



Universidad de Chile.
Facultad de Medicina.
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo.
Laboratorio de Embriología Comparada



Desarrollo embrionario del sistema reproductor.

Dra. Mariana Rojas

Parte 1: <https://youtu.be/soCqyCAL0TA>

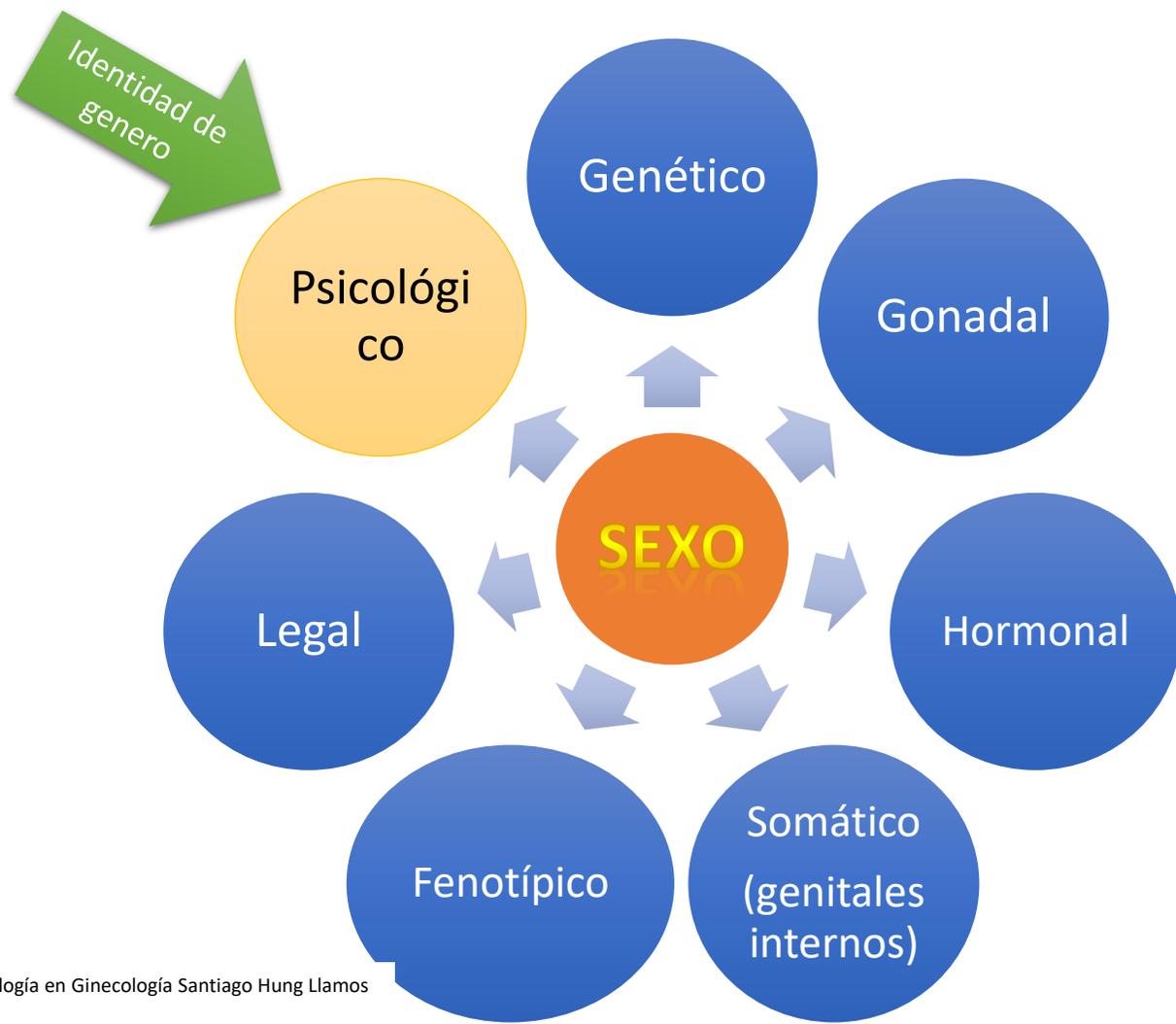
Cronología de la diferenciación sexual

1° Se diferencian las gónadas

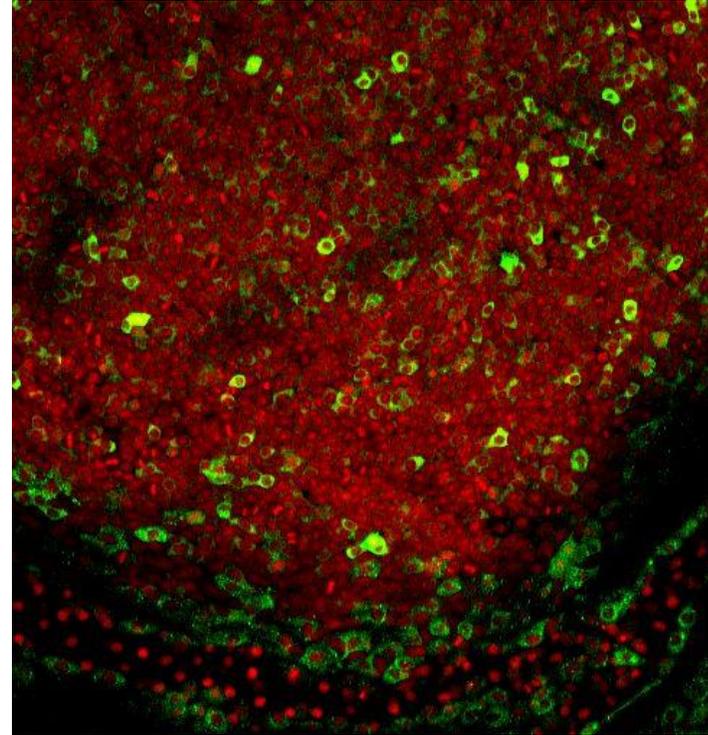
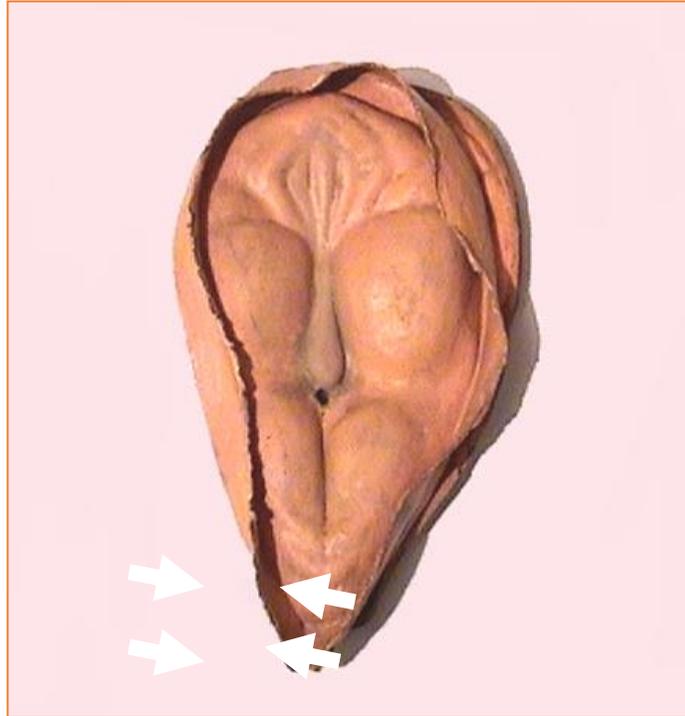
2° Las vías genitales internas

3° Los genitales externos

4° El sexo cerebral



Células de la línea germinal



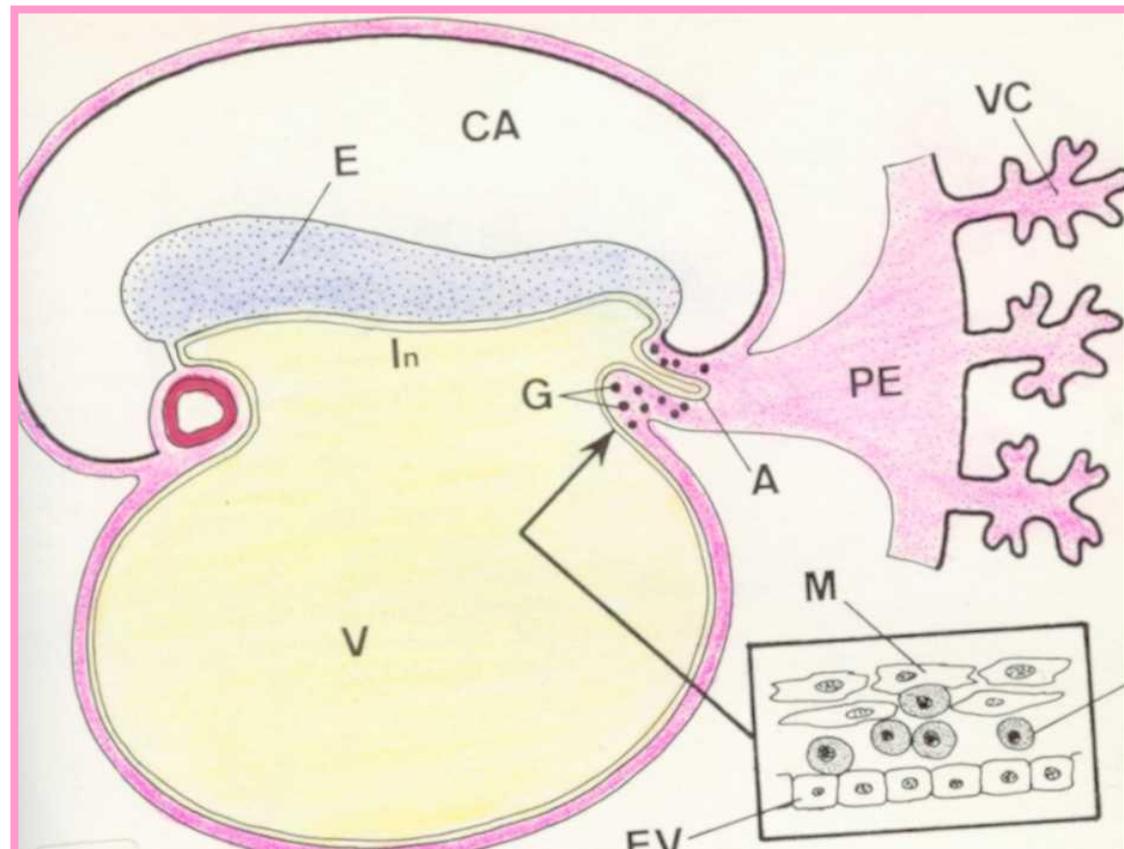
Las células germinales primordiales se diferencian, en el polo posterior del epiblasto. Gracias a un microambiente rico en la proteína morfogenética del hueso (BMP)

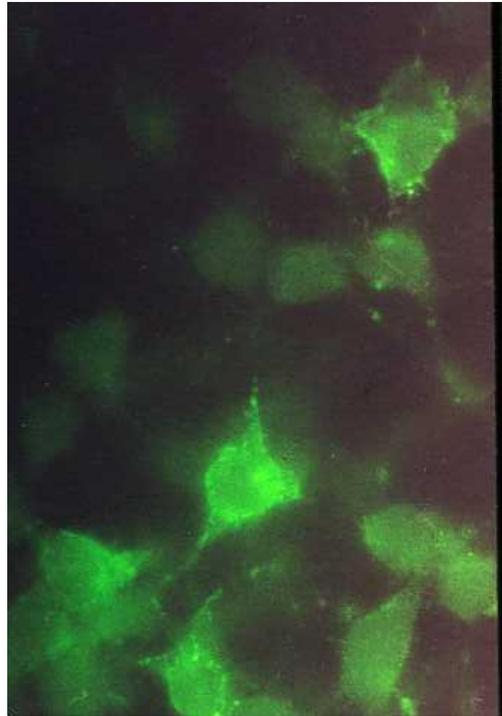
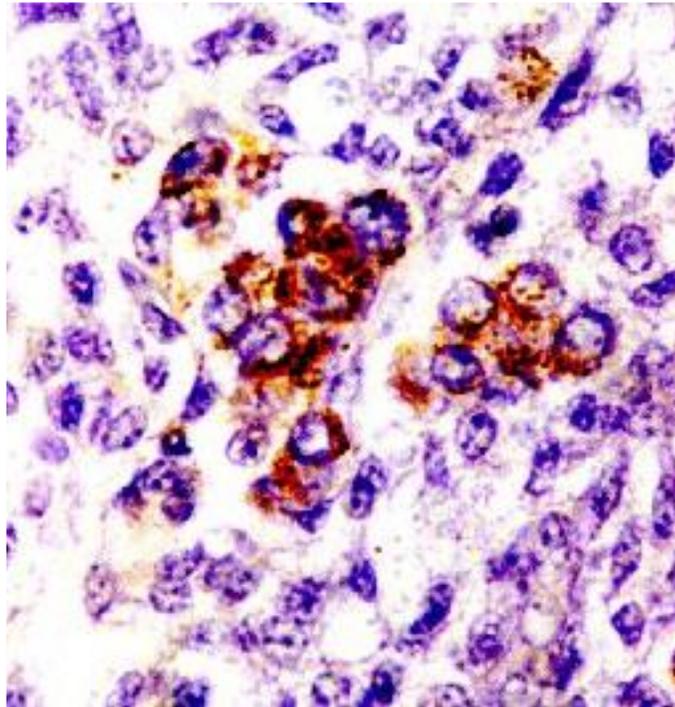
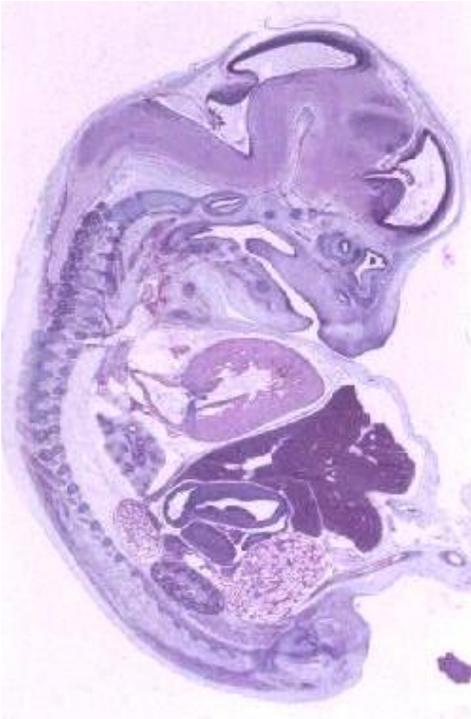
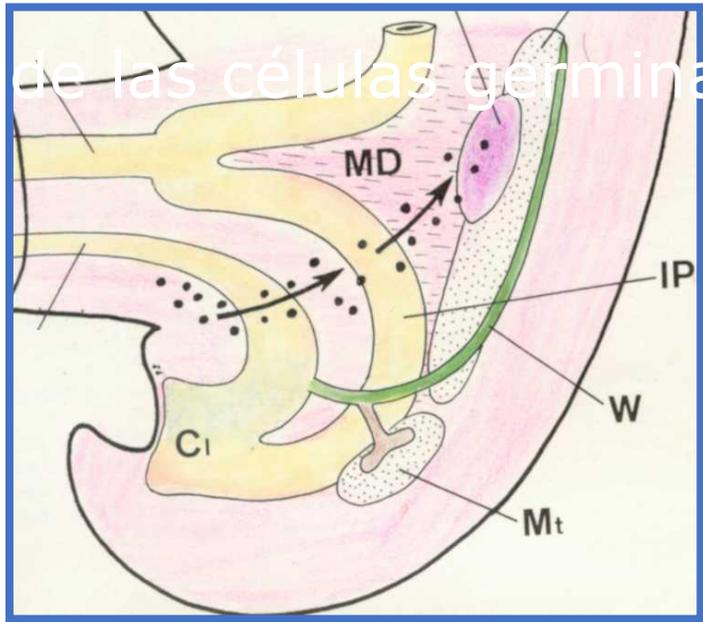
Células germinales primordiales	Células que proliferan y migran.
Gonocitos	Células que colonizan la gónada indiferenciada y quedan incluidas en los cordones.
Pre-Espermatogonias y Espermatogonias	Cuando ha ocurrido la diferenciación testicular. (Son las células que proliferan y migran dentro del cordón testicular).
Ovogonias	Se encuentran en la corteza del ovario, pueden proliferar o morir.
Ovocitos	Cuando entran en meiosis, se encuentran en la unidad folículo-huevo.



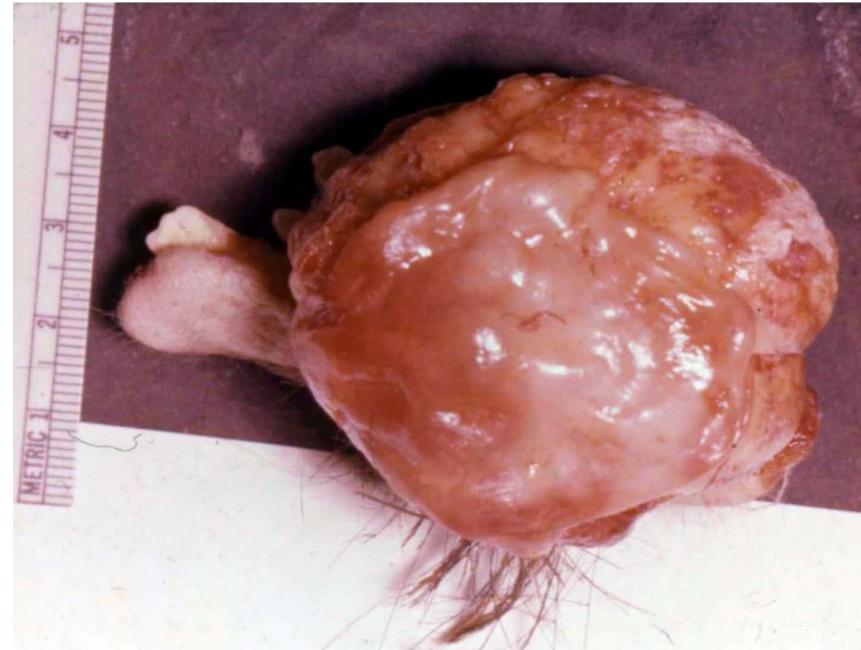
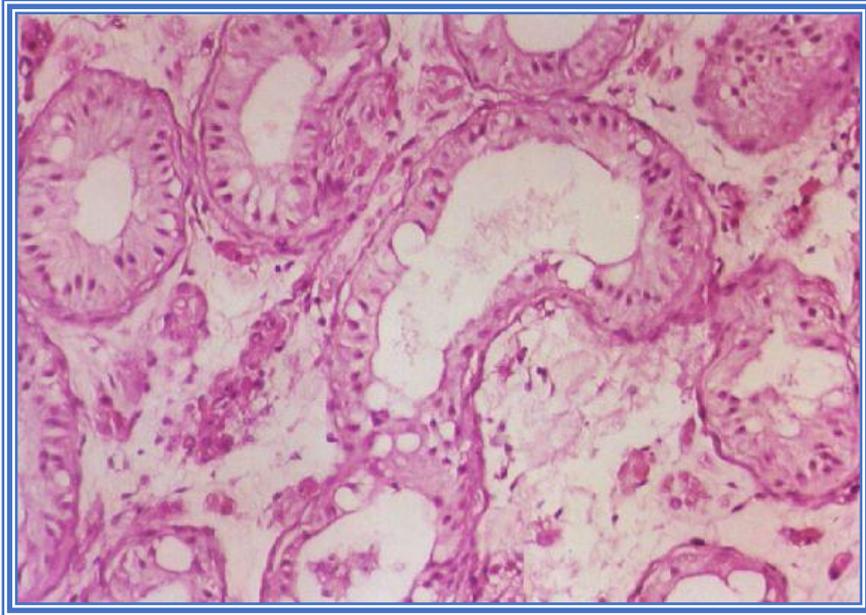
Las células germinales experimentan los movimientos celulares propios de la gastrulación, pasando por la línea primitiva.

Es decir, durante la cuarta semana, las CGP abandonan el embrión y se localizan en el saco vitelino y alantoides.





En ocasiones las CGP no migran, o no colonizan la cresta gonadal



Teratomas



Este niño de ocho años sufría fuertes dolores abdominales, Se realizó laparatomía exploratoria y se encontró esta estructura. El médico tratante diagnóstico teratoma



¿Cuál es su causa?

¡Ya viene la segunda cápsula!





Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.



“Desarrollo embrionario del aparato reproductor”

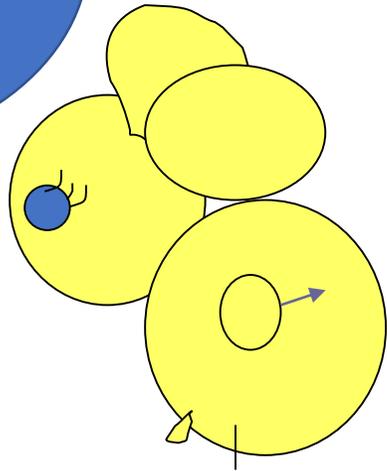
Segunda
cápsula

Parte 2: <https://youtu.be/fyVQJuBxpvg>

Dra. Mariana Rojas.

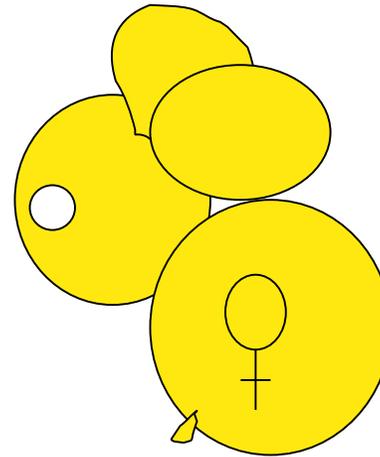
Sexo Genético, Gen SRY

Segunda
cápsula



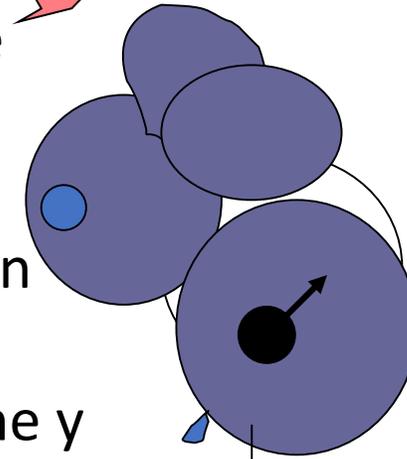
Existe una cepa de ratones XY, que tiene fenotipo femenino

Se debe a que el gen Sry está ausente

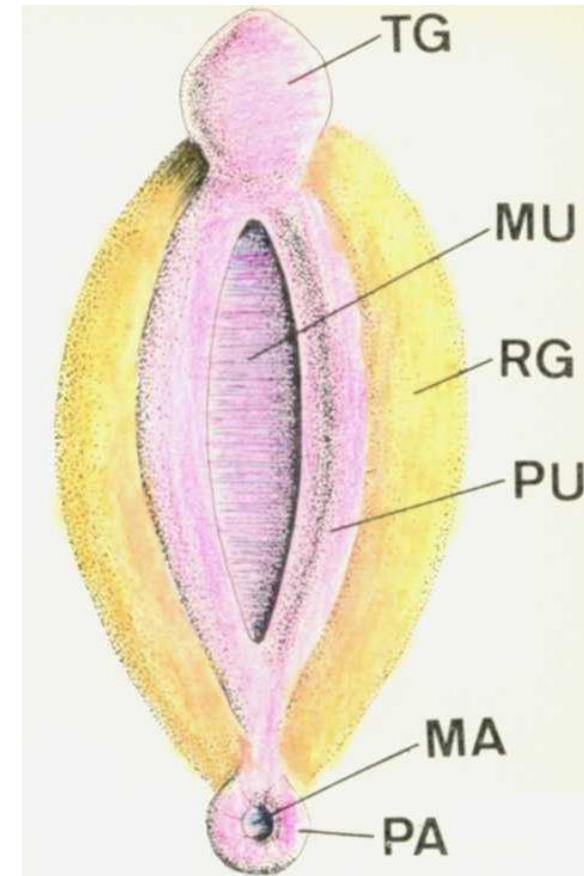
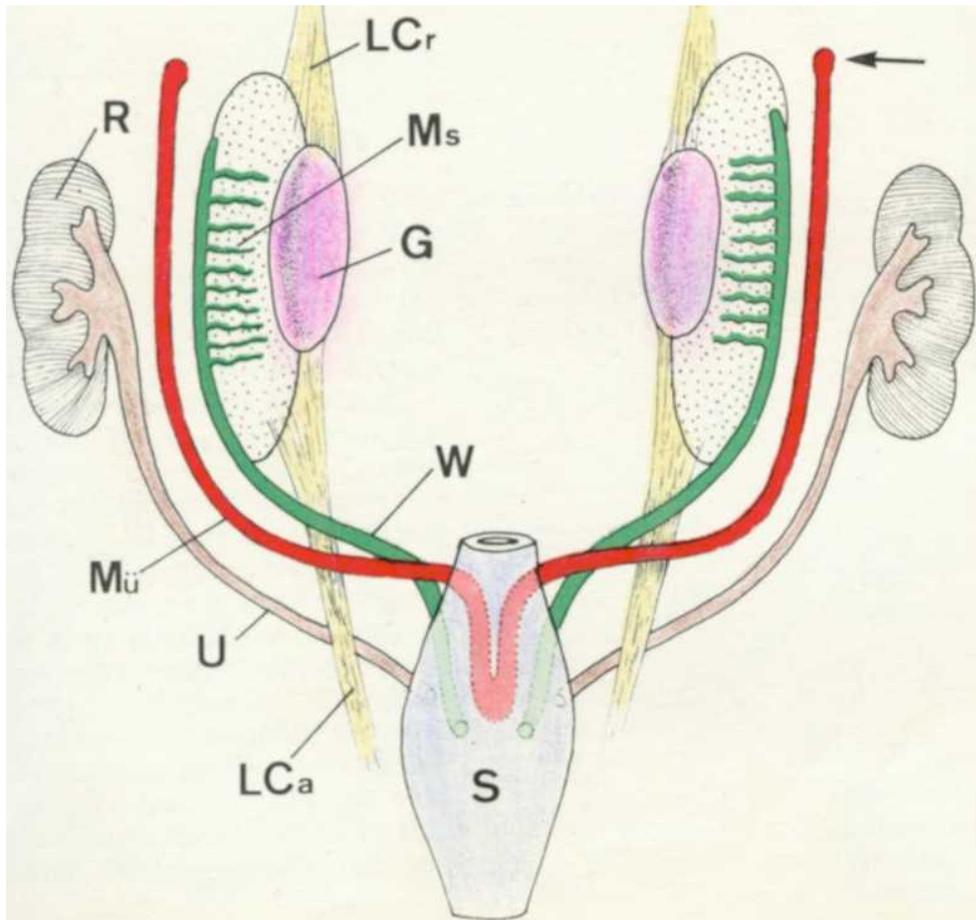


Si en embriones XX se inyecta un fragmento de 14 kilobases del cromosoma Y con el gen SRY

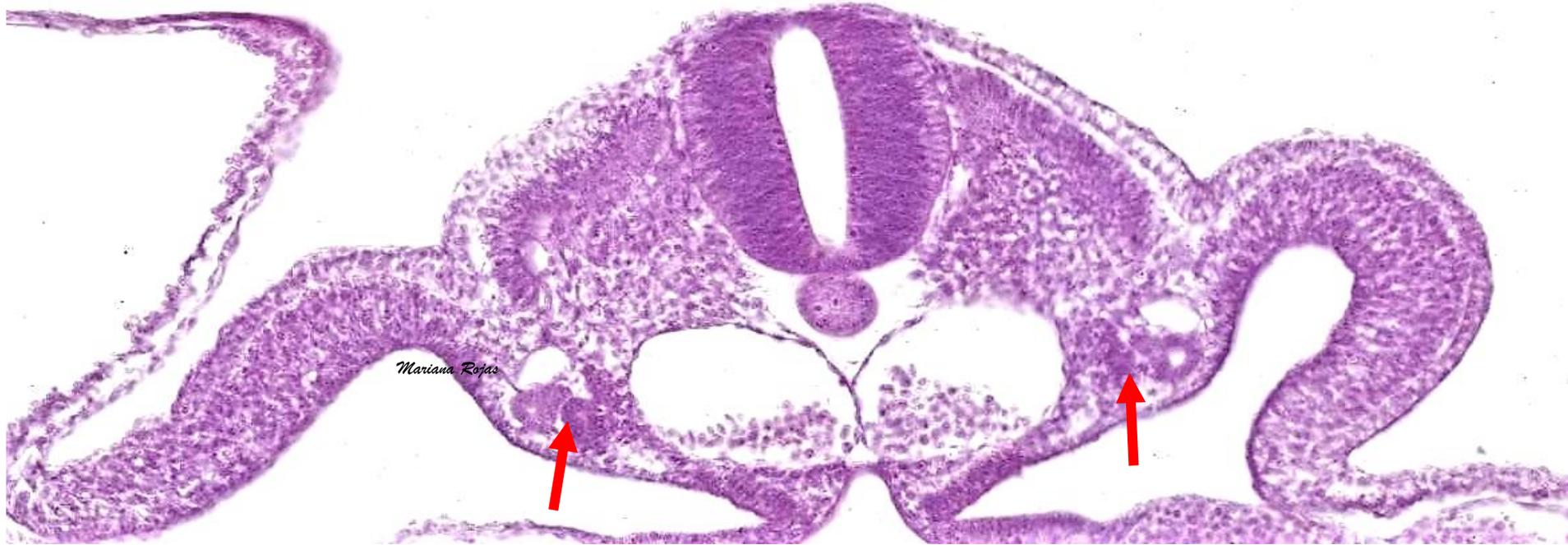
Los ratones se convierten en machos fenotípicos con testículos normales, pene y conducta masculina



Durante la fase indiferenciada, todos los embriones XX o XY presentan:

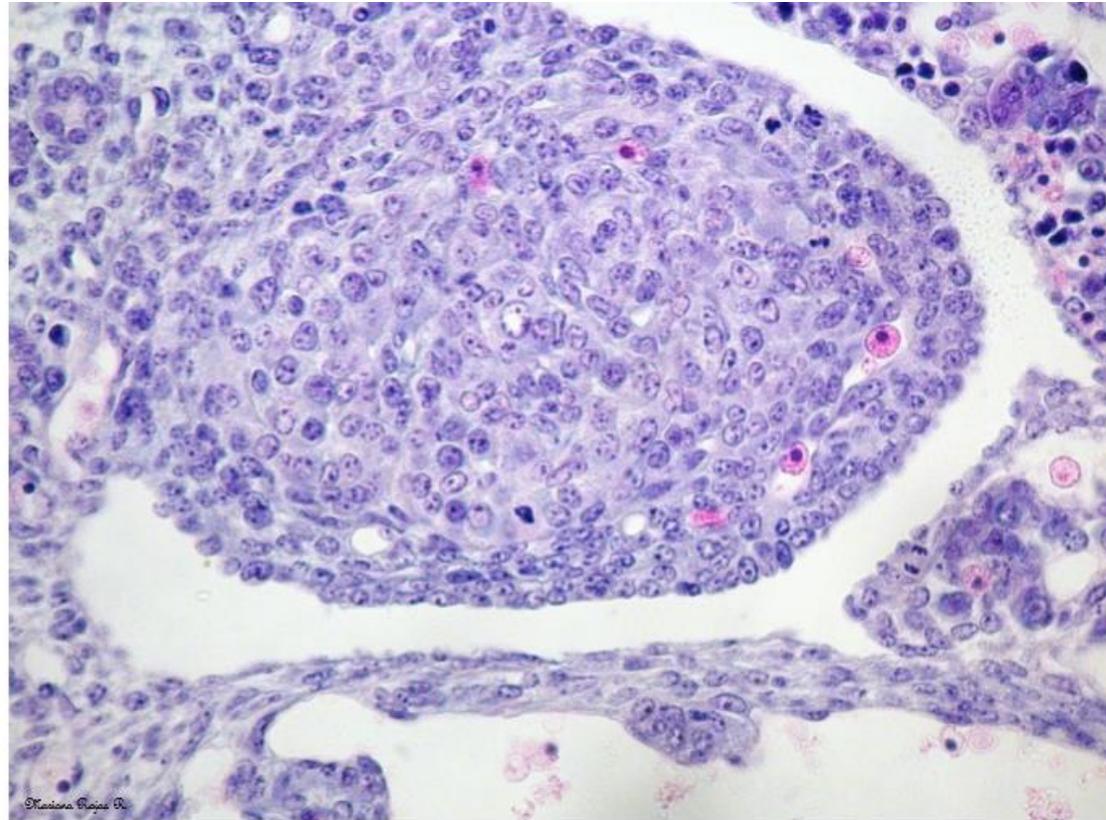


Las gónadas y vías genitales se forman a partir del mesodermo intermedio.

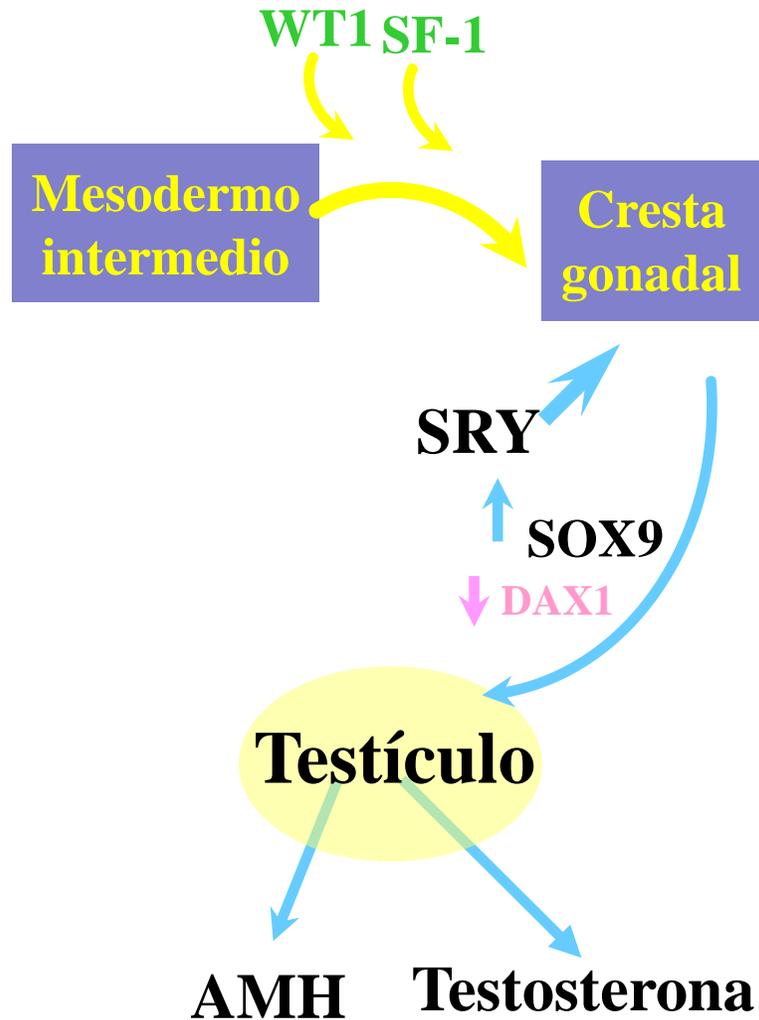


Este es un corte transversal de un embrión somítico, las flechas indican el mesodermo intermedio. Las gónadas se formarán desde este mesodermo intermedio. En esta imagen observamos solo mesonefros (flechas)

Sexo gonadal



Determinación y diferenciación gonadal



¡Si es hombre!

← **DAX1**

En un momento crítico del desarrollo (8^o semana) ocurre la diferenciación del testículo.

Determinación y diferenciación gonadal

LIM (Lim1, Lhx9)
Emx2



WT1 SF-1



Mesodermo intermedio

Cresta gonadal

¡Si es mujer!

DAX1 (DSS ?)



Ovario fetal

SCF
c-kit
Wnt-4

Células germinales



Ovario



Para que se forme ovario, se necesita la presencia de CGP.

Diferenciación testicular

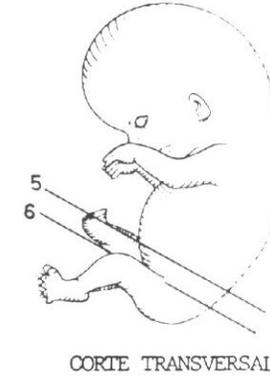
**En el feto
Humano de
8 semanas**



Las células de Sertoli que se encuentran en el testículo fetal, elaboran el factor antimulleriano.

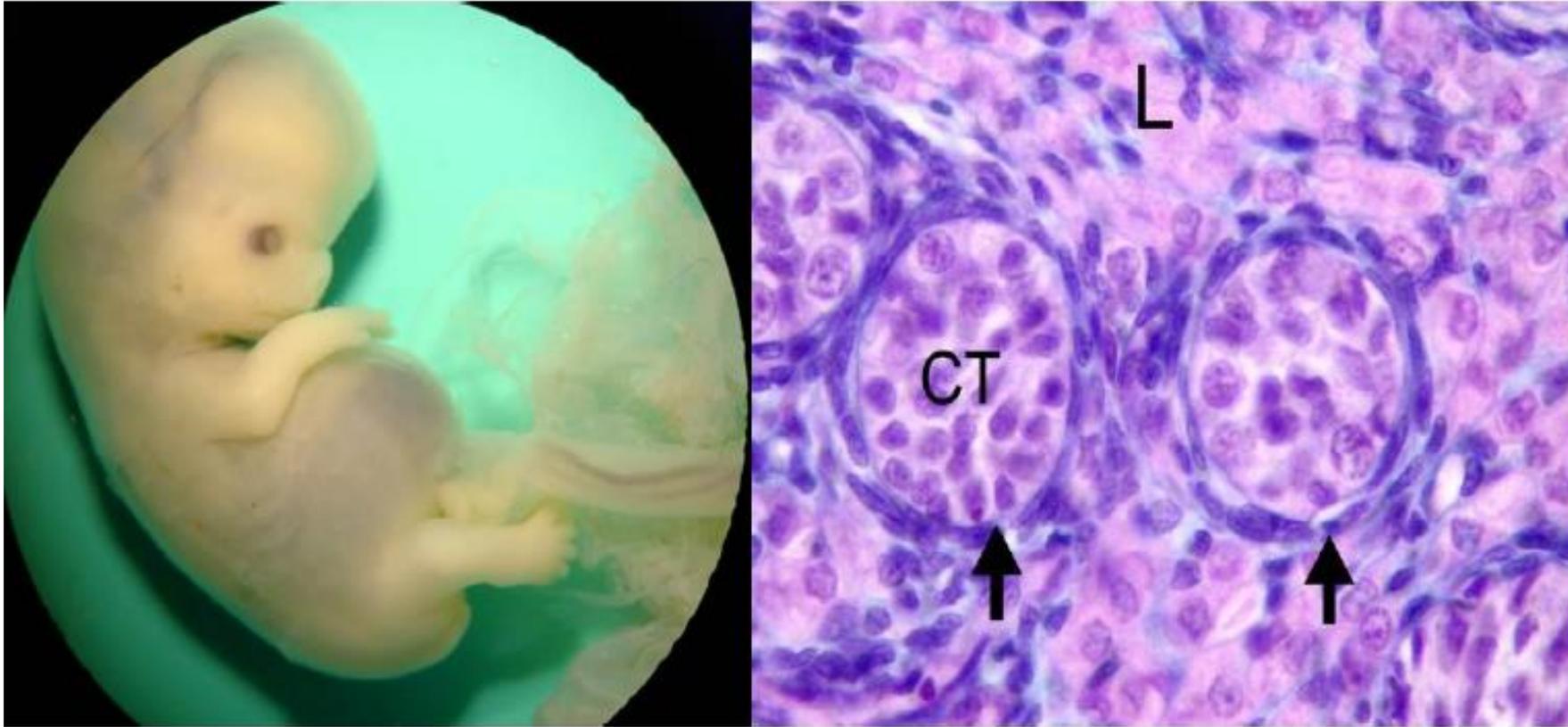
El factor antimulleriano induce la involución del conducto paramesonéfrico (propio de la mujer).

1° El testículo elabora hormonas. Sexo hormonal



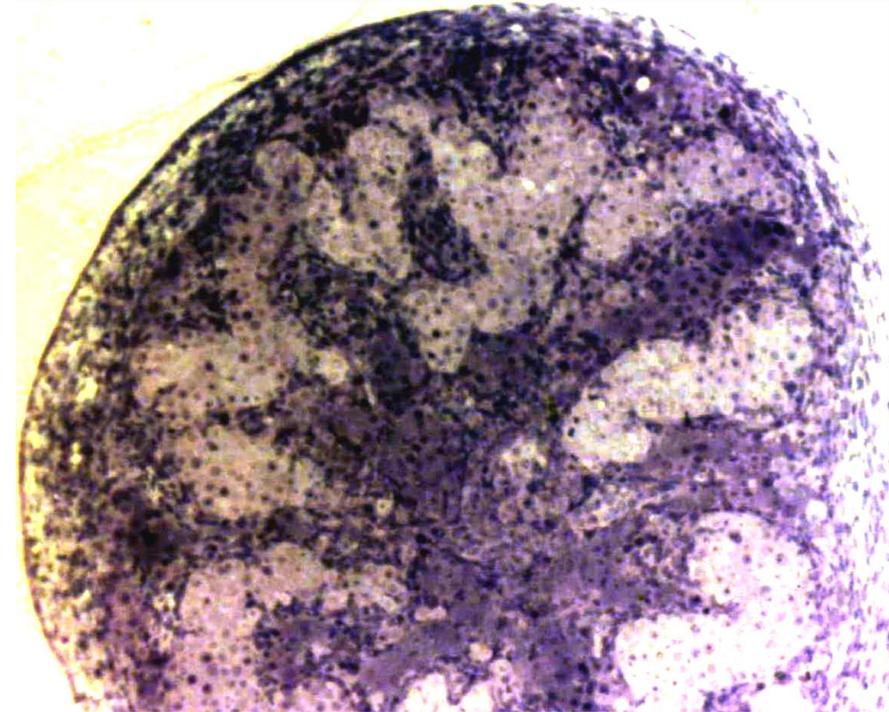
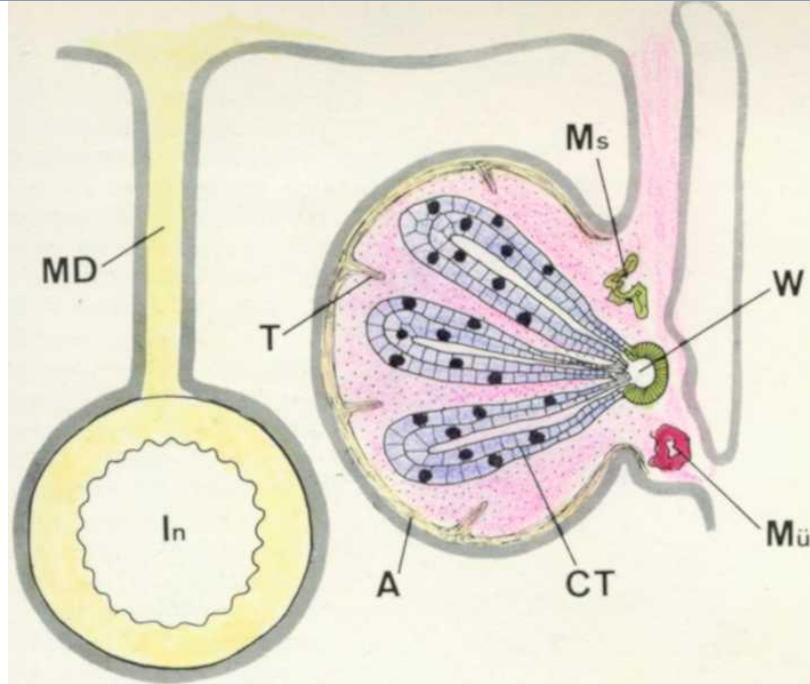
Se observa un corte transversal de un feto humano de dos meses y medio. La flecha indica el testículo que ya está diferenciado y el epidídimo que se está formando desde el conducto mesonéfrico.

El testículo del feto esta constituido por:



- 1.-Células sustentaculares o Sértoli elaboran factor antimulleriano.
- 2.-Celulas intersticiales de Leydig que elabora testosterona (L)

¡La primera gónada en diferenciarse es el testículo!



Las células de Leydig elaboran la testosterona fetal, para que el conducto mesonéfrico se diferencie en: epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador y vesículas seminales.

Diferenciación testicular

Con la testosterona, los conductos mamarios que se estaban desarrollando en el feto masculino, responden a la presencia de testosterona e involucionan con rapidez



¡Una persona con trastorno de la diferenciación sexual XY DDS (déficit de testosterona) podría tener glándulas mamarias! .



Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.



“Desarrollo embrionario del aparato reproductor”

Tercera
cápsula
Ovario

Parte 3: https://youtu.be/g0k0t3Miu_4

Dra. Mariana Rojas.

Durante la novena semana se forma el ovario

LIM (Lim1, Lhx9)
Emx2

WT1 SF-1

Mesodermo intermedio

Cresta gonadal

¡Si es mujer!

DAX1 (DSS ?)

↑ DAX1
↓ SOX9

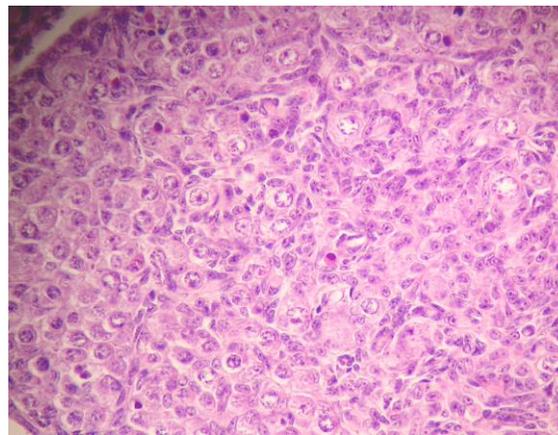
SCF
c-kit
Wnt-4

Ovario fetal

Células germinales

Ovario

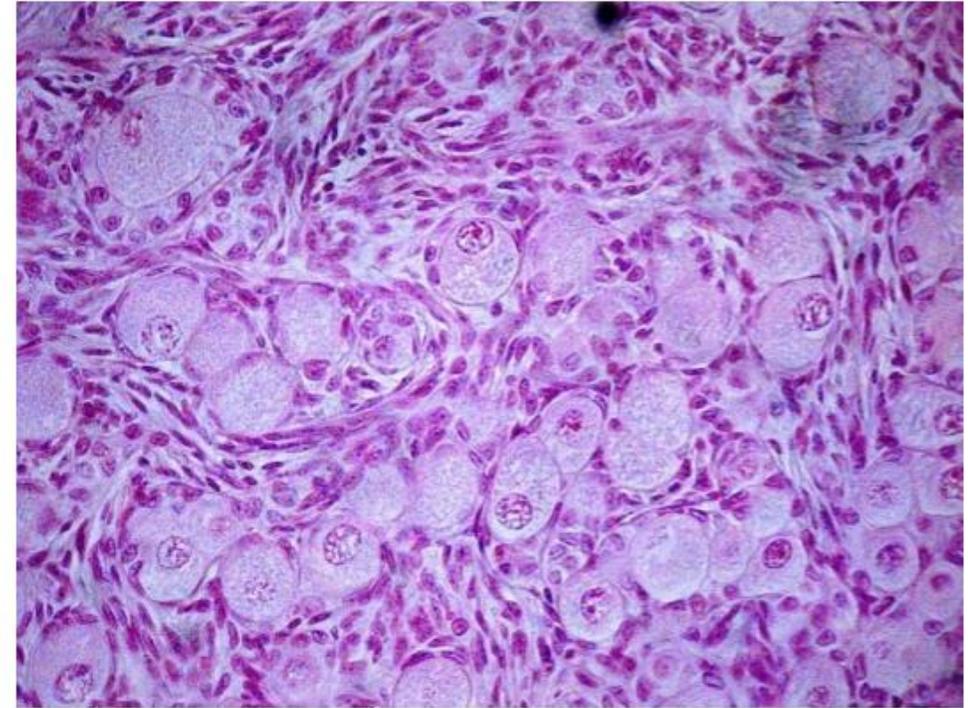
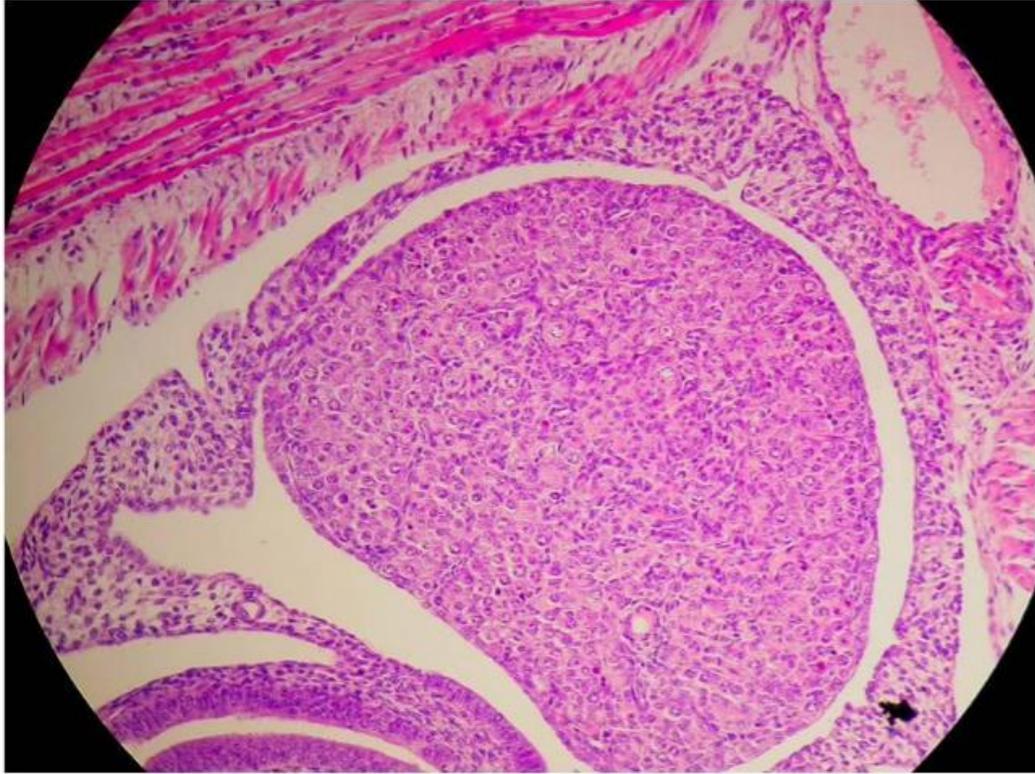
Para que se forme ovario, se necesita la presencia de CGP.



• **TABLA 1: CRONOLOGÍA DE LA EMBRIOGÉNESIS DEL OVARIO**

Semanas de amenorrea	Semanas post-fecundación	Características del ovario
7°	5°	Las Células germinales primordiales migran por el mesenterio intestinal hacia la cresta genital Se forma la cresta genital ventromedial al mesonefros.
8°	6°	Las CGP colonizan la cresta genital denominándose gonocitos Se constituye la gónada indiferenciada
10°	8	Se diferencia el testículo El ovario continúa como gónada indiferenciada
11° a 12°	9° -10°	Se diferencia el ovario. Los gonocitos pasan a denominarse ovogonias, proliferan por mitosis hasta el inicio del cuarto mes.
16°	14°	Las ovogonias que están más próximas a la región medular del ovario dejan de multiplicarse e ingresan a la etapa de profase de la primera división meiótica, denominándose ovocitos I. Los ovocitos se asocian con células foliculares y forman los folículos primordiales.
24°	22°	Los ovocitos alcanzan la etapa de diploteno de la profase de la primera división meiótica, se detiene la meiosis. (Carlson, 2009)
>38 semanas	>36 semanas	90% de las células germinales ha alcanzado el estado de ovocito I. Muchos ovocitos I van degenerando a través del desarrollo.





Ovario humano > de 32 semanas, se observan folículos primordiales con ovocitos detenidos en la primera profase meiótica en etapa de diploteno

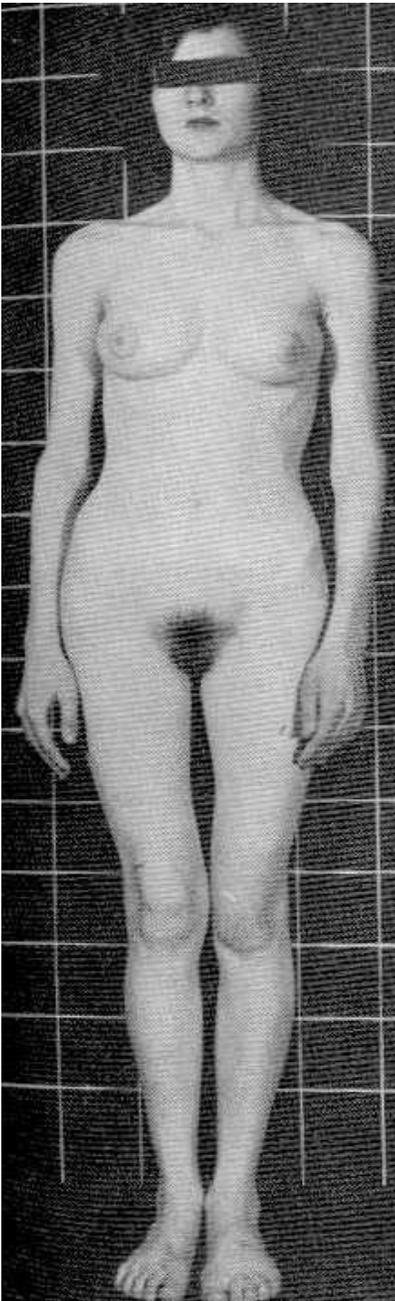
En el caso del ovario.

- a) Las ovogonias permanecen concentradas en la región cortical.
- b) Las ovogonias no están encerradas en cordones, y reciben el estímulo de un factor inductor de meiosis, producido en la rete ovari.
- c) Cuando las ovogonias inician la meiosis se llaman **ovocitos**
- d) Los ovocitos se asocian con células foliculares para formar **folículos primordiales**.

Defectos de la diferenciación sexual . Ovotestes



Presencia de ovario y testículo en la misma gónada (ovotestes). Los genitales externos son ambiguos o femeninos, tubérculo genital prominente.



Defectos de la diferenciación sexual. 46 XY DDS. Deficit de testosterona fetal

Puede ser causado por mutaciones que afectan a las enzimas necesarias para la síntesis de testosterona como la 20-22 desmolasa, la 17 hidroxilasa, la 17-20 desmolasa, y la 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa.

Defectos de la diferenciación sexual. 46 XY DDS.
Síndrome de feminización testicular. ,
Insensibilidad a los andrógenos



Los testículos producen testosterona pero debido a la **deficiencia de los receptores causada por una mutación del cromosoma X**, la testosterona no puede actuar sobre los tejidos adecuados. El útero y los dos tercios superiores de la vagina están ausentes, debido a que la hormona antimülleriana es normalmente elaborada

¡Ya viene la
cuarta
cápsula!





Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.



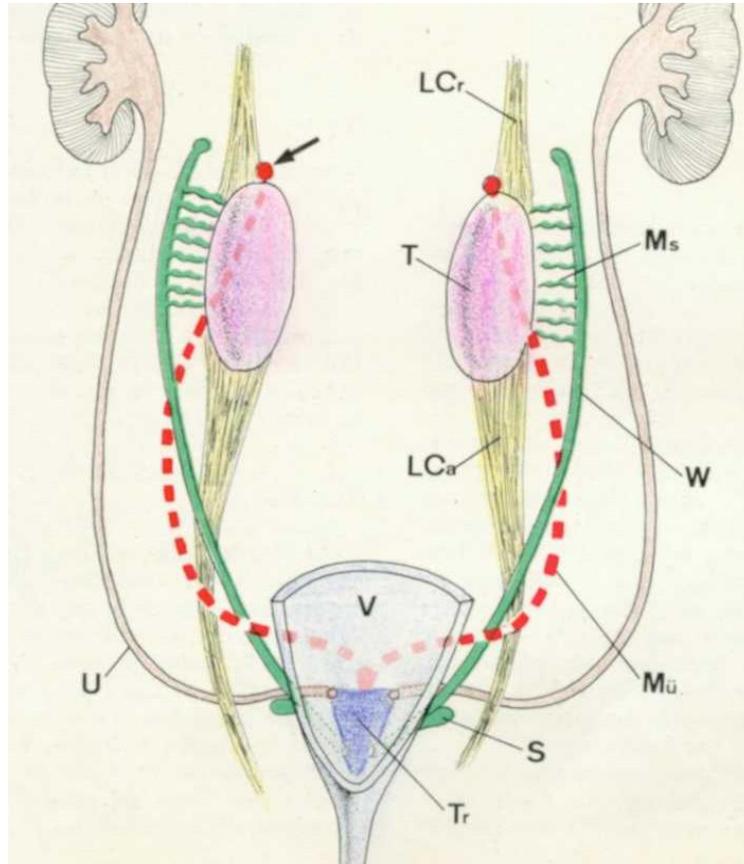
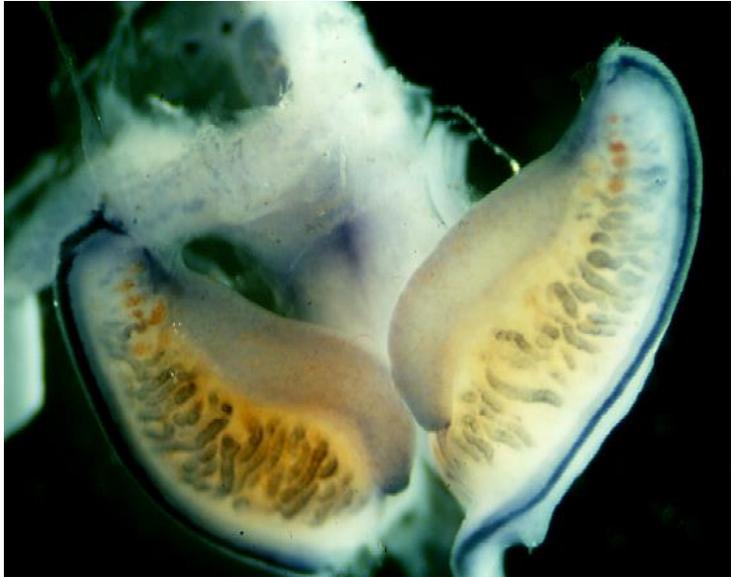
“Desarrollo embrionario del aparato reproductor”

Cuarta cápsula.
Vías genitales

Parte 4: https://youtu.be/QlhUqZrh_-k

Dra. Mariana Rojas.

Diferenciación de las vías genitales masculinas



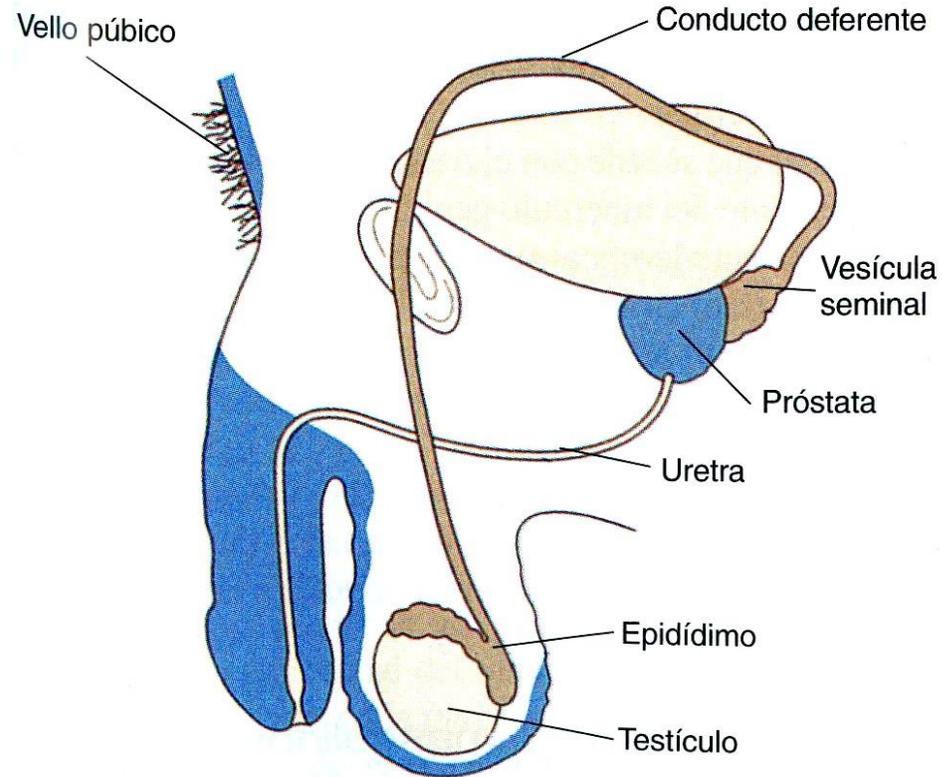
- El factor antimulleriano producido por las células sustentaculares (Sértoli) gatilla la involución del conducto paramesonéfrico.
- 2.- El gen de la hormona antimülleriana está localizado en el brazo corto del cromosoma 19.
- 3.- Las mutaciones de este gen provocan persistencia de tubas uterinas, útero y primer tercio de la vagina.

Diferenciación de vías genitales

Células de Leydig



Testosterona

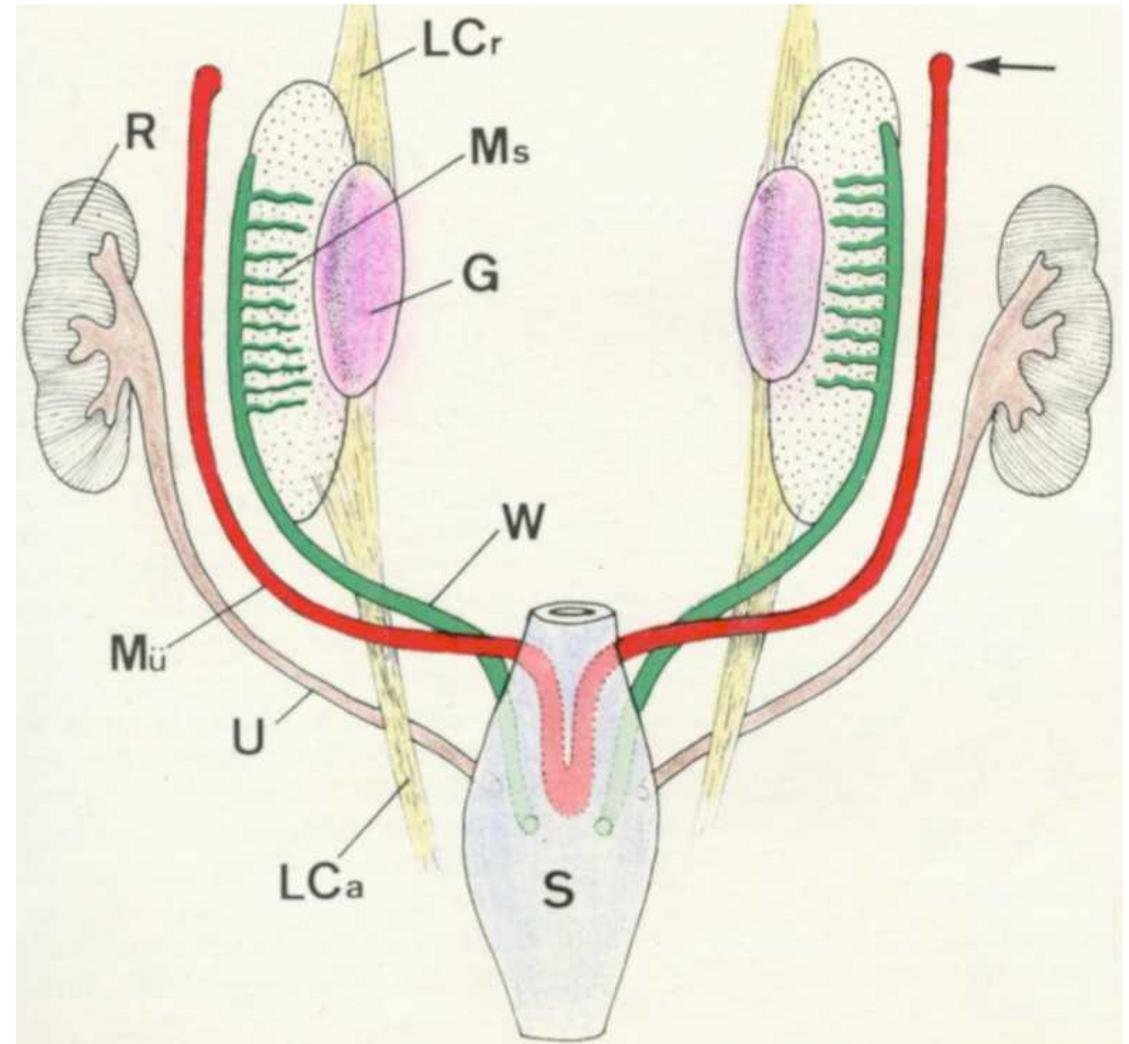


Pregunta

1. ¿Qué regiones son sensibles a la testosterona?

CRONOLOGÍA DE LA DIFERENCIACIÓN DE VÍAS GENITALES INTERNAS

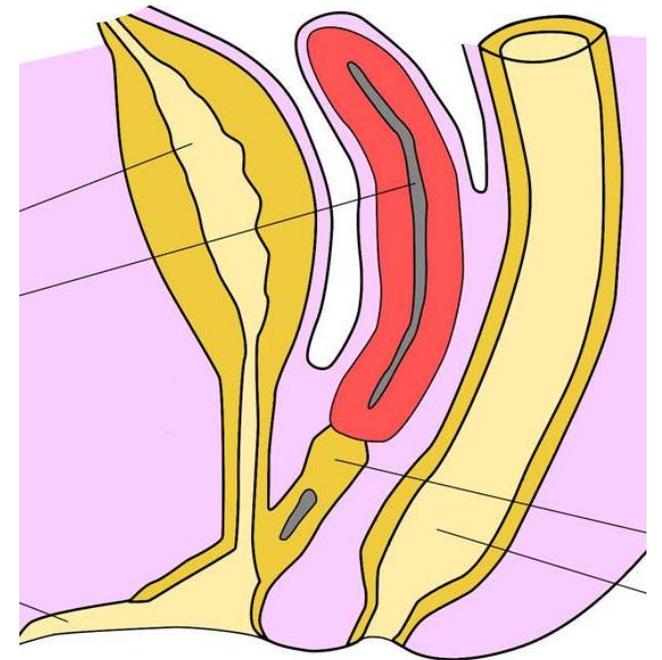
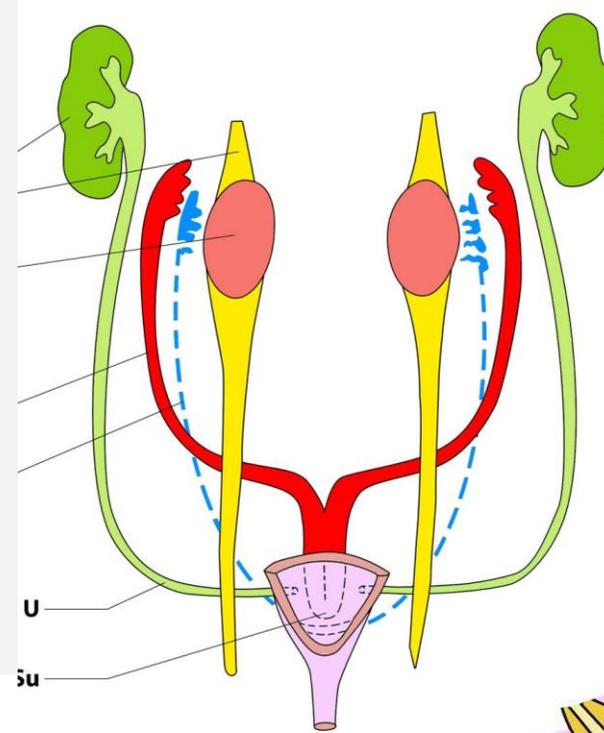
Semanas de amenorrea	Semana Post fecundación	Características de las vías genitales
10	8	Aparece el seno urogenital Los conductos paramesonefricos llegan a la pared posterior del seno urogenital. Se forma el ligamento ancho del útero quedando constituidos dos fondos de saco: uterorectal y uterovesical (Gomez, 2003)
11 a 14	9 a 12	En los conductos paramesonefricos, parcialmente fusionados, se reconocen una parte craneal, una parte media y fusionada y una parte caudal Las partes distales de los dos conductos paramesonefricos se fusionan, para formar el conducto útero-vaginal Se forma la lámina vaginal
16	14	Se ha diferenciado las regiones de las tubas uterinas (fimbrias, ampular, istmo, intramural).
22	20 s	La vagina esta completamente canalizada
36	>34 s	Mayor a 34 semana. Glándulas endometriales con abundante secreción. Glándulas del endocervix con intensa actividad secretora. Exocervix y vagina con epitelio de revestimiento plano pluriestratificado muy alto.

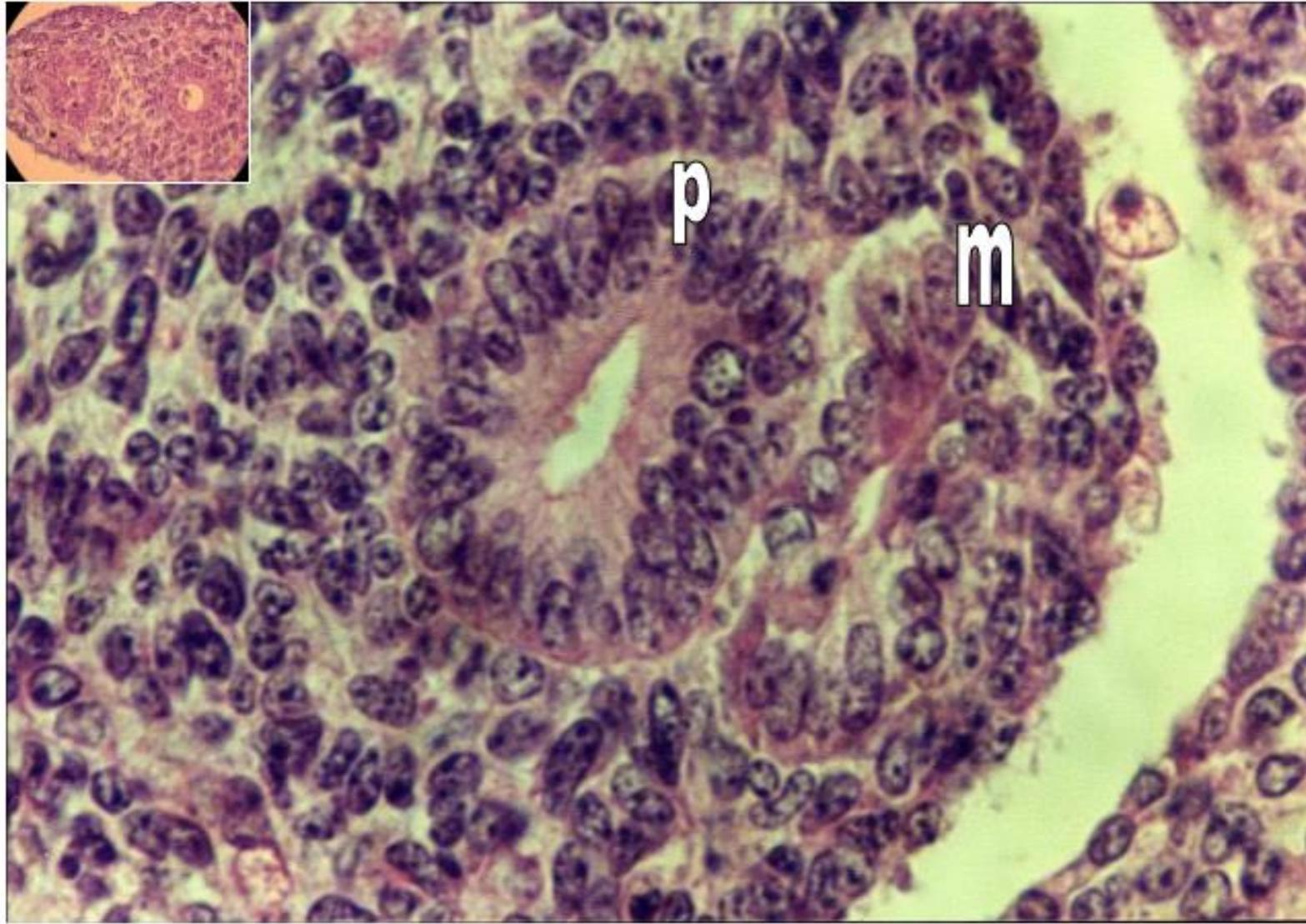


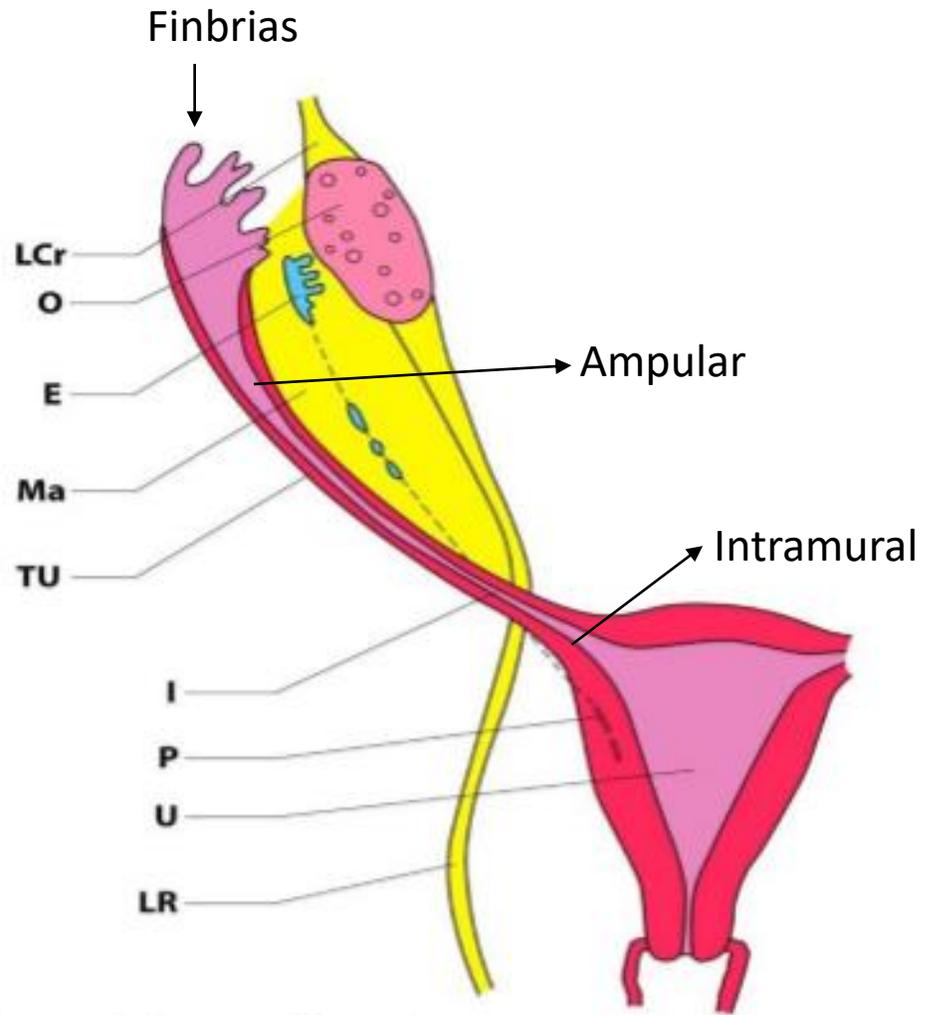


Diferenciación de las vías genitales de la mujer: tubas uterinas, útero y vagina.

- Los conductos paramesonérficos fusionados originan el cuerpo y el cuello del útero.
- El contacto entre el conducto uterovaginal y el seno urogenital forman un tubérculo que induce la formación de bulbos sinovaginales, los cuáles se fusionan para formar la lámina vaginal .





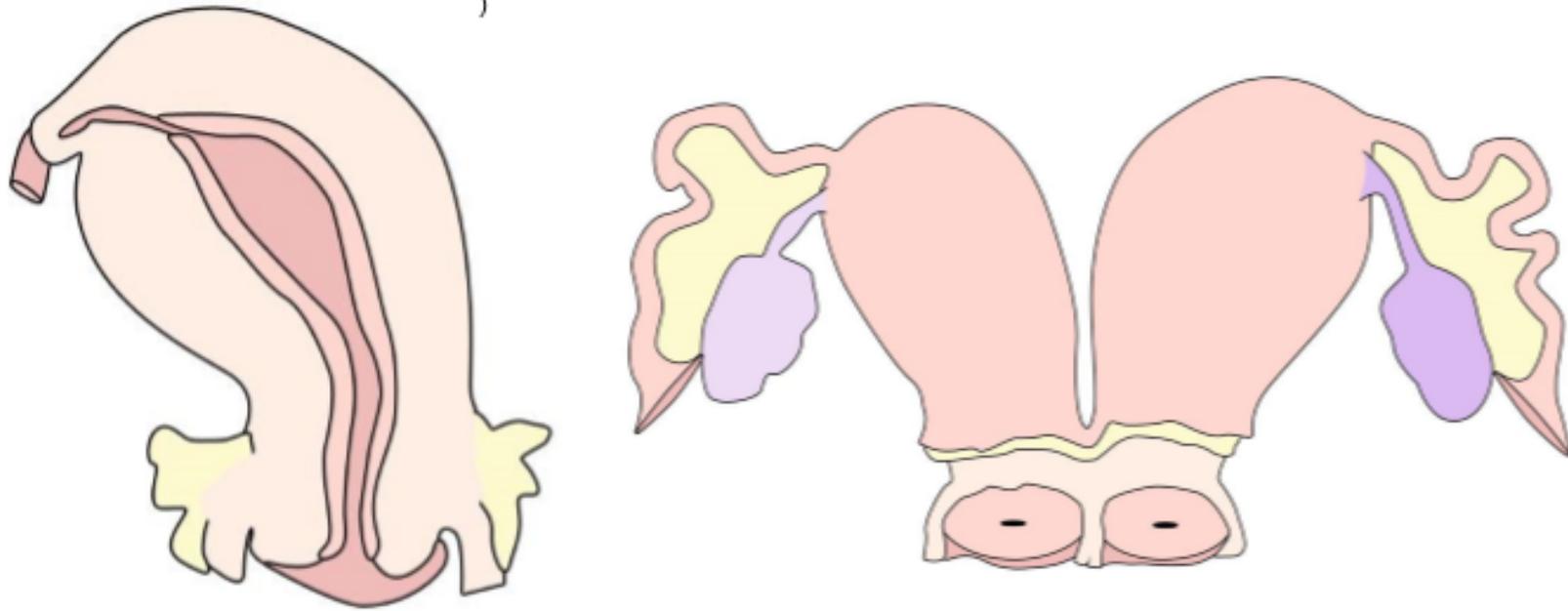


Tubas uterinas y útero humano.
 Ovario (O), Ligamento craneal LCr, Epooforo €,
 Tubas uterinas (TU), Paraooforo.(P), Utero (U),



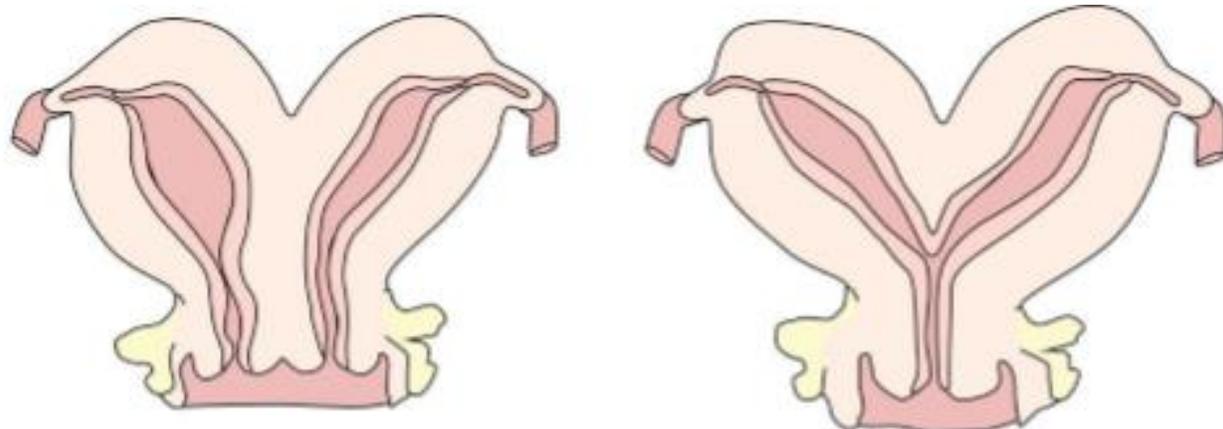
Cuello uterino de feto humano
 de término. Endocervix (En),
 Exocervix (EX).

Malformaciones de útero y cuello uterino

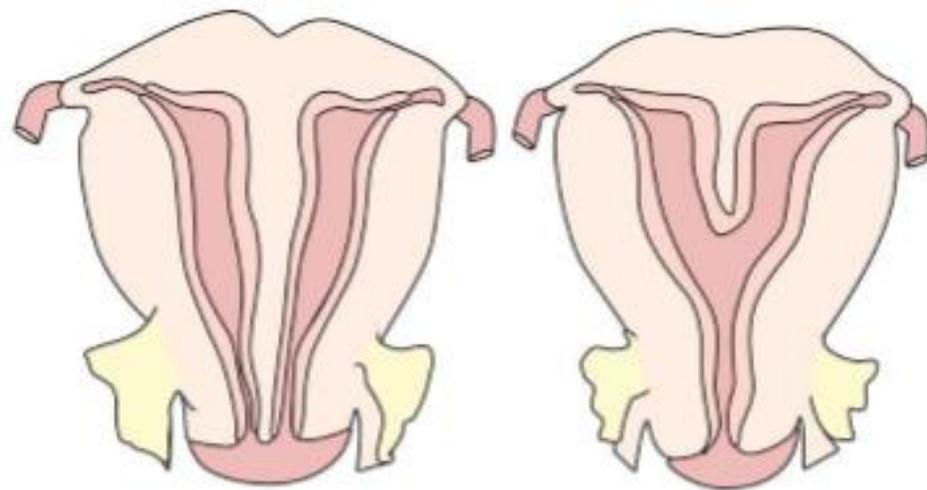


*Representación de útero unicorne, por falta de descenso de uno de los conductos paramesonérficos se desarrolla sólo una tuba uterina, un sólo ligamento redondo y un sólo cervix, la vagina será normal. Esta malformación uterina se relaciona con mutaciones del gen *Wnt9b*.*

*Representación de útero didelfo, por ausencia de fusión de los conductos paramesonérficos en la zona inferior se observa una duplicación del útero, cervix y vagina, se asocia con mutaciones en el gen *Hoxa13*.*



*La cavidad central del utero se encuentra dividida en dos partes por un septo que no se desapareció durante el periodo embrionario, la anomalía se presenta por mutaciones en los genes *Tcf12* y *Hoxa13*, se presentan las variedades bicollis y unicollis.*



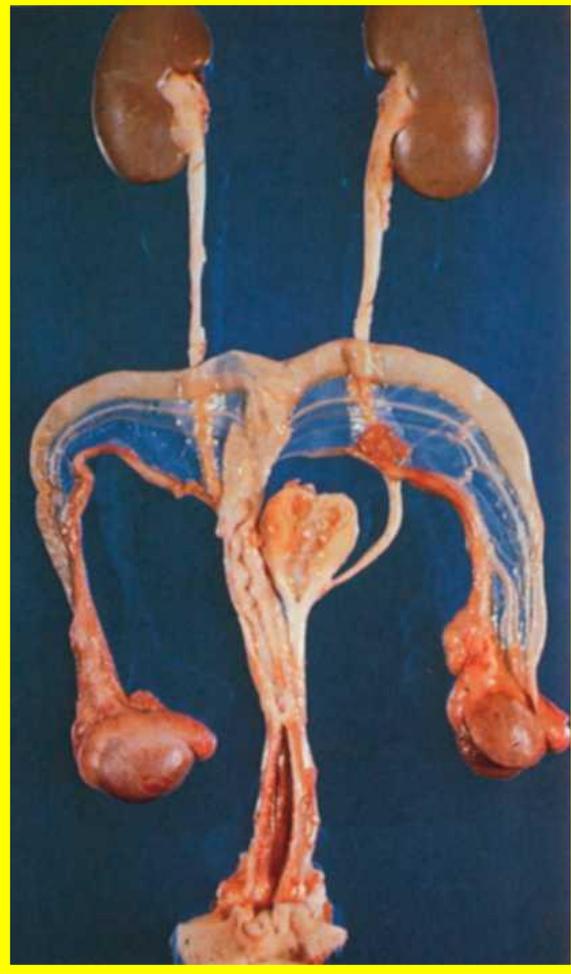
Utero Septado: Persistencia del septo intermedio, se produciría por desregulación de las interacciones epitelio-mesenquimáticas.

Utero arcuato: Es la manifestación de falta de fusión de los conductos paramesonéfricos, pero, en forma leve.

PATRONES DE EXPRESIÓN NORMALES Y ALTERADOS DE GENES HOXA

	Lugar de expresión normal de genes	Cambios de los patrones de expresión génica. por exposición a disruptores endocrinos
Hoxa 9	tuba uterina	Hoxa 9. No se expresa,
Hoxa 10	unión tuba-utero	Hoxa 10. No se expresa
Hoxa 11	útero mayor expresión cuello uterino menor expresión	Hoxa9 se expresa en el útero y no en la trompa Hoxa10 en el útero. Hoxa11 muy disminuido en el útero
Hoxa 13	Cérvix vagina superior	Todos estos se sobre-expresan en vagina.

Síndrome del conducto paramesonéfrico persistente



En algunos hombres (XY) se puede describir la formación de tubas uterinas, útero y un tercio de la vagina, además de sus propias vías genitales masculinas.

Se han demostrado mutaciones de genes tanto para la hormona antimülleriana como para su receptor.

¡Te invitamos a la quinta cápsula!





Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

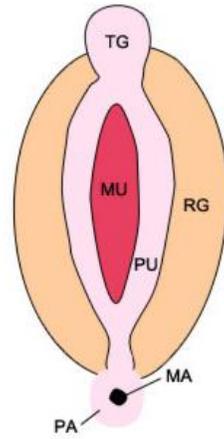


“Desarrollo embrionario del aparato reproductor”

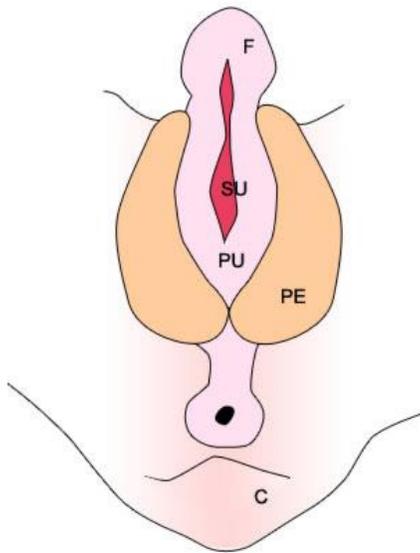
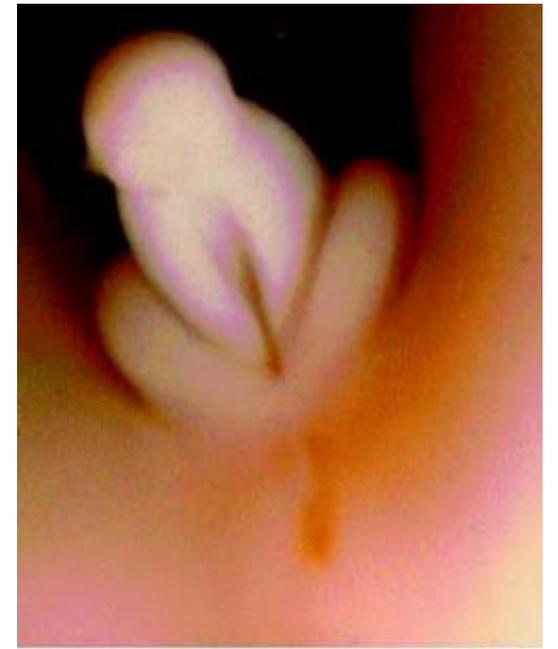
Parte 5: https://youtu.be/aw_CbUOtXcU

Quinta
cápsula
Genitales
externos

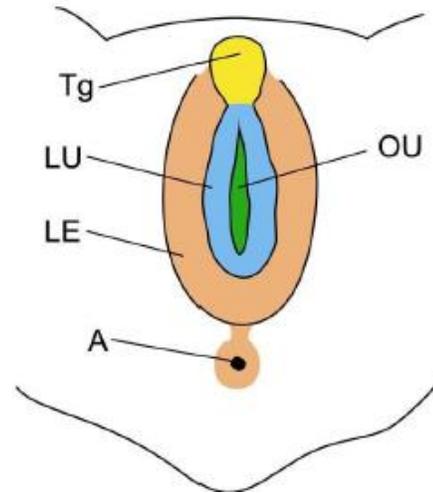
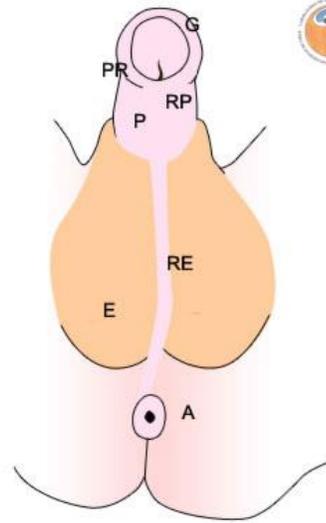
Dra. Mariana Rojas.



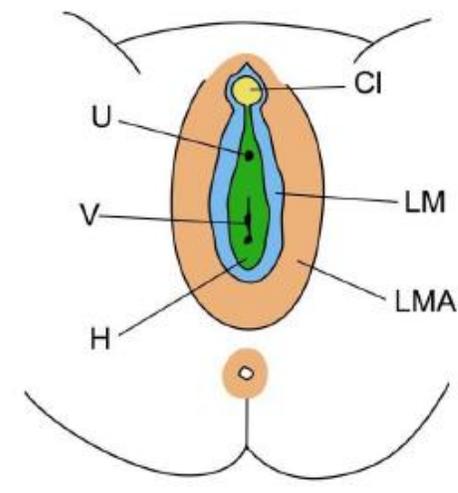
Genitales externos indiferenciados



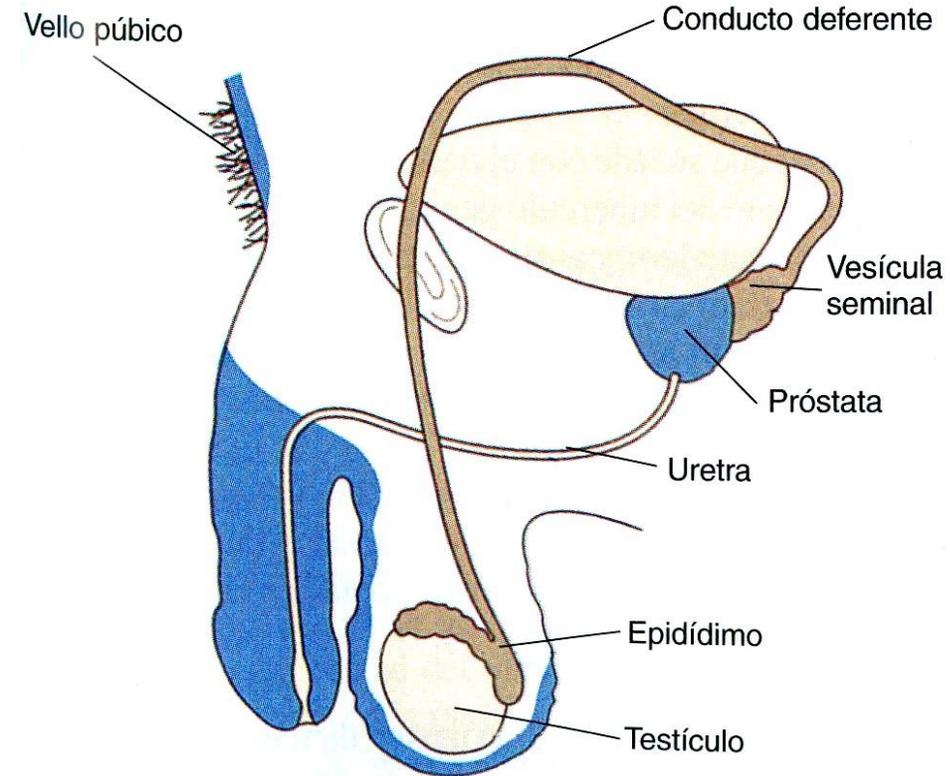
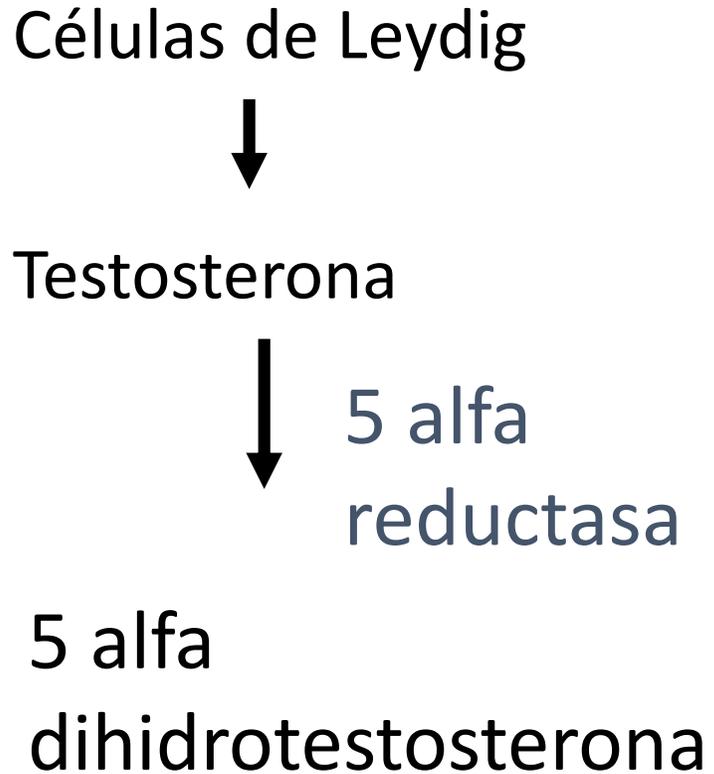
Diferenciación en sentido masculino



Diferenciación en sentido femenino



Diferenciación de genitales externos masculinos

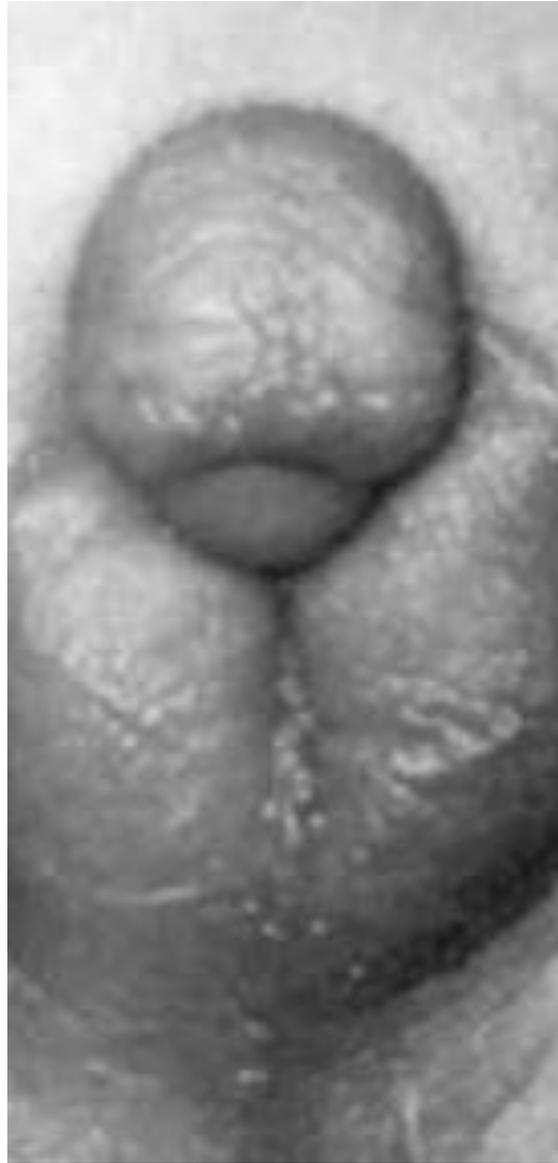


Para que se constituyan normalmente los genitales externos del hombre (pene, escroto, próstata), se requiere la dihidrotestosterona?

Defectos de la diferenciación sexual. 46 XY DDS. Déficit de la cinco alfa reductasa.

Son considerados como niñas al nacimiento, pero durante la pubertad el clítoris se alarga, El tono de voz se hace grave, y se producen erecciones frecuentes.
No se produce ginecomastia

En República Dominicana, la incidencia de esta malformación afectó al 1% del total de varones existentes. Casi el 50% decidieron cambiar al sexo masculino. Estas personas tienen un sentimiento de identidad de género masculino y pueden ser fértiles.



Defectos de la diferenciación sexual. 46XX DDS

- Los genitales internos suelen ser femeninos, pero los externos están masculinizados, ya sea a causa de una producción excesiva de andrógenos por parte de la suprarrenal (hiperplasia suprarrenal congénita virilizante), o por un tratamiento hormonal inapropiado a la mujer embarazada

Diferenciación sexual del sistema nervioso

Identidad sexual

Testosterona
Aromatasa
P450

17 beta
estradiol



- Para que el individuo se identifique como varón en la pubertad, se requiere que el estradiol masculinize el sistema nervioso central entre las 18 y 30 semanas.

¡Ya vienen preguntas y
sus respuestas!



Puedes encontrar esta clase en línea en los siguientes link:

- Parte 1: <https://youtu.be/soCqyCAL0TA>
- Parte 2: <https://youtu.be/fyVQJuBxpvg>
- Parte 3: https://youtu.be/g0k0t3Miu_4
- Parte 4: https://youtu.be/QLhUqZrh_-k
- Parte 5: https://youtu.be/aw_CbUOtXcU