

Biología de la capacitación espermática: un proceso *in vivo*

Sperm capacitation biology: an *in vivo* process

Jorge Alberto Salazar-Cartín ⁽¹⁾

⁽¹⁾Sección de Inmunología Molecular, Laboratorio Clínico, Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva, CCSS

Artículo recibido el 08/12/2018

Aceptado para su publicación el 21/12/2018

Correspondencia: bladius7@yahoo.com

Resumen

La capacitación espermática es un proceso biológico que ocurre de forma natural entre el epidídimo del varón hasta el óvulo de la mujer. A lo largo de este recorrido los espermatozoides son objeto de grandes modificaciones. Estas modificaciones son necesarias para que el espermatozoide adquiera la capacidad de desencadenar una reacción acrosomal y proseguir con la fecundación del óvulo. En la presente revisión se acompaña a los espermatozoides en este recorrido y se revisan los distintos aportes que realizan los órganos sexuales tanto masculinos como femeninos sobre ellos, así como la interacción entre los fluidos de la pareja que se complementan en este íntimo proceso.

Palabras Clave: Biología capacitación espermática, reacción acrosomal, fecundación *in vitro*, fertilidad, transporte espermático, semen

Abstract

Sperm capacitation is a biological process that occurs naturally in the journey from the male epididymis until it reaches a woman's egg. Throughout this journey the sperm suffers abundant modifications which are necessary in order to acquire the ability to trigger an acrosome reaction and to continue with the ovule's fertilization. In the present work, we deeply reviewed the sperm's capacitation journey, the different contributions made by the male or female sexual organs, and any cooperative activity of each partner's fluids that might complement each other in this intimate process.

Keywords: Biology sperm capacitation, acrosomal reaction, in vitro fertilization, fertility, sperm transport, semen

Introducción

Austin (1951 y 1952) ⁽¹⁾ y Chang (1951) ⁽²⁾ describieron, independientemente, cambios en los espermatozoides de mamíferos no humanos que eran requisito para la fecundación de ovocitos *in vivo*. Estos cambios fueron descritos como la adquisición de una “capacidad fertilizante”. Este proceso adquirido fue denominado por Austin en 1952 como “capacitación” ⁽³⁾, y ocurre únicamente después que el espermatozoide ha pasado un período de tiempo en el tracto reproductivo femenino; a esto último se le conoce como “residencia espermática”, un término introducido por Austin y Bishop en 1958 ⁽¹⁾. Recientemente, varios modelos en animales han sugerido que la definición extendida de Austin debería incluir también a la reacción acrosomal, ya que se ha evidenciado que esta comienza desde que el espermatozoide hace contacto con el complejo cúmulo-ovocitario, condición de importancia crítica para la penetración del espermatozoide a través del complejo y no como se creía anteriormente al contacto con la zona pelúcida del ovocito ⁽⁴⁾.

La capacitación espermática se caracteriza por ser un complejo de cambios estructurales y funcionales que ocurren en el espermatozoide cuando:

- (A) Se han removido factores estabilizantes adquiridos por el espermatozoide al residir en el plasma seminal.
- (B) Inicia el tránsito del espermatozoide a lo largo del tracto reproductivo femenino.
- (C) El espermatozoide responde a los ligandos de la zona pelúcida y desencadena una reacción acrosomal (o finiquita el desencadenamiento de una reacción acrosomal previamente iniciada en el paso por el complejo cúmulo-ovocito).

El eyaculado humano normal contiene desde decenas a cientos de millones de espermatozoides móviles. Claramente este increíble cómputo celular excede por mucho el número de espermatozoides necesario para la fecundación (que sería un espermatozoide y un ovocito). Sin embargo, a pesar de este número exorbitante de células móviles, no todas éstas, de hecho muy pocas, logran realizar el viaje hasta el final. La mayoría de los espermatozoides no logran atravesar el moco cervical. De aquellos que logren penetrar, el paso a través del útero será sólo posible para aquellas decenas de miles de espermatozoides con movilidad progresiva vigorosa, morfología normal y membrana plasmática con funcionamiento apropiado en respuesta a las condiciones del microambiente. Así el útero participa en el proceso de exclusión de los espermatozoides. Durante este paso la movilidad de muchos espermatozoides disminuye o falla; otros espermatozoides entran en una reacción acrosomal prematura y degenerativa que los vuelve inviables; otros espermatozoides sucumben ante el efecto deletéreo de los radicales libres de oxígeno. Así, a lo mucho, algunos cientos de espermatozoides logran acceder al oviducto. Se sabe que los espermatozoides se adhieren al epitelio del oviducto, y se cree que su liberación es mediada por un proceso molecular. De hecho, algunos espermatozoides no serán capaces de soltarse. Así el complejo cúmulo-ovocito se encontrará con no más de cien espermatozoides, lo cual es posible que sea una sobre estimación. El complejo cúmulo-ovocito sirve como el último obstáculo del viaje de los espermatozoides, y tal vez entre 10 y 20 sean los únicos capaces de superarlo y alcanzar la zona pelúcida. Esta carrera, desde su inicio hasta su final, será gobernada por interacciones ligando-receptor efectivas y la activación funcional de señales transduccionales con vías en cascada. Para poder comprender en que consiste la capacitación espermática, hay que definirla como un proceso que comprende una serie de cambios

previos a la fecundación interna, y requiere de la comunicación entre el espermatozoide y los ambientes que recorre en su tránsito hacia el sitio de la fertilización ⁽⁵⁾. Es importante señalar que capacitación y reacción acrosomal son procesos separados y distintos. Más notablemente, la capacitación espermática es un fenómeno reversible, mientras que la reacción acrosomal no lo es. Cualquier descripción de la reacción acrosomal se relaciona con la capacitación espermática únicamente en el hecho que una reacción acrosomal, que puede ser inducida, es el marcador menos disputado de que la capacitación espermática ha sido completada.

1) EL AMBIENTE TESTICULAR MASCULINO

Los espermatozoides en la cola del epidídimo y en el conducto deferente sufren cambios en los dominios de los esteroides de membrana, en la cabeza y en la cola, con una distribución heterogénea a lo largo de toda la membrana ⁽⁶⁾. Estos dominios llamados complejos de esteroles-caveolinas sirven como andamio en la membrana para anclar proteínas que inducirán diferentes rutas de señalización. En la cabeza hay dos subdominios de membrana plasmática: la acrosomal y la subacrosomal. La primera cubre la región del mismo nombre y se caracteriza por presentar islas de colesterol y esfingolípidos anclados a caveolinas. La región subacrosomal es rica en fosfolípidos. Las islas juegan un papel importante en la compartimentalización de las vías de señalización en regiones específicas del espermatozoide ⁽⁶⁾. Durante la capacitación espermática hay una salida de colesterol de la membrana, así como el ingreso de calcio y bicarbonato ⁽⁷⁾.

2) EL PLASMA SEMINAL

El plasma seminal tiene un efecto directo, inmediato y futuro sobre la capacidad funcional de los espermatozoides. Muchos de los factores descritos o caracterizados del plasma seminal han mostrado tener una influencia principalmente asociativa más que causal sobre la capacitación espermática. Es más, muchos de estos factores han sido evaluados en busca de su influencia sobre la reacción acrosomal ⁽⁸⁾ o el reconocimiento entre espermatozoide-ovocito. El único factor que ha sido identificado claramente que tiene una influencia reguladora sobre la capacitación espermática es el colesterol ⁽⁹⁾.

Los testículos y el epidídimo aportan un 5% del volumen del eyaculado que contiene a los espermatozoides. El resto es aportado por las glándulas anexas al aparato reproductor masculino (vesículas seminales, próstata y glándulas de Cowper). El plasma seminal es importante para el transporte y la fisiología del espermatozoide, sin embargo, los espermatozoides extraídos del epidídimo y el conducto deferente pueden ser funcionales en técnicas de reproducción asistida ⁽⁶⁾.

3) EL COLESTEROL DEL PLASMA SEMINAL

El colesterol es abundante en el plasma seminal ⁽⁹⁾. En el año 1993, se describió que 10% (v/v) y 5% (v/v) de plasma seminal (PS/Medio de Tyrode) era efectivo al impedir que el espermatozoide adquiriera receptividad acrosomal a los agonistas promotores de fusión ⁽³⁾. Cuando los espermatozoides eran incubados con 1% (v/v) plasma seminal, lavados y resuspendidos en Medio de Tyrode solo, adquirirían receptividad a los agonistas en aproximadamente 24 horas, tiempo semejante al que le toma a los espermatozoides incubados en Medio de Tyrode sin plasma seminal. Lo que demuestra que uno o varios factores en el plasma seminal mantienen a los espermatozoides en un estado de preparación para la capacitación espermática ⁽⁹⁾.

La señalización de esta interesante interacción natural entre plasma seminal y espermatozoides llevó a los investigadores a realizar pruebas para evaluar la reversibilidad de la capacitación espermática ⁽⁹⁾. Se añadió 7% (v/v) de plasma seminal a espermatozoides que tenían 6 horas de incubación en Medio de Tyrode. Sorprendentemente, los espermatozoides entraron en reacción acrosomal en alto porcentaje al ser tratados simultáneamente con progesterona. Si se añaden por separado y secuencialmente en un lapso de tan solo 5 minutos, el efecto estimulador era significativamente abatido. Cuando la progesterona era añadida después de que los espermatozoides habían sido incubados en medio de Tyrode, seguido por una incubación tras añadir plasma seminal por 2 horas, una respuesta estimulante mínima era detectada y se aproximaba a los valores control; así se demuestra que la capacitación espermática puede ser revertida por el plasma seminal ⁽³⁾.

Factores quelantes de calcio, mecanismos de regulación de la homeostasis y de toma de colesterol de la membrana de los espermatozoides podrían explicar este fenómeno. Actualmente, se considera al colesterol del plasma seminal como el inhibidor de capacitación espermática predominante ⁽⁹⁾. Sin embargo, a la vez funciona como un promotor de la iniciación de la capacitación espermática ⁽⁹⁾, de tal forma que se observa un efecto homeopático donde altas concentraciones de colesterol inhiben y revierten la capacitación espermática y bajas concentraciones de colesterol la promueven. Durante la capacitación espermática se da la liberación de colesterol de la membrana ⁽¹⁰⁾. La salida de colesterol también induce la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje y los canales de ion bicarbonato ⁽⁷⁾. La disminución de la razón colesterol/fosfolípidos es necesario para que ocurra la fusión de las membranas en la reacción acrosomal ⁽¹¹⁾.

4) PROSTASOMAS

Los prostasomas son vesículas ricas en colesterol que almacenan calcio y son secretadas por la próstata; estas se encuentran en el plasma seminal. Se ha demostrado que los prostasomas entregan calcio al citoplasma del espermatozoide mediante fusión con la membrana plasmática ⁽¹²⁾. Se sabe que la progesterona promueve el flujo de calcio, y si el espermatozoide está capacitado, la reacción acrosomal. La receptividad de los espermatozoides a la progesterona es potenciada si los prostasomas primero se han fusionado con el espermatozoide ^(12,13).

Para que se logre la fusión de los prostasomas con el espermatozoide es necesario un pH de 5.0-6.0; lo cual es muy similar a la condición del pH de la vagina en el momento del período periovulatorio que es un pH de 4.5-6.0 ⁽¹²⁾. Así al depositarse el eyaculado en el ambiente ácido de la vagina, los prostasomas se unirán al espermatozoide, incorporando calcio al citoplasma.

Una interesante observación realizada a los experimentos de Cross, es que las extracciones y métodos químicos a las que fueron sometidas las muestras de semen podrían haber lisado los prostasomas produciéndose el aparente efecto homeostático del colesterol que él registra en sus publicaciones ⁽³⁾.

5) DISTRIBUCIÓN Y PÉRDIDA DE LOS IONES DE ZINC

Recientemente, Kerns y colaboradores realizaron un interesante hallazgo: la concentración de los iones de zinc cambia en los espermatozoides frescos y capacitados, y en estos es diferente si la capacitación ha sido exitosa o fallida ⁽¹⁴⁾. De acuerdo con este estudio los iones de zinc se distribuyen a lo largo de todo el espermatozoide en el eyaculado fresco, se concentran en la cabeza y la pieza media en el espermatozoide capacitado, solo en la pieza media en los espermatozoides con fallo de capacitación y se

pierde en los espermatozoides muertos ⁽¹⁴⁾.

6) PÉPTIDO PROMOTOR DE LA FERTILIZACIÓN

Un tripéptido semejante a la hormona liberadora de la tirotrópina, llamado péptido promotor de la fertilización, se encuentra presente en el plasma seminal ⁽³⁾. El péptido promotor de la fertilización estimula la capacitación espermática tras una hora de incubación, carece de efecto dosis dependiente, y el porcentaje de células capacitadas en muestras de semen tratadas con péptido promotor de la fertilización versus controles es indistinguible después de 22 horas ⁽³⁾. El mecanismo de acción del péptido promotor de la fertilización en el plasma seminal aún no ha sido esclarecido. Sin embargo, experimentos con espermatozoides de ratón han demostrado que el péptido promotor de la fertilización actúa a través de receptores acoplados a proteínas G para estimular la adenilato ciclasa unida a la membrana y así incrementar el AMPc en los espermatozoides no capacitados y disminuir el AMPc en los espermatozoides capacitados ⁽¹⁵⁾. Tardif y colaboradores tuvieron éxito incrementando la movilidad de la muestra capacitada al utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa ⁽¹⁶⁾.

7) MOCO CERVICAL

En los primates, la capacitación espermática es iniciada en el cérvix con la eliminación de proteínas de superficie del espermatozoide conforme estos pasan a través del moco cervical ⁽¹⁷⁾. El plasma seminal nativo contribuye positivamente a la habilidad de los espermatozoides para migrar del eyaculado al moco cervical ⁽¹⁸⁾. Los espermatozoides comienzan a migrar fuera del plasma seminal y dentro del moco cervical casi de manera inmediata, aproximadamente un minuto y medio después de la deposición del eyaculado en la vagina ⁽³⁾. La evaluación de los espermatozoides después de migrar al moco cervical claramente muestra que el espermatozoide sufre modificaciones sustanciales que promueven su posterior habilidad para penetrar los oocitos de hámster, y de ser receptivos a los agonistas de la reacción acrosomal ⁽³⁾.

Se han evaluado características funcionales de espermatozoides aislados de moco cervical periovulatorio a distintos intervalos de tiempo después de la inseminación artificial con espermatozoides de donante (donde un capuchón cervical se utiliza para introducir el eyaculado al orificio externo), y después de una incubación en medio de Biggers-Whitten-Whittingham suplementado con 35 mg/ml de albumina humana sérica. La unión de espermatozoides a la zona pelúcida humana aislada era evidente (100%) a la hora, y se mantenía bastante similar (96%) a las 80 horas. Alrededor del 30% de los espermatozoides lograron penetrar la zona pelúcida y entrar al espacio perivitelino, pero bastante disminuido con respecto a aquellos que se habían adherido a la zona pelúcida. Esta gran diferencia sugiere que los espermatozoides que logran alcanzar un mayor estado de capacitación espermática son aquellos que logran penetrar con éxito la zona pelúcida, y aquellos que no alcanzan este estado permanecen confinados a la superficie externa de la zona pelúcida ⁽³⁾.

Varios investigadores han demostrado un efecto de cebado aparente del moco cervical en la capacitación espermática. Al comparar espermatozoides de donante aislado del moco cervical (48 a 56 horas posinseminación artificial utilizando capuchón cervical) con una fracción de la muestra de semen del mismo donador aislado del plasma seminal, al examinar la habilidad para penetrar zona pelúcida humana y oocitos de hámster. Los espermatozoides aislados del moco cervical muestran un mayor porcentaje de penetración. Este porcentaje se incrementa aún más en presencia de albúmina humana sérica ⁽³⁾.

8) ULTRAESTRUCTURA DEL MOCO CERVICAL

El moco cervical periovulatorio posee una fina estructura con elementos ultraestructurales pequeños, fibrosos y con forma de cintas ⁽¹⁸⁾. Además, el moco cervical posee una alta visco-elasticidad y se puede apreciar una compacta microestructura al margen, que ofrece una gran resistencia a la penetración por parte de los espermatozoides. Cuando los espermatozoides son añadidos al moco cervical su movilidad es altamente restringida de forma bidimensional con el batido del flagelo confinado de manera distal. A la luz de estas observaciones se puede prever cómo el espermatozoide se desliza y aprieta en medio de un complejo de hebras fibrosas y elásticas utilizando la amplitud de un pequeño movimiento flagelar para facilitar el paso hacia adelante ⁽³⁾.

Se propone que un contacto íntimo entre el espermatozoide y los elementos ultraestructurales del moco cervical tiene un papel importante en la remoción de moléculas adsorbidas a la membrana del espermatozoide, adquiridas durante el tránsito y el almacenamiento en el epidídimo y su permanencia en el plasma seminal ⁽¹⁹⁾. Así, a través de su paso por el moco cervical, la membrana plasmática del espermatozoide sufre un remodelamiento al removerse colesterol y glicerofofolípidos. De hecho, el contenido de colesterol de la membrana plasmática decae en un 50%. En una capacitación espermática *in vitro* el uso de albúmina humana sérica nos ayuda a mimetizar este efecto funcionando como un receptor de colesterol ⁽³⁾.

Otra molécula que decae enormemente en los espermatozoides al pasar por el moco cervical es el alfa-tocoferol, que es un efectivo protector de los espermatozoides contra la lipoxidación por los radicales libres de oxígeno. Así que la ultraestructura del moco cervical podría también contribuir en el incremento de susceptibilidad de los espermatozoides a los radicales libres de oxígeno durante su paso por el útero ⁽¹⁹⁾. Estos radicales libres de oxígeno son principalmente producidos por los leucocitos, pero también por los mismos espermatozoides, y se ha podido constatar que su efecto sobre los espermatozoides es una espada de doble filo ⁽²⁰⁾. Por un lado los radicales libres de oxígeno son extremadamente dañinos, pero por otra parte ejercen un efecto positivo en la capacitación espermática también. Se ha visto que espermatozoides inmaduros o con anormalidades espermáticas han mostrado ser más susceptibles al efecto negativo de los radicales libres de oxígeno, que además son productores en mayor medida de radicales libres de oxígeno, por lo tanto, se establece una selección mediada por los radicales libres de oxígeno en la capacitación espermática ⁽²⁰⁾.

9) EL AMBIENTE UTERINO

Existen estudios que han investigado la influencia *in vitro* de diferentes tipos celulares y hormonas, propios del ambiente uterino, que establecen un marco pertinente para la capacitación espermática *in vivo*. La movilidad peristáltica inherente del útero facilita el transporte de los espermatozoides hasta la trompa de Falopio. Estos movimientos peristálticos inician en la región cervical del útero, y se propaga hacia la región fundal con una frecuencia e intensidad que se incrementan a lo largo del ciclo menstrual al acercarse la ovulación ⁽²¹⁾. Los oviductos participan también en el transporte del espermatozoide, sin embargo, únicamente durante la fase folicular del ciclo, y con un transporte dirigido hacia la trompa de Falopio donde se ubica el ovario que contiene al folículo dominante ⁽²¹⁾. Se han encontrado espermatozoides en los oviductos a los 10 minutos de un coito o una IA ⁽³⁾. Dicho movimiento se ve fuertemente influenciado por la oxitocina ⁽²¹⁾. Así que el paso de los espermatozoides a través del útero parece ser un proceso rápido, favorecido por movimientos peristálticos.

Resulta particularmente interesante que a lo largo del trayecto por el útero, el decaimiento de la concentración de colesterol en la membrana plasmática del espermatozoide continúa, con lo que podemos inferir que la capacitación espermática continúa y que el útero tiene un efecto capacitante sobre los espermatozoides ⁽²²⁾. La pérdida de colesterol de la membrana plasmática hace que la misma se vuelva más fluida, condición necesaria para la fusión de membranas y una correcta reacción acrosomal, para así completar la capacitación espermática. Sin embargo, al incrementar la fluidez de la membrana plasmática por métodos artificiales no consigue aumentar el estado capacitado de los espermatozoides ⁽²³⁾. Por lo que se infiere que el reordenamiento y la formación de nuevos microdominios lipídicos tienen una implicación mucho más directa sobre la capacitación espermática que la mera disminución de la concentración de colesterol.

La esterol sulfatasa es una enzima presente en todo el tracto reproductivo femenino, sin embargo, la actividad en el endometrio es 10 veces superior que por ejemplo en los oviductos. Los esteroides de membrana de los espermatozoides sirven como un buen sustrato para la esterol sulfatasa, a la cual se exponen particularmente al darse el paso por el útero ⁽³⁾.

En el útero los espermatozoides sufren una notable modificación de su membrana plasmática, no solo por la pérdida de colesterol y la acción enzimática de la esterol sulfatasa, sino también por la unión de las proteínas ligadoras de ácido siálico, que son secretados dentro del fluido producido por las células endometriales humanas ⁽²⁴⁾. Tanto la síntesis como la excreción de las proteínas ligadoras de ácido siálico son reguladas por el estradiol ⁽²⁵⁾. Las proteínas ligadoras de ácido siálico se unen a la cabeza de espermatozoides capacitados, participan en la fijación de calcio y favorecen su entrada en el compartimento citoplasmático de los espermatozoides ⁽²⁴⁾. El incremento de la concentración intracitoplasmática de calcio es un requisito importante tanto para la capacitación espermática como para la reacción acrosomal. Los espermatozoides precapitados o desializados fallan a la hora de unirse con las proteínas ligadoras de ácido siálico.

Las proteínas ligadoras de ácido siálico también estimulan la pérdida de sialoglicoconjugados de la membrana plasmática de los espermatozoides. Los sialoglicoconjugados confieren carga negativa a la superficie de la membrana plasmática, y el decaimiento en la carga negativa de la membrana plasmática se ha asociado con la capacitación espermática ⁽³⁾.

10) EL AMBIENTE OVIDUCTUAL

La importancia del ambiente oviductual en la reproducción humana no debería ser pasada por alto. El oviducto sirve de pasaje de los gametos y del embrión, así como es el sitio donde ocurre el desarrollo embrionario temprano ⁽²⁶⁾. También un número mayor de espermatozoides se encuentran en el oviducto isolateral al ovario que contiene al folículo ovulatorio en comparación con el oviducto contralateral. Sin embargo, esto parece ser cierto únicamente para la región ampular, ya que en la región ístmica no se notó diferencia ⁽²¹⁾.

También se ha propuesto, al oviducto, como un reservorio potencial de espermatozoides, ya que estos se adhieren a monocapas de células oviductuales *in vitro* ⁽²⁷⁾. También las células oviductuales producen proteínas reversoras de la capacitación espermática y estabilizadoras del acrosoma ⁽²⁸⁾, por lo que los espermatozoides se pueden mantener ahí por mucho tiempo sin entrar en reacción acrosomal espontánea. Estudios de cocultivo de células oviductuales y espermatozoides han demostrado que la movilidad

espermática es influenciada de manera positiva ⁽²⁸⁾.

El fluido oviductual es rico en albúmina humana y colesterol de lipoproteínas de alta densidad capaces de retirar colesterol de la membrana plasmática del espermatozoide e inducir la ruptura de la unión de las caveolinas con las proteínas de fusión. La pérdida de colesterol favorece la translocación de algunas proteínas a la zona ecuatorial donde son necesarias para que el espermatozoide pueda adherirse al oocito ⁽⁷⁾.

11) FLUIDO FOLICULAR

El entorno del *cumulus oophorus* es un microambiente rico en esteroides y otros factores adquiridos mientras es bañado por el fluido folicular. Es razonable que al romperse el folículo no solo el complejo cúmulo-ovocito pase a la región ampular del oviducto, sino también fluido folicular ⁽³⁾. Dentro del fluido folicular se ha identificado péptido natriurético atrial. La concentración más baja de este se detecta en folículos que no contienen oocitos; una concentración moderada se detecta en los folículos que contienen oocitos; pero la más alta concentración se detecta en oocitos que posteriormente son fertilizados *in vitro* ⁽²⁹⁾. También se ha identificado el péptido natriurético tipo C ⁽³⁰⁾. Un receptor de péptido natriurético atrial se ha identificado también en la membrana plasmática de los espermatozoides ⁽²⁹⁾. Se propone que el péptido natriurético atrial activa una cascada dependiente de actividad guanilil ciclase ⁽³⁰⁾. El péptido natriurético atrial ha demostrado influenciar la movilidad de los espermatozoides y actuar como un factor de quimiotaxis *in vitro* ⁽³⁰⁾. Esta respuesta quimiotáctica es dependiente de la capacitación espermática, se ha visto que los espermatozoides capacitados son los más fuertemente atraídos por el péptido natriurético atrial ⁽³⁰⁾. El oocito también produce quimioatrayentes para los espermatozoides ⁽³¹⁾; el principal de estos es la progesterona (Oren-Benroya, R. et al, 2008).

El péptido natriurético atrial ha demostrado influenciar la velocidad a la que se desplazan los espermatozoides y actuar como quimioatrayente *in vitro* ⁽²⁹⁾. También se ha visto un efecto aumentador de la movilidad espermática por parte del péptido natriurético tipo C ⁽³⁰⁾. Igualmente relevante es que la respuesta quimioatrayente depende del estado de capacitación del esperma y también del efecto decapacitante sobre el espermatozoide ⁽³⁰⁾.

12) HIPERACTIVACIÓN ESPERMÁTICA

El movimiento hiperactivado de los espermatozoides fue reportado inicialmente por Yanagimachi en 1969, quien describió que los espermatozoides al adquirir la habilidad de fertilizar el oocito incrementaban la fuerza con la que batían sus flagelos. Él propuso que el aumento en la fuerza con la que se mueve el flagelo tiene un papel importante en la penetración de la zona pelúcida ⁽¹⁾.

La hiperactivación espermática podría tener otras funciones, ya que los espermatozoides se encuentran con obstáculos a lo largo del oviducto ⁽³³⁾. Existe moco presente en el istmo del oviducto ⁽³⁴⁾. Al pasar a través del *cumulus oophorus* los espermatozoides se encuentran con otro tipo de moco, principalmente constituido por ácido hialurónico. El moco incrementa su viscosidad y elasticidad del medio acuoso en el cual el espermatozoide nada. Los espermatozoides penetran sustancias viscoelásticas de manera más eficiente si se encuentran hiperactivados ⁽³⁵⁾.

Por último nuestro viaje finaliza en la degradación y penetración de los espermatozoides en el complejo cúmulo-ovocitario ⁽⁴⁾, donde paulatinamente la capacitación espermática pasa a transformarse en la reacción acrosomal, donde el espermatozoide se fusiona con el ovocito y pasa a formarse el ovocito fecundado con dos pronúcleos, que pronto pasaran a mezclarse y formar a su vez un solo núcleo con una identidad genética nueva. El conocer este proceso nos permite realizar de mejor manera el manejo de los espermatozoides *in vitro* en el laboratorio al desempeñarnos en técnicas de capacitación espermática, ya sea para utilizar como prueba de capacitación espermática, para procedimientos de medicina reproductiva de baja complejidad o de alta complejidad. Así, las técnicas de capacitación espermática *in vitro* buscan mimetizar en mayor o menor medida el proceso de tipo natural.

Referencias

- 1) Bavister B. Early history of in vitro fertilization. *Reproduction*. 2002; 124(2) 181-196 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141931>
- 2) Gervasi M, Visconti P. Chang's meaning of capacitation: A molecular perspective. *Mol Reprod Dev*. 2016; 83(10):860-874 <https://doi.org/10.1002/mrd.22663>
- 3) De Jonge, C. Biological basis for human capacitation. *Hum Reprod*, 2005; 3:205-214 <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi010>
- 4) De Jonge, C. Biological basis for human capacitation - Revised. *Human Reproduction Update*. 2017; 23(3):289–299 <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw048>
- 5) Arenas E, Cambron A, Ambriz D. Bases fisiológicas de la capacitación y de la reacción acrosomal del espermatozoide. *ContactoS*. 2010; 78: 5–11. https://www.researchgate.net/profile/Ahiezer_Rodriguez-Tobon/publication/272887428_Bases_fisiologicas_de_la_capacitacion_y_de_la_reaccion_acrosomal_del_espermatozoide/links/54f265fb0cf24eb879483561/Bases-fisiologicas-de-la-capacitacion-y-de-la-reaccion-acrosomal-del-espermatozoide.pdf
- 6) Cerezo, G. y Lopez, L. (2014) Análisis Macroscópico del Semen, En: Cerezo, G. et al, *Manual para el Análisis Básico de Semen: Una Guía Práctica*, 1ra Edición, Editorial Prado, 15 – 20.
- 7) Olivera, M, Ruiz T, Tarazona A et al. El espermatozoide, desde la eyaculación hasta la fertilización. *Rev Col Cienc Pec*. 2006; 19:426-436. <http://www.scielo.org.co/pdf/rccp/v19n4/v19n4a08.pdf>
- 8) Björndahl L, Mortimer D, Barratt C et al. *A Practical Guide to Basic Laboratory Andrology*, 1ra edición, Cambridge University Press; 2010; 167 – 188.
- 9) Travis A, Kopf G. The role of cholesterol efflux in regulating the fertilization potential of mammalian spermatozoa. *J Clin Invest*. 2002;110(6):731-6 <https://doi.org/10.1172/JCI16392>
- 10) Velazquez, G. Fisiología de la reproducción humana. *Rev Mex Med Rep*. 2009; 1:115-130. <http://www.medigraphic.com/pdfs/reproduccion/mr-2009/mr094b.pdf>
- 11) Del Rio M, Godoy A, Toro A et al. La reacción acrosomal del espermatozoide: avances recientes. *Rev Int Androl*. 2007; 5:368-373. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5783913>
- 12) Arienti G, Carlini E, Saccardi C et al. Role of human prostasomes in the activation of spermatozoa. *J Cell Mol Med*. 2004; 8:77-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090262>

- 13) Palmerini C, Saccardi C, Carlini E et al. Fusion of prostasomes to human spermatozoa stimulates the acrosome reaction. *Fertil Steril.* 2003; 80:1181-1184.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607571>
- 14) Kerns K, Zigo M, Drobnis E et al. Zinc ion flux during mammalian sperm capacitation. *Nature Communications.* 2018; 9:2061 <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04523-y>
- 15) Fraser L, Adeoya-Osiguwa S, Baxendale R et al. First messenger regulation of mammalian sperm function via adenylyl cyclase/cAMP. *Journ Reprod Dev.* 2005; 51:37-46.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750295>
- 16) Tardif S, Madamidola O, Brown S et al. Clinically relevant enhancement of human sperm motility using compounds with reported phosphodiesterase inhibitor activity. *Hum Reprod.* 2014; 29(10): 2123-2135. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu196>
- 17) Kotarska K, Lenartowicz M. Sperm migration and selection in the reproductive tract of female mice is mostly affected by male genotype. *Folia Biol (Krakow).* 2011; 59(1-2):71-5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21614971>
- 18) Nakano Y, De Barros R, Esteves S. Insights into the role of cervical mucus and vaginal pH in unexplained infertility. *MedicalExpress.* 2015;2(2): M150207.
<https://doi.org/10.5935/MedicalExpress.2015.02.07>
- 19) Feki N, Théron P, Couturier M et al. Human sperm lipid content is modified after migration into cervical mucus, *Mol Hum Reprod.* 2004; 10:137-142.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742699>
- 20) Ford, W. Regulation of sperm function by reactive oxygen species. *Hum Reprod Update.* 2004; 10:387-399. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh034>
- 21) Kunz G, Beil D, Huppert P et al. Oxytocin - a stimulator of directed sperm transport in humans. *Reprod Biomed Online.* 2007 Jan;14(1):32-9. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60761-4](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60761-4)
- 22) López-Úbeda R, Matás C. An Approach to the Factors Related to Sperm Capacitation Process. *Andrology.* 2015; 4:128. <https://doi.org/10.4172/2167-0250.1000128>
- 23) Gadella B. Sperm membrane physiology and relevance for fertilization. *Animal Reproduction Science.* 2008; 107: 229–236 <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.05.006>
- 24) Lu Y, Huo R, Yuan Y et al. Human testicular protein NYD-SP16 is involved in sperm capacitation and the acrosome reaction. *Fertil Steril.* 2006; 86(4 Suppl):1228-34
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.025>
- 25) Sen S, Chowdhury G, Chowdhury M. Sialic acid binding protein of human endometrium: its regulation by steroids. *Mol Cell Biochem.* 2001; 221:17-23.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506181>
- 26) Croxatto, H. Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online.* 2002; 4:160-169.
- 27) Yousef M, Marey M, Hambruch N et al. Sperm Binding to Oviduct Epithelial Cells Enhances TGFB1 and IL10 Expressions in Epithelial Cells as Well as Neutrophils In Vitro: Prostaglandin E2 As a Main Regulator of Anti-Inflammatory Response in the Bovine Oviduct. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0162309 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162309>

- 28) Zumoffen C, Caille A, Munuce M et al. Proteins from human oviductal tissue-conditioned medium modulate sperm capacitation. *Human Reproduction*, 2010; 25(6):1504–1512
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq063>
- 29) Vigil P, Orellana R, Cortés M. Modulation of spermatozoon acrosome reaction. *Biol. Res.* 2011; 44(2): 151-159 <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602011000200007>
- 30) Kong N, Xu X, Zhang Y et al. Natriuretic peptide type C induces sperm attraction for fertilization in mouse. *Scientific Reports*. 2017; 7:39711 <https://doi.org/10.1038/srep39711>
- 31) Sun, F. et al. Human sperm chemotaxis: both the oocyte and its surrounding cumulus cells secrete sperm chemoattractants. *Hum Reprod.* 2005; 20(3):761-767
- 32) Oren-Benroya, R. et al. The sperm chemoattractant secreted from human cumulus cells is progesterone, *Hum Reprod.* 2008; 23(10):2339-2345
- 33) Bergqvist A, Ballester J, Johannisson, A et al. In vitro capacitation of bull spermatozoa by oviductal fluid and its components. 2006; 14(3):259-273
<https://doi.org/10.1017/S0967199406003777>
- 34) Suarez, S. Interactions of spermatozoa with the female reproductive tract: inspiration for assisted reproduction. *Reproduction, Fertility and Development*. 2016; 19(1):103-110
<https://doi.org/10.1071/RD06101>
- 35) Rath D, Schuberth H, Coy P et al. Sperm Interactions from Insemination to Fertilization. *Reprod Dom Anim*. 2008; 43(5):2–11 <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01250.x>