratesticulares. Além disso, a proliferação e função das células de Sertoli podem ser diminuídas pelo estrógeno e ser influenciada por fatores genéticos, nutricionais, e época de nascimento em animais sazonais (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

Em animais de laboratório (ratos e camundongos) a proliferação das células de Sertoli ocorre principalmente no período perinatal, estendendo-se por duas a três semanas pós nascimento. Já em suínos a proliferação é mais lenta e ocorre em duas fases, uma do nascimento até um mês de idade e outra entre o terceiro e quarto mês de vida. Essas duas fases coincidem com níveis plasmáticos mais elevados de FSH (FRANÇA & GARCIA, 2005).

O número de células germinativas esta diretamente ligado ao número de células de Sertoli funcionais, portanto o tamanho potencial do testículo e a taxa de produção espermática já estão estabelecidos durante o período de proliferação das células de Sertoli (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

Fatores endócrinos são os principais reguladores da divisão e diferenciação destas células, entre eles o hormônio tireoideano inibe a divisão e promove a maturação de células de Sertoli pré-púberes (FRANÇA & GARCIA, 2005).

A partir da puberdade as células de Sertoli tornam-se maduras e não se dividem mais, constituindo assim uma população estável no túbulo seminífero. Este período coincide com a especialização destas células (FRANÇA & GARCIA, 2005).

2.3 Estrutura das células de Sertoli

A célula de Sertoli ocupa de 11 a 40 % do volume do epitélio seminífero, possui um núcleo e é na maioria das espécies o maior tipo celular presente nos

testículos, de acordo com cada espécie. Sua forma colunar permite que faça contatos com a membrana basal, com outras células de Sertoli adjacentes, com células germinativas arredondadas, com espermátides alongadas e com o lúmen tubular (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

As células de Sertoli como um todo apresentam natureza cíclica, tanto funcional quanto estrutural, o que está relacionado com os diferentes tipos de células germinativas associadas às mesmas (FRANÇA & GARCIA, 2005).

O citoplasma das células de Sertoli é ocupado predominantemente por retículo endoplasmático liso, este nas células imaturas participa da atividade esteroidogênica (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

O nucléolo vacuolado presente nas células de Sertoli de ruminantes não apresentam função conhecida até o momento (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Microtúbulos se estendem de uma posição supranuclear para a posição apical das células de Sertoli auxiliando no movimento intracelular de substâncias e das espermátides alongadas (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

As células de Sertoli formam com as espermátides um complexo chamado de especialização ectoplasmática, esta orienta espacialmente, sustenta e movimenta as células germinativas (FRANÇA & GARCIA, 2005).

As células de Sertoli podem ser classificadas em dois tipos, a A e a B, a Sertoli A é caracterizada pela presença de criptas profundas, e as de tipo B por criptas mais rasas (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

As células de Sertoli possuem processos citoplasmáticos os quais, de acordo com sua forma e localização, vão ajudar principalmente a sustentar as células da linhagem espermatogênica. Estes processos podem ser apicais ou laterais, os apicais estão ligados à espermátides e são classificados em cilíndricos, em dedos ou penetrantes e estão envolvidos na reabsorção de corpos residuais da espermição; já os laterais são classificados como copo (podendo estar ligados a espermatócitos e espermátides), lençol (ligados a espermatogônias), e cônicos (ligados a outra célula de Sertoli) (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

Na maioria das espécies de mamíferos, as espermátides alongadas permanecem dentro de criptas profundas das células de Sertoli até a espermição, quando estas (espermátides) são movidas para criptas mais rasas e localizadas nas proximidades do lúmen tubular. Após tal fato as células de Sertoli ficam incumbidas de fagocitar o citoplasma remanescente das espermátides espermiadas (FRANÇA & GARCIA, 2005).

As células de Sertoli possuem um grande número de retículos endoplasmáticos lisos, lisossomos, corpos multivesiculares e grânulos de lipídeos; os três primeiros estão diretamente ligados à sua função de reabsorção de corpos residuais das células da linhagem espermatogênica durante a espermatogênese, já o último está ligado à confecção de membranas tanto das células de Sertoli como das células da linhagem espermatogênica (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

O citoesqueleto das células de Sertoli é formado basicamente por filamentos de actina, estes podem ser divididos em três grupos, os microtúbulos que estão mais relacionados ao transporte ao longo das células de Sertoli das células da linhagem espermatogênica, os filamentos intermediários que sustentam o núcleo das células de Sertoli em sua porção basal, e as especializações ectoplasmáticas/ complexos túbulo bulbares que tem como funções a reabsorção de corpos residuais, transporte ao longo das células de Sertoli das células da linhagem espermatogênica, ancoragem da célula e participam da formação da barreira hemato-testicular (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

2.4 Funções reprodutivas das células de Sertoli e interações entre células nos testículos

Depois de se tornarem maduras as células de Sertoli passam a participar da proliferação de espermatócitos primários, formação das junções de oclusão que formam a barreira de células de Sertoli (hemato-testicular) e formação do lúmen tubular devido à secreção de fluidos em direção aos centros dos cordões seminíferos pelas células de Sertoli (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

A formação do lúmen nos cordões devido às secreções das células de Sertoli e o desenvolvimento da barreira hemato-testicular coincidem com o aumento na taxa de apoptose de células germinativas e evidenciam a importância destas apoptoses no início da espermatogênese em garanhões na puberdade (HENINGER et al, 2006).

As células de Sertoli secretam fluídos principalmente em direção ao lúmen tubular, eles são importantes na função epididimária, na maturação espermática, além de serem veículo para transporte de espermatozoides (FRANÇA & GARCIA, 2005).

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

As junções de oclusão dividem o epitélio seminífero em dois compartimentos principais, o basal onde estão as espermatogônias e espermátócitos primários jovens e o adluminal onde estão as células germinativas mais avançadas. A célula de Sertoli é o elemento ativo que facilita na movimentação das células germinativas através das junções de oclusão (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

Ao compartimentalizar o epitélio seminífero e impedir que células espermatogênicas mais maduras entrem em contato direto com a corrente sanguínea as células de Sertoli propiciam um microambiente imunoprivilegiado ao desenvolvimento das células espermatogênicas. A existência de um ligante (CD95) expressado pelas células de Sertoli e indutor de apoptose de linfócitos T no testículo é outro possível mecanismo de proteção (FRANÇA & GARCIA, 2005).

A produção e secreção de grande número de proteínas, principalmente glicoproteínas pelas células de Sertoli auxiliam no desenvolvimento das células germinativas desde o transporte de íons metálicos até como fatores de crescimento ou fatores parácrinos e incluem o hormônio anti-Mulleriano, inibina entre outros (FRANÇA & GARCIA, 2005).

As células de Sertoli secretam proteínas e esteróides, estas proteínas podem ser classificadas como proteínas de transporte e ligadoras (Transferrina, Ceruloplasmina, SPARC), proteínas ligadas a lípidos (SGP2) e proteínas ligadas a hormônios e vitaminas (ABP). A transferrina esta relacionada com o Ferro importante fator para divisão celular, ela se liga a este íon e o internaliza, também é excelente marcador da função tubular das células de Sertoli (HULEIHIL e LUNENFELD, 2004), a ceruloplasmina internaliza o cobre, a SPARC se liga ao cálcio, importante para mudanças no formato das células, além de se ligar ao ferro e cobre também, a SGP2 fornece proteção contra morte celular e a ABP entre outras funções se liga a andrógenos (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

A atividade secretória das células de Sertoli é controlada pelo FSH, por receptores de membranas, também há receptores nucleares e citoplasmáticos para andrógenos (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

A interação entre células de Sertoli e células germinativas é controlada pelo feed-back negativo do FSH. A inibina secretada pelas células de Sertoli a corrente sanguínea diminui a secreção de FSH na adenohipófise (FRANÇA & GARCIA, 2005).

A célula de Sertoli converte testosterona em desidrotestosterona, um androgênio de maior potência biológica; também há deslocamento de testosterona sem ser transformada para o compartimento adluminal através das células de Sertoli (STANBENFELD e EDQVIST, 1996).

As células de Sertoli são responsáveis pela produção de fatores que inibem que os gonócitos dos machos entrem na meiose, como ocorre nas fêmeas (FRANÇA & GARCIA, 2005).

O hormônio anti-Mulleriano, responsável pela regressão dos ductos de Muller que formariam a tuba uterina, útero e parte da vagina, é produzido pelas células de Sertoli nos machos (FRANÇA & GARCIA, 2005).

As células de Sertoli ainda secretam por influência estimulatória do FSH e inibitória da testosterona o PA, uma protease que favorece a translocação dos espermátócitos e pode estar envolvida na espermiogênese e reabsorção de corpos residuais (DADOUNE e DEMOULIN, 1993).

As células de sertoli também sintetizam IGF-1 que regula a síntese de DNA, da transferrina e do lactato. Enquanto sua produção a nível hepático é estimulada por hormônio de crescimento, a síntese nas 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).

Além do IGF outros fatores reguladores são secretados pelas células de Sertoli como o EGF, TGF α responsáveis pela divisão de células peritubulares e síntese de DNA, o TGF β relacionado à proliferação de espermatogônias e a inibina que regula a secreção de FSH na hipófise (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

O FSH tem funções distintas ao longo da vida do animal, na fase pré-natal esta relacionado à proliferação das células de Sertoli, na pré-púbere estimula a diferenciação das espermatogônias e na fase adulta pela produção de ABP, inibina, manutenção da espermatogênese (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

A produção de lactato pelas células de Sertoli (visando à nutrição das células germinativa) é controlada predominantemente pelo sistema endócrino, incluindo FSH, insulina e IGF-1, pela IL-1 alfa produzida por células germinativas e pela triiodotironina (HULEIHEL & LUNENFELD, 2004).

2.5 Produtos e fatores que podem afetar a espermatogênese

Os fatores que afetam as células de Sertoli podem ser de origem testicular como tumores como Sertoliomas e síndromes, ou extratesticular como torção do cordão espermático, vasectomia e varicocele talvez por

alterarem funcionalmente as especializações ectoplasmáticas nas junções Sertoli-espermátides (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

A secreção de lactato e inibina B pelas células de Sertoli imaturas são um marcador útil para se investigar o potencial tóxico de algumas substâncias à estas (FRANÇA & GARCIA, 2005).

As células de Sertoli são mais afetadas por agentes químicos tóxicos do que as células germinativas mais avançadas, provavelmente porque estas substâncias passam necessariamente pelas células de Sertoli antes de atingirem as células espermatogênicas (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Segundo Russell et al. (1990), o processo espermatogênico pode ser reduzido por interrupção do padrão de divisões das células tronco, degeneração e fagocitose das células germinativas, retardo na espermatogênese e descamação das células germinativas, que podem ocorrer isoladamente ou em associação no parênquima testicular por privação hormonal ou efeito tóxico de substâncias químicas.

Os principais sinais de injúria nas células de Sertoli são as vacuolizações precocemente observadas na porção basal do citoplasma destas células, resultado de dilatações no retículo endoplasmático e retenção de espermátides maduras ou falhas na espermição (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

Degenerações generalizadas das células germinativas, aparecimento de espermátides multinucleadas, com anormalidades na forma nuclear, formação de células gigantes, descamação de células germinativas do epitélio seminífero e conseqüentemente atrofia testicular são conseqüências da anormalidade funcional das células de Sertoli (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

A radiação e agentes quimioterápicos afetam seletivamente as células espermatogênicas, principalmente quando em processo de divisão, preservando as células de Sertoli (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Algumas substâncias como dicetonas (encontrada em solventes) afetam o citoesqueleto das células de Sertoli, nitroaromáticos e ftalatos presentes em plastificadores têm como alvo primário as células de Sertoli e causam lesões

nas especializações ectoplasmáticas e afetam a secreção de ABP (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Após sinais de insulto como aparecimento das vacuolizações e alterações no aparelho de Golgi, a secreção de fluidos pelas Células de Sertoli mostra-se abruptamente diminuída (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Substâncias tóxicas como colchicina, etanol que altera a secreção de transferrina, cisplatina que esta presente em quimioterápicos e lesiona a barreira hemato-testicular, poluentes ambientais, pesticidas, compostos estrogênicos e metais pesados apresentam potencial tóxico à célula de Sertoli (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Não há efeito tóxico ou deletério devido à ivermectina no processo espermatogênico. Mesmo com o uso do fármaco há a manutenção do rendimento intrínseco da espermatogênese e da eficiência do processo espermatogênico, os quais podem ser determinados, respectivamente, pelo número de espermátides por célula de Sertoli e pela produção espermática diária por grama de testículo (PED/g/t).

Nos testículos de mamíferos em idade avançada a regressão parcial ou total dos túbulos seminíferos, devido a perdas de células germinativas é observada com frequência. O processo de degeneração tem início focal dentro de cada túbulo, a atrofia testicular esta relacionada com o menor número de células de Sertoli e de espermátides associadas às mesmas, além de alterações na expressão de várias proteínas (FRANÇA & GARCIA, 2005).

Devido a perdas de células germinativas por insultos aos testículos a relação destas com as células de Sertoli é alterada e a produção de espermatozóides é afetada (JOHNSON et al, 1997).

Processos que ocorrem na regressão gonadal que justificam a queda de FSH são mudanças na composição celular, perda de células germinativas e redução na área dos compartimentos basais das células de Sertoli, onde se presume que os receptores de FSH estão localizados (RUSSEL & GRISWOLD, 1993).

MONTEIRO, C.D., BICUDO, S.D. e TOMA, H.S. O papel das células de Sertoli na espermatogênese. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 21, Ed. 126, Art. 855, 2010.

3.Considerações finais

A atividade normal da célula de Sertoli é fundamental para uma boa produção espermática em qualquer espécie, já que o número destas está relacionado com o peso do parênquima testicular e com a produção de espermatozoides diária por testículo.

4. Referências bibliográficas

AMANN, R. P. Physiology and endocrinology. Equine reproduction. Cap. 77, pag. 658-688, Pennsylvania 1993

BIELLI, A.; KATZ, H.; PEDRANA, G.; GASTEL, M. T.; MORANA, A.; CASTRILLEJO, A.; LUNDEHEIM, N.; FORSBERG, M.; MARTINEZ, H. R. Nutritional management during fetal and postnatal life and the influence on testicular stereology and Sertoli cell numbers in Corriedale ram lambs. Small Ruminant research v.40, pag 63-71, 2001.

DADOUNE, J.; DEMOULIN, A. Structure and function of testis. Reproduction in mammals and man. Cap. 13, pag. 227-255, 1993.

FRANÇA, L.R.; RUSSEL, L.D. The testis of domestic mammals. In: _____. Male reproduction; a multidisciplinary overview. Madrid: Churchill Communications Europe, 1998. p.198-219.

FRANÇA, L.R.; GARCIA, H.C. Célula de Sertoli. Em: CARVALHO, H. F.; BUZATO, B. C. Células, Editora Manole, cap.24, pag.302-325, Barueri-SP, 2005.

HENINGER, N.L.; STAUB, C.; JOHNSON, L.; BLANCHARD, T.L.; VARNER, D.D.; ING, N.H.; FORREST, D.W. Testicular germ cell apoptosis and formation of the Sertoli cell barrier during the initiation of spermatogenesis in pubertal stallions. Animal reproduction science.v.94, pag 127-131, 2006.

HULEIHIL, M.; LUNENFELD, E. Regulation of spermatogenesis by paracrine autocrine testicular factors. Journal of Andrology, v.6, n.3, pag.259-268, 2004.

JOHNSON, L. Spermatogenesis. Reproduction in domestic animals. Cap. 5, pag. 174-220 1991.

JOHNSON, L. Efficiency of spermatogenesis. Microsc. Res. Tech. 1, v.32, p.385-422, 1995.

JOHNSON, L.; BLANCHARD, T.L.; VARNER, D. D.; SCRUTCHFIELD, W. L. Factors affecting spermatogenesis in the stallion. Theriogenology. V.48, pag. 1199-1216, 1997.

JOHNSON, L.; VARNER, D.D.; ROBERTS, M.E.; SMITH, T.L.; KEILLOR, G.E.; SCRUTCHFIELD, W.L. Efficiency of spermatogenesis: a comparative approach. Animal reproduction science. v.60, pag. 471-480, 2000.

MENATY, K.P.; ISAACS, K. L.; GENTLE, L.; BERRY, L.; HUDSON, N.L.; YOUNG, W.; MCLEOD, B.J. Bioactive and immunoreactive FSH concentrations in ewe and ram lambs over the first year of life. Animal reproduction science. V.51 pag. 155-166, 1998.

MOURA, C.S.; GUERRA, M.M.P.; SILVA JUNIOR, V.A. et al. Avaliação histomorfométrica do parênquima testicular de ratos adultos tratados com diferentes doses de ivermectina. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. v.58 n.5 Belo Horizonte out. 2006.

NETO, J. L.; BAHAMONDES, L.; CARREL, D. T.; CARVALHO, H. F. Espermatozoides. Em: CARVALHO, H. F.; BUZATO, B. C. Células, Editora Manole, cap.24, pag.302-325, Barueri-SP, 2005.

MONTEIRO, C.D., BICUDO, S.D. e TOMA, H.S. O papel das células de Sertoli na espermatogênese. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 21, Ed. 126, Art. 855, 2010.

O'DONNELL, L.; ROBERTSON, K. M.; JONES, M. E.; SIMPSON, E. R. Estrogen and spermatogenesis. *Endocr.rev.*, v22, n.3, pag.289-318, 2001

RUSSEL, L.D.; ETTLIN, R.A.; SINHA HIKIN, A. P. et al. Histological and histopathological evaluation of the testis. Bolesta: Cache River Press, 1990. 289 p.

RUSSEL, L. D.; GRISWOLD, M. D. The Sertoli cell. 1 ed. 1993. 801 pag.

STANBENFELDT, G. H.; EDQVIST, L. Processos reprodutivos dos machos. Dukes-fisiologia dos animais domésticos. Cap 35, pág. 603-614, Rio de Janeiro, 1996.

TUTIDA, L. Avaliação dos parâmetros de biometria testicular e a produção espermática em carneiros. 2003. 73pag. Tese (Doutorado em reprodução animal)-Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.