

## BARRERA HEMATO - TESTICULAR

Dr. Jorge A. Aragón S., M.D., Sc. D.\*

*Se presenta una revisión morfo-fisiológica de los elementos constitutivos de la barrera hemato-testicular. La primera fase de la barrera está a nivel del capilar; la segunda a nivel de la membrana limitante o pared del túbulo seminífero y la tercera a nivel de las uniones especializadas de la célula de Sertoli. En estos tres niveles se pueden detener algunas sustancias que tratan de llegar hasta las células germinativas. La barrera hemato-testicular es importante porque en un futuro no lejano, es factible activarla completamente y detener la espermatogenesis obteniéndose así individuos sexualmente activos con incapacidad para fecundar.*

Se llama Barrera Hemato-Testicular a todas las estructuras anatómicas que se interponen entre un capilar y la luz de un túbulo seminífero en el testículo (Gráfica 1).

Von Ebner<sup>1</sup> en 1871, con microscopio óptico, hizo la relación morfológica inicial de estas formaciones en la rata y describió la pared del túbulo seminífero o membrana limitante del epitelio seminífero.

En 1901, Regaud<sup>2</sup> completó este trabajo y en 1958 Clermont<sup>3</sup> hizo la primera descripción con microscopio electrónico de la pared tubular. Desde entonces, varios autores<sup>4-7</sup> han realizado la descripción morfofisiológica de los diversos segmentos que constituyen la barrera hemato-testicular en diferentes animales.

En términos generales, se puede decir que la barrera hemato-testicular consta de los siguientes componentes anatómicos: (Gráfica 1).

1. Capilares por los cuales llegan las sustancias al interior del testículo.
2. Macrófagos y células de Leydig diseminados en el espacio intersticial.
3. Linfáticos intersticiales, por los cuales se drena la linfa testicular.
4. Pared del túbulo o lámina propia que rodea y da forma al epitelio seminífero.

5. Uniones especializadas de las células de Sertoli.

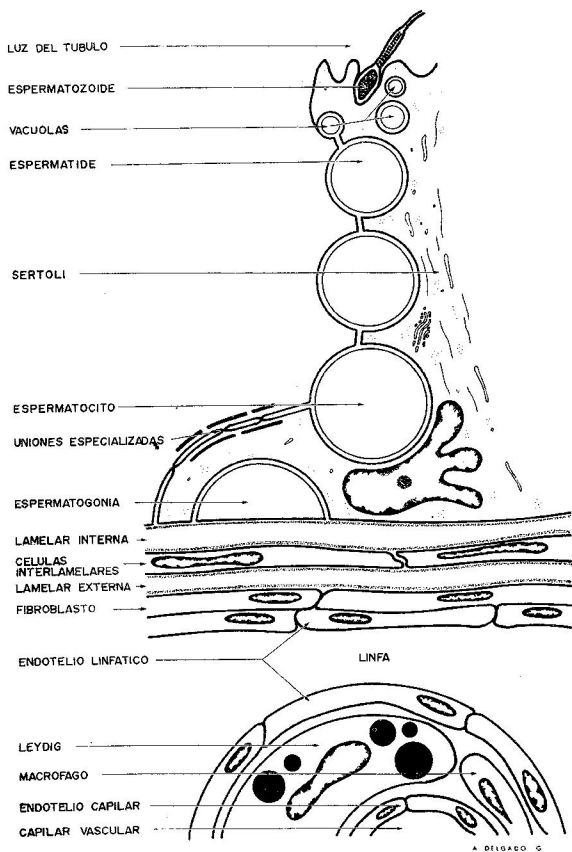
**CAPILARES:** Los capilares arteriales y venosos del testículo son similares a los del tejido muscular<sup>6</sup>. Presentan un endotelio formado por células delgadas cuyas terminaciones se superponen o se interdigitan con las de las células vecinas, dejando un espacio de unos 150 a 200 Å de espesor. Como la luz del capilar se halla recubierta completamente por células endoteliales, se considera<sup>4</sup> que esta puede ser la primera capa de la barrera, pues es bien conocido que los capilares con fenestraciones o poros son mucho más permeables al paso de determinadas sustancias que aquellos cuya pared endotelial es completa<sup>8</sup>.

**MACROFAGOS Y CELULAS DE LEYDIG:** Se encuentran diseminados por el espacio intersticial rodeando a los capilares sanguíneos. Los macrófagos son relativamente escasos y su función está relacionada con la fagocitosis de restos celulares y cuerpos extraños que de alguna forma puedan penetrar al interior del testículo.

Las células de Leydig o células intersticiales rodean los capilares sanguíneos y están entre estos y los capilares linfáticos. Por lo general se hallan en grupos y ocupan los espacios intersticiales que dejan los túbulos seminíferos. Son células productoras de andrógenos por acción de la hormona LH, (luteinizante) pero en determinados casos pueden tener capacidad de macrófagos y absorber sustancias que les ofrece el capilar.

**LINFATICOS INTERSTICIALES:** El sistema de capilares linfáticos del testículo es muy rico y está constituido por vasos finos que corren a lo largo del túbulo seminífero

\* Universidad del Valle, División de Salud, Departamento de Morfología, Cali, Colombia.



GRAFICA 1.

En este esquema se presentan todos los elementos anatómicos que constituyen la barrera hemato-testicular. En la parte basal se observa el capilar vascular, cubierto por su endotelio y rodeado por las células de Leydig y macrófagos. Toda esta estructura está recubierta por endotelio linfático, es decir se halla rodeado de linfa. Luego viene el tubo seminífero, cubierto por fuera por endotelio linfático, y hacia dentro una delgada capa de fibroblastos y fibras colágenas.

El endotelio y los fibroblastos, recubren la membrana limitante, constituida por 3 capas: a) La capa lamelar externa; b) La capa de células interlamelares o células mioideas y c) La capa lamelar interna, cuya porción más interna es considerada como la membrana basal del epitelio seminífero.

Luego encontramos el epitelio seminífero constituido por células de Sertoli y por células de la línea germinal. En la parte inferior de las células de Sertoli se encuentran las uniones especializadas que dividen el tubo en dos compartimientos, el basal y el adluminal.

(Gráfica elaborada por el Dr. Alberto Delgado García, a quien presento mi agradecimiento).

(Gráfica 1). Este sistema linfático rodea al capilar, a las células intersticiales que lo acompañan (Leydig y macrófagos) y al tubo seminífero. Por esta razón al capilar linfático se les describen 2 paredes: a) una visceral que recubre al capilar arterial o venoso, a las células intersticiales y a los macrófagos. b) una pared parietal que reviste al tubo seminífero. Estas paredes, formadas por delgadas células endoteliales, recubren por fuera al tubo seminífero que está así protegido por un sistema de capilares linfáticos, gracias al cual se pueden eliminar rápidamente las sustancias tóxicas que lleguen por los vasos sanguíneos, reduciendo la concentración e impidiendo la entrada al tubo<sup>6</sup>. Además constituye una vía para la salida de los andrógenos hacia la circulación general y un buen plano de separación para la disección e individualización de tubos seminíferos.

**PARED DEL TUBULO SEMINIFERO:** Llamada también membrana limitante o lámina propia, fue estudiada a nivel ultraestructural por Clermont<sup>3</sup>, quien la describe formada por 3 capas:

- a) Lámina interna
- b) Espacio interlamelar
- c) Lámina externa.

a) La lámina interna que está en íntimo contacto con el epitelio seminífero, a su vez está dividida en 3 capas más:

- 1) La capa interna que es considerada como la verdadera membrana basal del epitelio seminífero y da la reacción de PAS positiva.
- 2) La capa intermedia que además de la sustancia fundamental posee fibras colágenas.
- 3) La capa externa que es sustancia fundamental y da la reacción de PAS positiva.

b) El espacio interlamelar está formado por una capa de células que se llaman células interlamelares, ó células mioideas, cuyas características morfológicas y farmacológicas las asemejan a las células musculares lisas.

c) La lámina externa formada por una capa amorfa con fibrillas colágenas y PAS positiva. Por fuera de esta capa hay fibroblastos y células del endotelio linfático.

La contracción de las células interlamelares daría movimiento al epitelio seminífero.

Este tipo de membrana se encuentra en la rata, el ratón y el hamster y es el llamado tipo A de membrana limitante, según Burgos y colaboradores<sup>9</sup>. Existen otras dos clases de membranas, el tipo B para el cobayo y el tipo C para el hombre y el gato, con pequeñas modificaciones en la estructura de las diferentes láminas.

**UNIONES ESPECIALIZADAS DE LAS CELULAS DE SERTOLI:** Entre dos células de Sertoli y más especialmente hacia la membrana basal, estas células presentan sitios donde el espacio intercelular se estrecha (90 Å) y el citoplasma presenta haces de filamentos finos con una cisterna

de retículo endoplasmático que corre paralela a ellos.

Este tipo de unión es bastante frecuente y su localización más común se hace por encima de las espermatogonias, formando los compartimentos del epitelio seminífero<sup>10</sup>. Según las observaciones de varios autores<sup>6,11-15</sup> y desde el punto de vista morfológico de la barrera, estas uniones serían el último sitio que se opondría al paso de determinadas sustancias hacia la luz del túbulo seminífero.

Dym y Fawcett<sup>10</sup> han dividido el túbulo seminífero en dos compartimentos: uno basal y otro adluminal que están separados por las uniones especializadas de la célula de Sertoli. En el basal estarían las espermatogonias y los espermatoцитos preleptoténicos y en el adluminal el resto de células de la línea germinativa (Gráfica 1).

Teniendo en cuenta las diferentes estructuras anatómicas que constituyen la barrera hemato-testicular, Setchell y colaboradores<sup>5,15,16</sup> han dividido las sustancias que son capaces de atravesar la barrera en 3 grupos: Grupo uno: aquellas que pasan rápidamente de la sangre hacia la linfa y al fluído de la rete testis, o sea que llegan a la luz del túbulo y de aquí pasan a la rete-testis, donde pueden ser colectada. En este grupo están el agua tritiada, la urea, el etanol, el bicarbonato. El segundo grupo estaría formado por las sustancias que pasan rápidamente de la sangre a la linfa y lentamente al fluído testicular, existiendo diferencias de concentración entre sangre-linfa, y fluído de la rete-testis. En este grupo se encuentran: la creatinina, la galactosa y los iones de Na, K, Rb, Cl, y I. El tercer grupo comprendería aquellas sustancias que pasan rápidamente a la linfa, pero que no aparecen en el fluído de la rete-testis. En este grupo se encuentran: la inulina, Cr51-etilendiaminotetracético (Cr51-EDTA), el ácido paraaminohipúrico (PAH), el ácido glutámico y la albúmina.

## COMENTARIOS

Basados en el estudio anatómico y considerando la función que cada una de las partes puede desarrollar como barrera, en términos generales se puede decir:

a) Los capilares, recubiertos completamente de un endotelio, son de por sí parte inicial de la barrera pues son capaces de detener determinadas sustancias, tales como algunos colorantes, pero no son una barrera total, porque permiten el paso de muchas sustancias hacia el espacio intersticial.

b) Los macrófagos y las células de Leydig, no juegan prácticamente ningún papel en la barrera. Estas células son capaces de fagocitar y detener cierta cantidad de sustancias, pero cuando hay una invasión generalizada, se van a saturar rápidamente perdiendo su capacidad de fagocitar, lo cual las elimina en su función de barrera.

c) Los capilares linfáticos que se interponen entre los capilares hemáticos y el túbulo seminífero, pueden en un momento dado, realizar una función importantes en la eliminación de sustancias, disminuyendo la concentración y

por consiguiente la oferta al túbulo, pero sus paredes en sí, no parecen tener un papel importante como barrera. Su función es de vía de eliminación y tal vez de limpieza de residuos, puesto que se ha visto que la linfa testicular es rica en macrófagos.

d) La pred tubular o membrana limitante, formada a su vez por tres capas, juega un papel primordial y se podría considerar como la segunda etapa de la barrera.

Se ha analizado cómo las diferentes sustancias llegan hasta ella y van en algunos casos a ser tomadas y acumuladas en su interior, mientras en otros casos no pueden penetrar en la pared. Cuando penetran, como en el caso de la peroxidasa, se ha visto que lo hacen solo en determinadas partes de ella, habiendo sitios que no van a permitir el acceso de la enzima a su interior. Hay túbulos que captan la peroxidasa, mientras su vecino no lo hace, y aún dentro de un mismo túbulo, hay zonas que toman la peroxidasa y otras que no lo hacen<sup>7</sup>.

Analizando las tres capas que forman la pared tubular, algunos autores<sup>6,10,13</sup> creen que la barrera, existiría a nivel de las células mioides o interlamelares y más especialmente a nivel de las uniones que presentan en sus extremos. Estas uniones en determinados momentos y por causas que ignoramos, se abrirían permitiendo el paso de las sustancias hacia la capa lamelar interna y de aquí al interior del túbulo.

También se desconoce cuál es la relación que guardan las células mioides con la capa lamelar interna y en especial con la externa, pues en muchos casos, como en el de la peroxidasa, la lamelar externa no toma el trazador. En este caso puede decirse que la barrera estaría en esta lámina. Se espera, en posteriores investigaciones, aclarar la función de estas capas que forman la pared tubular y los factores que determinan su permeabilidad.

e) Las uniones especializadas de las células de Sertoli, son consideradas por los mismos autores<sup>6,10,13</sup> como el último obstáculo de la barrera para impedir el paso de aquellas sustancias, que han logrado penetrar al interior del túbulo y que llegan al espacio intercelular entre la Sertoli y las células de la línea germinal. A este respecto considero que pueden tener razón, pero se debe recordar que la mayoría de las investigaciones, presentan a la célula de Sertoli, como una célula que transporta activamente la sustancia que le ofrece la pared tubular y el espacio intercelular que la rodea. Por esta razón, esta barrera existiría por algunos minutos y luego la sustancia sería transportada a la luz del túbulo por la Sertoli.

En conclusión se puede decir que actualmente se habla de la existencia de una barrera hemato-testicular que estaría ubicada preferencialmente en la pared tubular con sus diferentes componentes anatómicos. Por otro lado, las uniones especializadas de las células de Sertoli, juegan un papel bastante grande en la detención de sustancias en el compartimento basal del túbulo seminífero, e impiden que pasen libremente por el espacio intercelular hacia la luz del túbulo seminífero.

## UTILIDAD DE LA BARRERA HEMATO TESTICULAR

Kormano calificó a la barrera hemato-testicular como la "llave de la anticoncepción", basado en la función que tiene esta estructura. En la actualidad se sabe que la hormona FSH (folículo estimulante), es solamente absorbida en determinados sitios del túbulo seminífero, o sea que el túbulo no permite el paso de la hormona en toda su extensión a pesar de ser necesaria para la espermatogénesis<sup>17</sup>. Si se llega a conocer y controlar los factores que gobiernan la permeabilidad del túbulo, se podría obtener una activación total de la barrera para la hormona FSH, impidiendo su entrada al túbulo y deteniendo temporalmente la espermatogénesis sin afectar las funciones sexuales.

En esta forma se tendría hombres con una función sexual normal y un eyaculado con células incapaces de fecundar. Las células intersticiales o de Leydig, donde se sintetizan los andrógenos, no se afectarían al activar la barrera pues se encuentran por fuera del túbulo.

Al suspender la activación temporal de la barrera, la espermatogénesis se restauraría después de algún tiempo (tres a cuatro meses). Como se ve, con este planteamiento, las palabras de Kormano, serán una realidad en pocos años y la barrera hemato-testicular dará mucho para hablar y escribir sobre sus ventajas como anticonceptivo por excelencia.

## SUMMARY

It is presented a morpho-physiological review of the constitutitional elements of the blood-testis barrier.

The first phase of the barrier is around the capillaries; the second phase is on the limiting membrane or tubular wall and the third phase is in the specialized junctions between sertoli cells. In this levels some substances may be blocking before they reach the germinal cells.

The blood-testis barrier will be important in the next future, because it is possible to active it completely and stop the spermatogenesis in orden to obtain individuals with out any capacity to fertilized but they can have a normal sexual activity.

## REFERENCIAS

1. Von Ebner (1871). Citado por Regaud, C.; A Etudes Sur la structure des tubes seminiferes et Sur la spermatogense chez les mamiferes. *Arch Anat Micr Morph Exp* 4: 101-156, 231-380, 1901.
2. Regaud, C.; A Etudes Sur la structure des tubes seminiferes et Sur la spermatogense chez les mammiferes. *Arch Anat Micr Morph Exp* 4: 101-156, 231-380, 1901.
3. Clermont, Y.: Contractile elements in the limiting membrane of seminiferous tubules of the rat. *Exp Cell Res* 15: 438-440, 1958.
4. Kormano, M.: Penetration of intravenous trypan blue into the rat testis and epididymis. *Acta Histochem* 30: 133-136, 1968.
5. Setchell, B.P.: The blood testicular fluid barrier in sheep. *J Physiol (London)* 189: 63-65, 1967.
6. Fawcett, D.W., Leak, L.V. y Heidger, P.M.: Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J Reprod Fert Supp* 10: 105-122, 1970.
7. Aragón, J. A. y Lustig, L.: Uptake of horseradish peroxidase by the testis and epididymis of mice. II Electron microscopic study of the testis. *J Reprod Fert* 33: 189-195, 1973.
8. Pappenheimer, J.R., Renkim E. M. y Borrero, L. M.: Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. *Amer J Physiol* 167: 13-46, 1951.
9. Burgos, M. H., Vitale-Calpe, R., y Aoki, A.: Fine structure el the testis and its functional significance. The testis 1: 551-649. Academic Press, New York, London (1970).
10. Dym, M., and Fawcett, D.W.: The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biol Reprod* 3: 308-326, 1970.
11. Brokelmann, J.: Fine structure of germ cells and Sertoli cells during the cycle of the seminiferous epithelium in the rat. *Z Zellforsch* 59: 820-850, 1963.
12. Nicander, L.: Some structural features of mammalian Sertoli cells. *J Ultrastruct Res* 8: 190-191, 1963.
13. Flickinger, D.W., y Fawcett, D.W.: The junctional specialization of Sertoli cells in the seminiferous epithelium. *Anat Rec* 158: 207-222, 1967.
14. Nicander, L.: An electron microscopical study of cells contact in the seminiferous tubules of some mammals. *Z Zellforsch* 83: 375-397, 1967.
15. Setchell, B. P., Voglmayr J. K., y Waites, G. M. H.: A blood testis barrier restricting passage from blood into rete testis fluid but not into lymph. *J Physiol (London)* 200: 73-85, 1969.
16. Setchell, B.P.: Testicular blood supply, lymphatic drainage and secretion of fluid. The testis 1: 101-200 Academic Press. New York and London 1970.
17. Castro, A. E., Alonso, A. y Mancini, R. E.: Localization of follicle - stimulating and luteinizing hormones in the rat Testis using immunohistological tests. *J Endocr* 52: 129-136, 1972.