PROFBIO - 2025

Células Germinativas Primordiais

Extraído de Schoenwolf, GC; Bleyl, GT; Brauer, PR; Francis-West, PH. Larsen Embriologia Humana, 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 39-4260.

As células que originam os gametas são chamadas de células germinativas primordiais (CGP). Essas células darão origem a toda a linhagem de células germinativas dos indivíduos, ou seja, todas as células com potencial de divisão meiótica.

No desenvolvimento humano, por volta da 4ª semana, poucas centenas de CGP estão presentes na parede da vesícula vitelínica (região extraembrionária) e iniciam a sua migração para a região intraembrionária, onde está presente o mesoderma que dará origem à futura gônada bipotencial, até a 6ª semana de desenvolvimento. Durante a migração, as CGP se dividem por mitose e cerca de 7 milhões de células germinativas estão presentes na gônada bipotencial.

Esse conhecimento está baseado em estudos de embriologia e de biologia do desenvolvimento realizados com modelos animais de mamíferos **(Figura 1).**

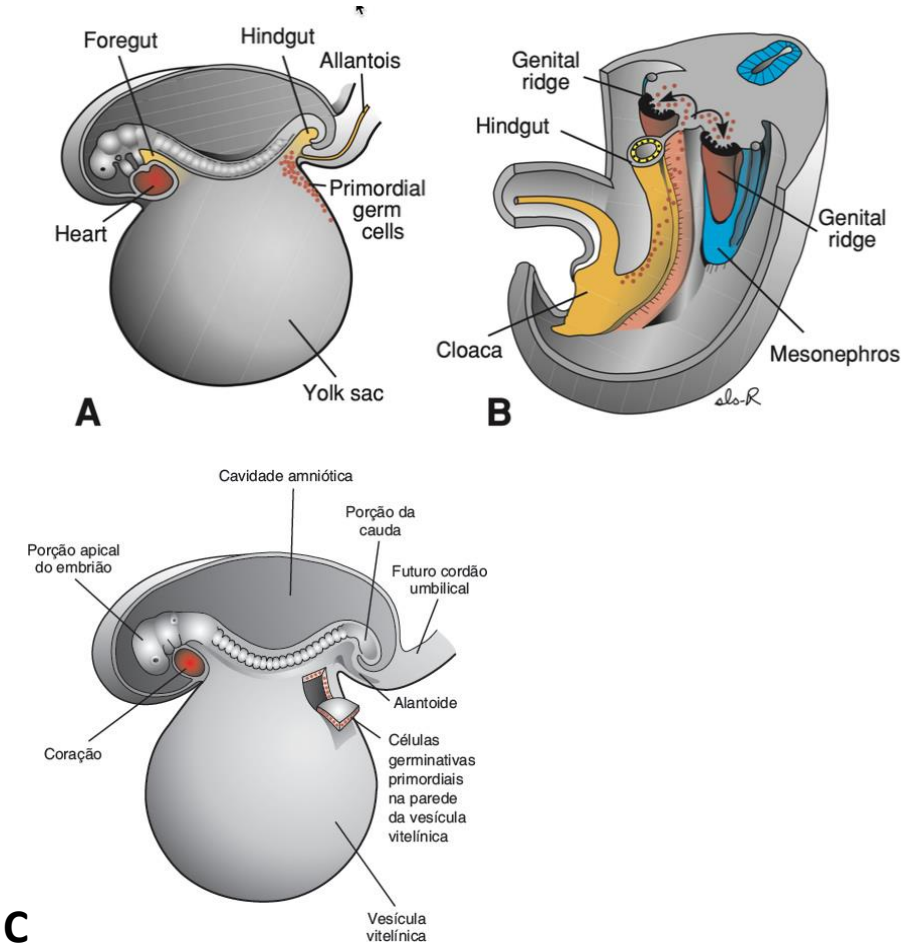

Figura 1: Migração das células germinativas primordiais (CGP) da região extraembrionária para a intraembrionária. Em **(A, C)** presença das CGP no saco vitelino (região extraembrionária) e em **(B)** migração das CGP para o mesoderma que forma a crista/saliência genital. **Fonte**: Sadler, 2003.

As CGP possuem citoplasma pálido e forma arredondada, o que permite sua fácil identificação. Além disso, as CGP apresentam pseudópodos que possibilitam sua migração para a região intraembrionária e podem ser identificadas também com diversos marcadores moleculares especificos **(Figura 2).**

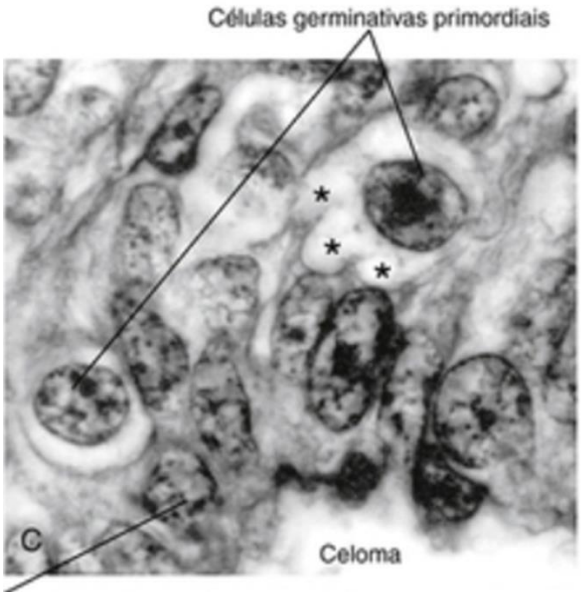

Figura 2: Presença das células germinativas primordiais (CGP) no mesoderma da crista/saliência genital, para a fomação da gônada bipotencial. *indica pseudópodos, essencial para a migração das CGP. **Fonte**: Schoenwolf et al., 2016.

Quando as CGP chegam à região que formará a gônada, elas estimulam a proliferação e a diferenciação das células do mesoderma, para formar as células de suporte das gônadas (células da linhagem somática – com potencial mitótico). As células somáticas são essenciais para o desenvolvimento das células germinativas (espermatogônias ou ovogônias) nas gônadas diferenciadas. Caso as CGP não sejam envoltas pelas células de suporte, elas degeneram. Nos indivíduos do sexo feminino, as células somáticas de suporte diferenciam-se nas células foliculares ovarianas. Nos indivíduos do sexo masculino, as células somáticas de suporte diferenciam-se nas células de Sertoli e de Leydig **(Figura 3).** As células somáticas diferenciam-se ainda nas células dos tecidos conjuntivo e vascular que formam as gônadas.

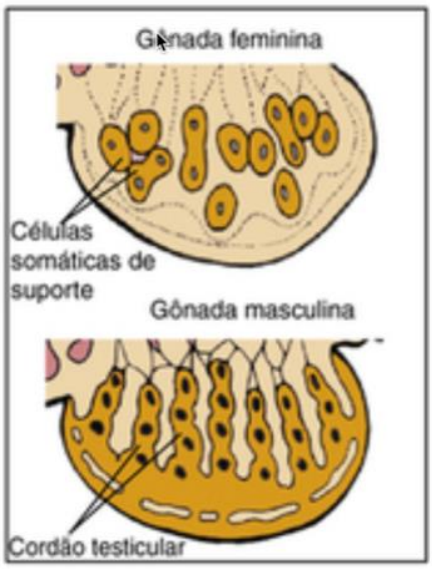

Figura 3: Ilustração das gônadas feminina e masculina (entre a 6a e a 12a semana de desenvolvimento). As células somáticas de suporte diferenciam-se e revestem CGP. **Fonte**: Schoenwolf et al., 2016.

Aspectos clínicos das CGP

Nem todas as CGP que migram do saco vitelino atingem o local onde se formará a gônada, algumas podem permanecer em sítios extragonadais, podendo ocasionar um tipo de tumor denominado de **teratoma.**

Os teratomas, são tumores compostos por tecidos derivados das três camadas germinativas/folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma, endoderma) e pelas CGP, em regiões extragonadais ou mesmo gonadais. O teratoma sacrococcígeo **(Figura 4)**, é o tipo de tumor mais comuns em recém-nascidos, ocorrem em 1 de cada 20.000 a 70.000 nascimentos.

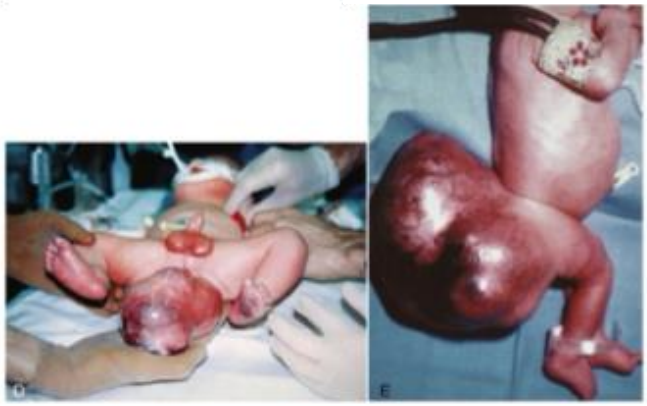

Figura 4: Crianças com grandes teratomas sacrococcígeos. **Fonte**: Schoenwolf et al., 2016.

Pesquisas com as CGP e o avanço do conhecimento

O desenvolvimento das células da linhagem germinativa envolve a ativação sequencial de genes que controlam a indução inicial, a proliferação, a sobrevivência e a diferenciação das CGP. Modelos animais têm sido muito úteis para entender esses eventos e têm sido usados para mostrar que as funções de muitos genes que controlam o desenvolvimento da CGP são conservados em diversos organismos. Contudo, mecanismos que promovem os eventos iniciais da formação da CGP em mamíferos parecem ser diferentes daqueles dos organismos mais simples.

Origem das Células Germinativas

Embora o sexo do indivíduo seja determinado geneticamente, o desenvolvimento sexo-específico das células germinativas, como espermatozóides ou ovócitos depende de sinais indutores fornecidos pelo ambiente gonadal. Durante a embriogênese, as células germinativas em um ovário **entram em meiose** estando, portanto, comprometidas com a ovogênese. Em contraste, as células germinativas em um ambiente testicular **não entram em meiose** até a puberdade.

Como se dá o controle da decisão de quando entrar em meiose? Estudos recentes indicam que a substância chave, responsável por este processo é a molécula sinalizadora *ácido retinóico* (AR). Os tecidos embrionários situados nas imediações das gônadas são a fonte do AR no sistema urogenital em desenvolvimento. A presença do AR induz a condensação dos cromossomos e a entrada em meiose das células germinativas indiferenciadas. Altos níveis de AR são observados em ovários fetais, mas não em testículos fetais, pois nestes, sua ação é bloqueada pela expressão do gene Cyp26b1 pelas células de Sertoli. O gene Cyp26b1 codifica para a enzima citocromo P450, a qual degrada o AR. Assim, em um ambiente gonadal masculino, o gene Cyp26b1 funciona como um fator inibidor meiótico, que impede o início da espermatogênese durante a vida fetal e até a puberdade.