



ARTÍCULO DE REVISIÓN DE TEMA

La vitamina A: reguladora de la espermatogénesis

Vitamin A: regulator of spermatogenesis

Laura Ximena Ramírez López¹, Carlos Fernando Prada-Quiroga^{2*}

¹ Bacterióloga y Laboratorista Clínica; Esp., profesora asistente, Grupo de Investigación GRIB, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

² Ph. D.; profesor asociado, Grupo de Investigación GRIB, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

*Correo electrónico: cfprada@uniboyaca.edu.co

..... Fecha de recibido: 05- 07- 2014 Fecha de aceptación: 21-01-2015

Citar este artículo así:

Ramírez LX, Prada-Quiroga CF. La vitamina A: reguladora de la espermatogénesis. Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá. 2015; 2(1): 63-79.

RESUMEN

La vitamina A es esencial para el desarrollo de las células germinales masculinas, la fertilidad y la espermatogénesis normal. El ácido retinoico, metabolito activo de la vitamina A, es necesario para la maduración de las espermatogonias y la entrada correcta de las células germinales en la profase meiótica en los testículos. La expresión de *Stra8*, fundamental en la meiosis y la espermatogénesis normal, está directamente relacionada con la disponibilidad del ácido retinoico.

Este artículo se centra en el proceso de espermatogénesis y la interacción de la vitamina A con el ciclo seminífero, a fin de explicar la relación existente entre la disminución de los aportes de vitamina A, y las alteraciones presentadas en la espermatogénesis de humanos y algunos animales. También, se consideran los efectos de otros genes implicados en la síntesis de la vitamina A, su transporte y su degradación, y se discuten los posibles mecanismos celulares que pueden verse afectados por la falta de señalización de la vitamina A, en particular, la regulación del ciclo celular y la interacción célula-célula, puntos críticos para la espermatogénesis normal.

En esta revisión de los 42 artículos científicos más relevantes del tema, se hizo una búsqueda de información en bases de datos como Science Direct, Scielo, Medline, Redalyc y Pubmed, durante los meses de enero a abril de 2014. Se encontró que en diversos estudios se ha demostrado que se puede controlar *in vitro* la proliferación de células germinales y su diferenciación, y además, que un deficiente consumo de vitamina A estaría relacionado con la disminución de la fertilidad masculina.

Palabras clave: vitamina A, espermatogénesis, bloqueadores de espermatogénesis, meiosis, ácido retinoico, testículos.

ABSTRACT

Vitamin A is essential for the development of male germ cells, male fertility and normal spermatogenesis. Retinoic acid, an active metabolite of vitamin A, is necessary for the maturation of spermatogonia and the correct entry of germ cells in meiotic prophase in the testicles. *Stra8* expression, which is essential for normal spermatogenesis and meiosis, is directly related to the availability of retinoic acid.

This review of 50 scientific articles relevant to the topic will focus on the process of spermatogenesis and interaction of vitamin A with the seminiferous cycle, in order to explain the relationship between the decrease in vitamin A and alterations in spermatogenesis of humans and some animals. Also, it considers the effects of other genes involved in the synthesis of vitamin A, transport, and degradation. Similarly, potential cellular mechanisms that may be affected by the lack of signs of vitamin A will be discussed, in particular the regulation of cell cycle and cell-cell interactions, which are critical for normal spermatogenesis.

In conclusion, studies have shown that you can control *in vitro* germ cell proliferation, and differentiation and poor intake of vitamin A can be related to a decrease in male fertility.

Keywords: Vitamin A, spermatogenesis, spermatogenesis-blocking agents, meiosis, retinoic acid, testicles.

INTRODUCCIÓN

La espermatogénesis se define como la producción de nuevos espermatozoides. Debido a su gran importancia en la reproducción y la evolución de las especies, la espermatogénesis y la ovogénesis han sido el centro de cientos de investigaciones en todos los ámbitos de la ciencia, abarcando desde los aspectos bioquímicos, fisiológicos, clínicos y genéticos, hasta la biología molecular. Unos de los menos conocidos son los procesos bioquímicos que intervienen tanto en la espermatogénesis como en la ovogénesis, especialmente, la relación de diversas vitaminas en dichos procesos, entre ellas, la vitamina A; por ejemplo, la necesidad de incluir vitamina A, o retinol, en la dieta, para el proceso normal de la espermatogénesis, ha sido reconocida durante décadas (1).

Una de las funciones de la vitamina A en el organismo, es su acción antioxidante, protegiéndolo de los radicales libres (molécula orgánica o inorgánica, extremadamente inestable) producidos durante el metabolismo oxidativo normal, que actúan alterando las membranas celulares y atacando el material genético de las células (2,3). Su función más conocida es en la visión, pero, a lo largo de la historia se ha determinado que también es fundamental para el adecuado crecimiento de músculos y huesos, y la integridad de los epitelios (especialmente, en la prevención de enfermedades infecciosas), la funcionalidad del sistema inmunitario y la buena funcionalidad reproductiva (4). También, se sabe que la vitamina A es esencial para el desarrollo embrionario y participa en la formación de las extremidades, el corazón, los ojos y los

oídos, y además, en la regulación génica de las hormonas de crecimiento (5,6). De igual forma, se ha determinado que esta vitamina se requiere para el desarrollo normal de las células precursoras (células madre) que se convierten en glóbulos rojos (7).

Debido a su importancia, en este artículo de revisión se discuten los temas más relevantes sobre el papel fundamental que juega la vitamina A en la reproducción humana, especialmente en la espermatogénesis, sustentados con diversos experimentos que demuestran su importancia en cada fase de este proceso y las consecuencias que podría generar su ausencia en el organismo.

METODOLOGÍA

Como producto de un proceso de investigación, se hizo una revisión bibliográfica usando palabras clave como vitamina A, espermatogénesis, bloqueadores de espermatogénesis, meiosis, ácido retinoico y testículos. Las bases de datos consultadas fueron Science 21Direct, Scielo, Medline, Redalyc y Pubmed.

Como criterios de inclusión, se usaron los siguientes: búsqueda de artículos científicos publicados entre 2000 y 2014, teniendo en cuenta que los que se encuentran fuera de este rango corresponden a referencias históricas de gran importancia que debieron ser citados para contextualizar al lector, y artículos publicados en idioma español e inglés,

y siguiendo las directrices CONSORT, STARD, MOOSE, PRISMA, STROBE y RATS. Como criterios de exclusión, se tuvieron aquellos artículos publicados en idiomas diferentes al español o inglés, además de los que no aportaran datos significativamente importantes para la revisión.

De acuerdo con lo anterior, se obtuvo un total de 57 artículos. Después de aplicar los criterios de exclusión, se descartaron 15 artículos. Además, se incluyeron ocho artículos como referencias históricas anteriores al 2000.

La vitamina A

La vitamina A, identificada y aislada entre 1908 y 1913, fue la primera vitamina en ser descubierta y catalogada como una de las más importantes en la nutrición animal. Diferentes especies, incluyendo al hombre, obtienen la vitamina A de dos formas: 1) sintetizándola a partir de los carotenos (sus precursores) que se encuentran en la zanahoria, el brócoli, la calabaza, la espinaca, el mango, la papaya, el tomate, el maíz amarillo, la papa y la yuca, entre otros; 2) absorbiendo la vitamina A de organismos que se alimentan de vegetales, en carnes (sobre todo el hígado), aceite de hígado de pescado, leche, mantequilla, queso y yema de huevo (8). Después de ser absorbida por una célula, la vitamina A es oxidada y se convierte en retinal (aldehído) que, a su vez, puede ser oxidado a ácido retinoico. El ácido retinoico puede unirse a diferentes receptores nucleares para iniciar o inhibir la

expresión genética (6). Mediante la regulación de la expresión de genes específicos, el ácido retinoico desempeña un papel destacado en la diferenciación celular, la especialización de las células para ejercer funciones fisiológicas muy concretas. Por lo tanto, se ha determinado que el ácido retinoico desempeña un papel importante en la regulación de la expresión genética.

La vitamina A, que en su forma activa se encuentra como ácido retinoico, es vital para diferentes rutas metabólicas y fisiológicas en varias especies animales, incluyendo al hombre (9,10).

Espermatogénesis

La espermatogénesis se define como un proceso regulado de diferenciación y de cambios morfológicos complejos, que resulta en la formación y producción de espermatozoides en el epitelio seminífero de los túbulos testiculares (11). Es un proceso continuo que comienza en la pubertad y perdura toda la vida. La duración de un ciclo completo de espermatogénesis, es de 60 días en el hombre (12). En él, las células madre (*stem cells*) se desarrollan y maduran hasta espermatozoides, cumpliendo con tres fases biológicas: a) espermatocitogénesis (mitosis), que consiste en la renovación, producción y expansión de las células madre; b) meiosis (I y II), en la que se reduce a la mitad el número de cromosomas en

cada célula progenitora, y c) espermiogénesis, diferenciación única de células haploides (13) (figura 1).

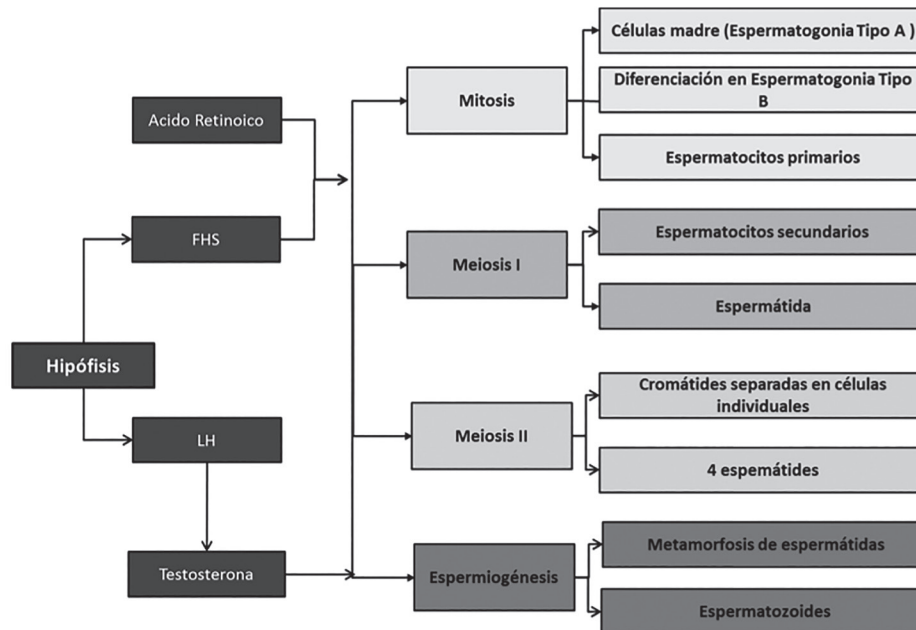
Las células en los túbulos seminíferos se disponen alrededor de su luz, en donde las espermatogonias se encuentran en la base del epitelio y proliferan por mitosis. Allí se pueden encontrar dos tipos, A y B, de espermatogonias (14). El proceso se inicia cuando las células madre indiferenciadas (espermatogonia de tipo A) se dividen por mitosis para repoblar a las células madre de los testículos y proporcionar células progenitoras que se someten a la espermatogénesis. Las células que inician esta diferenciación (espermatogonia de tipo B) son las que finalmente dan lugar a los espermatozoides (15). Durante la meiosis, las espermatogonias de tipo B son las que presentan la primera división meiótica y generan los espermatocitos primarios, cuyo complemento cromosómico es $2n4c$. Como resultado de la meiosis I, se producen dos espermatocitos secundarios con $1n2c$ (16). La meiosis II se inicia con un espermatocito secundario, que produce dos células haploides denominadas espermátides. Por lo tanto, al finalizar la meiosis se obtienen cuatro gametos haploides (4 espermátides) (17).

En la espermiogénesis sucede la metamorfosis de espermátides esféricas a espermatozoides elongados, formándose el acrosoma y el flagelo, y el exceso del citoplasma

(cuerpo residual) es separado debajo de las células de Sertoli, que se encargan de dar sostén y nutrir a los gametos en diferenciación. Simultáneamente, se forma la barrera

hematotesticular, necesaria para establecer un sitio inmunoprivilegiado para los espermatozoides (18) (figura 1).

Figura 1. Regulación del proceso de la espermatogénesis. Se muestra la importancia de la vitamina A (en forma de ácido retinoico) como factor promotor en la espermatocitogénesis (mitosis) y en la meiosis I, primordial en la finalización de la meiosis II y la subsecuente espermatogénesis. Asimismo, se muestra la acción promotora de la folitropina (FHS u hormona estimuladora del folículo) en la meiosis I, de la lutropina (LH u hormona luteinizante) que regula la secreción de testosterona, y de la testosterona, en la espermatogénesis (18).



El epitelio seminífero está compuesto por las células de Sertoli que mantienen la integridad del epitelio y la espermatogénesis mediante el contacto intercelular con las células germinales, y un soporte estructural compuesto de células mioideas peritubulares (18). Al terminar la espermiogénesis, las células de Sertoli facilitan que los espermatozoides inmaduros sean liberados a partir del epitelio seminífero en la luz de los túbulos, degradando las uniones intercelulares (19), lo que resulta en una pérdida progresiva de contacto entre los dos tipos de células. A partir de los túbulos testiculares, los espermatozoides inmaduros fluyen pasivamente en el epidídimo a través de la red testicular y, en el epidídimo, los espermatozoides adquieren movilidad y el potencial para fertilizar un óvulo (11).

En la espermatogénesis, la regulación endocrina se produce mediante la interacción entre las gonadotropinas, los esteroides y las células somáticas de los testículos (células de Sertoli y las células de Leydig), mediada por la vitamina A. En los túbulos seminíferos, las células de Leydig sintetizan testosterona (hormona esteroide masculina), como reacción a la lutropina producida por la hipófisis. Por otro lado, las células de Sertoli son reguladas por la folitropina de la hipófisis y la testosterona de las células de Leydig (20). El ciclo seminífero es un proceso en el cual la progresión de las células germinales es intrínseca de cada especie y no es afectada por

las células somáticas. Este hecho fue evidenciado por diferentes estudios, en los cuales se trasplantaron células germinales de rata en ratones de laboratorio (21). La meiosis se produce cada 16 días en los seres humanos; el momento de esta transición también coincide con la salida de los espermatozoides a la luz del túbulo. Por lo tanto, las espermatogonias se diferencian en la base del túbulo y los espermatozoides se liberan en su luz (22). Este proceso genera de forma casi constante innumerables gametos con capacidad de fecundar un óvulo; este mecanismo es característico de muchas de especies animales y es básico en su evolución.

VITAMINA A Y ESPERMATOGÉNESIS

De acuerdo con el anterior apartado, se ha demostrado la importancia de la vitamina A en los diferentes procesos de la reproducción masculina y femenina (23). Por ejemplo, el proceso de la espermatogénesis está regulado por factores intrínsecos y extrínsecos, incluyendo el ácido retinoico (24), y su deficiencia hace que la espermatogénesis se detenga en la etapa de espermatogonias indiferenciadas (25) (figura1). Además, la relación entre el grado de fragmentación del ADN de los espermatozoides y el exceso de radicales libres (o déficit de antioxidantes), ha hecho plantear que el suplemento de complejos o sustancias antioxidantes (como la vitamina A) en varones infértiles, puede mejorar su capacidad reproductiva al reducir dicha fragmentación (26,27).

En los procesos reproductivos de los animales se generan numerosos radicales libres que pueden dañar las células del aparato reproductor, incluidos los gametos y el embrión, lo cual provoca, entre otras cosas, fallas en la maduración del ovocito y en el desarrollo temprano del embrión, que derivan en una falla reproductiva. Sin embargo, en condiciones normales, el organismo mantiene un equilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes que previene la aparición de estos problemas. Uno de los papeles fundamentales del ácido retinoico, como ya se dijo, es su función antioxidante en dichos procesos clave en la reproducción animal y, principalmente, en humanos. De igual forma, en la espermatogénesis se utilizan grandes cantidades de ácido retinoico para conducir la diferenciación de las espermatogonias y para permitir la producción de esperma en cantidad normal.

Con el fin de demostrar el papel protector de la vitamina A, se evaluó el efecto de diferentes concentraciones de retinoides sobre la diferenciación *in vitro* de las células madre de ratones prepúberes, en un sistema de cultivo de órganos bajo diferentes condiciones de congelación. En este experimento, se determinó que la concentración de retinol de 6 a 10 M, proporciona las condiciones óptimas de cultivo para la maduración *in vitro* de las células madre de las espermatogonias (28). Por lo tanto, su suplemento

en varones resulta en la recuperación completa de la espermatogénesis (24). Debido a su papel promotor de la espermatogénesis, recientes investigadores describen que las enzimas que controlan el metabolismo del ácido retinoico en los testículos, podrían ser clave en la elaboración de nuevos anticonceptivos masculinos (21). Por otro lado, en otros estudios se ha demostrado la acción de otras vitaminas, como la E y D, en la espermatogénesis animal, los cuales podrían ser el centro de nuevas investigaciones sobre la reproducción humana (22).

EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE LA VITAMINA A

Ya mencionadas las propiedades de la vitamina A y su papel en la reproducción, específicamente en la espermatogénesis, se tratan a continuación las consecuencias que acarrea la ausencia total o parcial de esta vitamina en la alimentación.

La deficiencia de vitamina A se ha asociado con ceguera nocturna, diarrea, muerte neonatal, incremento de los abortos y retención de placenta; y en deficiencias prolongadas, pueden verse afectados los índices reproductivos, principalmente el de la producción y el de la viabilidad espermática (29). Con respecto a este último, la deficiencia de vitamina A hace que los epitelios del epidídimo, la próstata y la vesícula seminal, sean reemplazados por epitelio escamoso queratinizante estratificado.

En consecuencia, la espermatogénesis cesa, produciendo esterilidad masculina, lo cual demuestra que la vitamina A es indispensable para el mantenimiento de la espermatogénesis en los seres humanos (30). Por otro lado, el ácido retinoico juega un papel trascendental para el desarrollo normal del embrión. Se están utilizando enfoques nutricionales y genéticos para identificar los tipos de células y las vías de señalización del ácido retinoico en estos procesos (23).

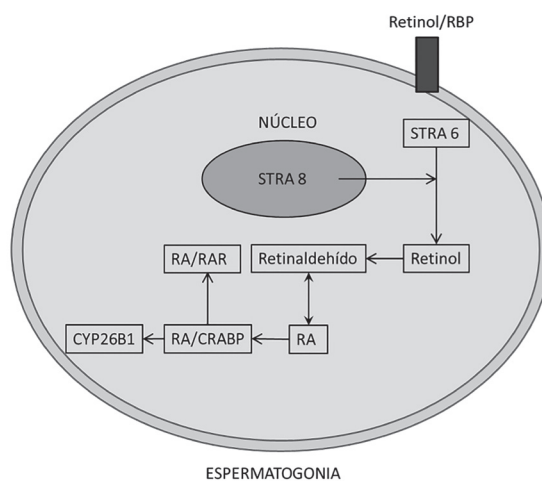
Las acciones biológicas y moleculares del ácido retinoico están bien caracterizadas. Entre los genes regulados están aquellos involucrados directamente en el catabolismo del ácido retinoico, como los de las proteínas de unión celular de retinol (*Retinol Binding Protein*, RBP) *RBP1* y *RBP2*, los protooncogenes como el *FOS* y el *MYC*, y los factores de crecimiento como el de crecimiento transformador beta 1 (*TGFB1*) y la interleucina 6 (*IL6*) (31).

Durante la espermatogénesis, el retinol es captado por las células mediante receptores unidos a la membrana y, una vez dentro, la conversión de este a ácido retinoico es controlada por un proceso enzimático. El ácido retinoico se une a dos familias de receptores intracelulares denominados receptores de ácido retinoico (RAR), que se unen a los receptores All-transRA, 9-cisRA, y los receptores de retinoides X (RXR) (9). Estos receptores, en forma de homodímeros y

heterodímeros, regulan la expresión génica mediante la unión de factores de transcripción específicos en regiones promotoras de los genes bajo el control de la vitamina A (11). Los efectos del ácido retinoico están mediados principalmente por la acción de los RAR en las células de Sertoli y por medio de la acción de los RAR en las células germinales. Por consiguiente, la supresión del RXRb conduce a una falla de la liberación de espermátides y su degeneración en el testículo (32).

Por otro lado, se ha evidenciado que la ausencia de ácido retinoico en roedores afecta la expresión del gen *Stra8*, lo cual afecta la iniciación de la meiosis, la formación del ciclo del epitelio seminífero y la ola espermatogénica (33-35). De igual forma, el ácido retinoico parece estar presente en las crestas urogenitales de los embriones masculinos, y el posterior inicio de la meiosis en los gonocitos de tales embriones se inhibe por la presencia de la enzima citocromo P450, familia 26, subfamilia B, polipéptido 1 (*CYP26B1*), (33,35,36). Se ha determinado que el *Cyp26B1* degrada al ácido retinoico en diversos metabolitos. Por lo tanto, si *CYP26B1* se inhibe en los testículos del embrión, el gen *Stra8* se expresa en las células germinales e inicia el proceso de la meiosis (37-39)

Figura 2. Inducción del gen *Stra8* por el retinol. En la parte superior se observa al retinol que ingresa a las células germinales unido a la proteína (RBP) y es introducido por el receptor de unión transmembrana STRA6 de retinol. Dentro de la célula, el retinol se convierte en ácido retinoico en un proceso de dos pasos y puede interactuar con receptores RAR como el RAR. El ácido retinoico está ligado por un exceso de proteínas de unión al ácido retinoico celular (CRABP). El receptor activado puede estimular la transcripción de un cierto número de genes, incluyendo el *Stra8*, que ha demostrado ser necesaria para la progresión de la meiosis. El exceso de ácido retinoico puede ser degradado por la enzima CYP26B1 en las formas 4-oxo y 4-hidroxi.



En ratones, la delección de *Stra8* (ratones *knock-out*) generó una reducción significativa de la meiosis en las células germinales de ambos sexos (40,41). Del mismo modo, se observó que la deficiencia de ácido retinoico en las ratas, produce una reducción de la secreción basal de testosterona (42). De igual forma, la deficiencia de ácido retinoico en jabalíes, genera cambios cualitativos relacionados con la interrupción parcial o total de los esperma-

tozoides y atrofia testicular (43). En el caso del suplemento de vitamina A, se ha detectado aumento de la movilidad del espermatozoide, de la vitalidad y del pH, y reducción de las anomalías morfológicas (44-46).

Por otro lado, varios factores externos pueden poner en peligro la espermatogénesis y, en especial, la viabilidad de las células madre de las espermatogonias. Entre estos factores, están la quimioterapia y la radiote-

rapia para el tratamiento del cáncer (47,48), la presencia de virus (49), u otras infecciones en las vías seminíferas de origen bacteriano o vírico (50), que pueden generar una detención transitoria o permanente de la espermatogénesis, lo cual afecta drásticamente la fertilidad masculina. A pesar de su gran impacto, estos factores no son tan frecuentes como causa de dicha alteración. Por lo tanto, la infertilidad masculina se considera una enfermedad multifactorial en la que convergen diversos factores genéticos y ambientales, y donde se encuentra la nutrición como uno de los elementos asociados con la fertilidad humana.

CONCLUSIONES

La vitamina A es fundamental en los procesos de reproducción masculina; por ello, con niveles de ácido retinoico inferiores a los normales, se paraliza la espermatogénesis, proceso que requiere grandes concentraciones de ácido retinoico para la diferenciación de las espermatozonias.

En animales de laboratorio, se ha comprobado que la dosificación de retinoides promueve el proceso de espermatogénesis en fases específicas. En diversos estudios se ha demostrado que la proliferación y la diferenciación de las células germinales se pueden controlar *in vitro*, alterando las concentraciones de retinol. Se ha observado que, a una concentración determinada, es capaz

de hacer proliferar las células germinales y mantener su capacidad de iniciar la espermatogénesis en el tejido de testículo fresco o congelado de ratón prepuberal, lo cual sugiere su posible aplicación en la maduración *in vitro* de tejido testicular prepuberal humano criopreservado.

De igual forma, en diversas investigaciones se ha demostrado que la deficiencia de esta vitamina en humanos, está asociada a la reducción de la fertilidad masculina y, posiblemente, de la femenina. Por lo tanto, una dieta balanceada en este componente, podría ayudar en el tratamiento de la infertilidad humana.

REFERENCIAS

1. Chung S, Wolgemuth D. Role of retinoid signaling in the regulation of spermatogenesis. *Cytogenet Genome Res. (USA)*. 2004; 105(2-4):189-202.
2. Quintela L, Díaz C, Becerra J, Alonso G, Gracia S, Herradón P. Papel del β -caroteno y la vitamina A en la reproducción en el ganado vacuno: revisión. *ITEA (Mex)*. 2008; 104(3): 399-410. 2008
3. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urol. (USA)*. 1996; 48(6): 835-850.

4. Biesalski H, Schrezenmeir J, Weber P, Weiss H. Vitamine: Physiologie, patho-physiologie, therapie. En: Vitamin A and retinoids. 1 ed. USA: HE Book; 1997 3-19.
5. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen U-SD, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 1995; 333(21): 1369-1373.
6. Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev.* 1998;56(1) 38-48.
7. Sasaki R. Pleiotropic functions of erythropoietin. *Internal Med.* 2003; 42(2): 142-149.
8. Nagao A. Absorption and function of dietary carotenoids. *Forum Nutr.* 2009;61(1): 55-63.
9. Livera G, Rouiller-Fabre V, Pairault C, Levacher C, Habert R. Regulation and perturbation of testicular functions by vitamin A. *Reprod.* . 2002;124(2):173-80.
10. Vernet N, Dennefeld C, Rochette-Egly C, Oulad-Abdelghani M, Chambon P, Ghyselinck NB, et al. Retinoic acid metabolism and signaling pathways in the adult and developing mouse testis. *Endocr.* 2006;147(1): 96-110.
11. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest.* 2010; 120(4): 956–962.
12. Toro AI. Espermograma. *Med Lab.* 2009;15(3-4): 145-69.
13. de Rooij DG. Proliferation and differentiation of spermatogonial stem cells. *Reprod.* 2001;121(3): 347-54.
14. Yoshida S, Sukeno M, Nakagawa T, Ohbo K, Nagamatsu G, Suda T, et al. The first round of mouse spermatogenesis is a distinctive program that lacks the self-renewing spermatogonia stage. *Development.* 2006;133(8): 1495-1505.
15. Tong M-H, Yang Q-E, Davis JC, Griswold MD. Retinol dehydrogenase 10 is indispensable for spermatogenesis in juvenile males. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(2): 543-8.
16. Rooij DG, Russell LD. All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask. *J Androl.* 2000;21(6): 776-98.
17. Mark M, Jacobs H, Oulad-Abdelghani M, Dennefeld C, Féret B, Vernet N, et al. STRA8-deficient spermatocytes initiate, but fail to complete, meiosis and undergo premature chromosome condensation. *J Cell Sci.* 2008;121(19): 3233-3242.

18. Kerr J, Loveland K, O'Bryan M, de Kretser D. Cytology of the testis and intrinsic control mechanisms. En: Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 1 Ed. Clayton: Elsevier Academic Press. 2006. 827-947.
19. Yan HH, Mruk DD, Cheng CY. Junction restructuring and spermatogenesis: The biology, regulation, and implication in male contraceptive development. *Curr Top Dev Biol.* 2007;80(1): 57-92.
20. Holdcraft RW, Braun RE. Androgen receptor function is required in Sertoli cells for the terminal differentiation of haploid spermatids. *Development.* 2004;131(2): 459-67.
21. França LR, Ogawa T, Avarbock MR, Brinster RL, Russell LD. Germ cell genotype controls cell cycle during spermatogenesis in the rat. *Biol Reprod.* 1998;59(6): 1371-1377.
22. Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: A need to revisit? *J Androl.* 2008;29(5): 469-487.
23. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients.* 2011;3(4): 385-428.
24. Hogarth CA, Amory JK, Griswold MD. Inhibiting vitamin A metabolism as an approach to male contraception. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(4): 136-44.
25. Reproducción e inseminación artificial porcina [sede Web]*. Madrid: Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria; 1982. [acceso 19 de Marzo de 2013]. Martín-Rillo S. Disponible en: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=ES19830913155>
26. Boticario C, Viña CA, Castro AP, Carchenilla MS, Velasco JA. Impacto de un complejo de antioxidantes sobre la fragmentación del ADN espermático en varones infértiles. *Rev. int. androl.* 2010;8(3): 107-113.
27. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: Its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl.* 2002;23(1): 25-43.
28. Menon S, Rives N, Mousset-Siméon N, Sibert L, Vannier J, Mazurier S, et al. Fertility preservation in adolescent males: Experience over 22 years at Rouen University Hospital. *Hum Reprod.* 2009;24(1): 37-44.
29. Graves-Hoagland RL, Hoagland TA, Woody CO. Effect of β -carotene and vitamin A on progesterone production by bovine luteal cells. *J Dairy Sci.* 1988;71(4): 1058-1062.

30. Mason KE. Differences in testis injury and repair after vitamin A-deficiency, vitamin E-deficiency, and inanition. *Am J Anat.* 1933;52(2): 153-239.
31. Rhinn M, Dolle P. Retinoic acid signaling during development. *Development.* 2012;139(5): 843-58.
32. Doyle TJ, Braun KW, McLean DJ, Wright RW, Griswold MD, Kim KH. Potential functions of retinoic acid receptor A in Sertoli cells and germ cells during spermatogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1120(1): 114-130.
33. Anderson EL, Baltus AE, Roepers-Gajadien HL, Hassold TJ, de Rooij DG, Van Pelt AM, et al. *Stra8* and its inducer, retinoic acid, regulate meiotic initiation in both spermatogenesis and oogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(39): 14976-14980.
34. Griswold MD, Bishop PD, Kim KH, Ping R, Siiteri JE, Morales C. Function of vitamin A in normal and synchronized seminiferous tubules. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;564(1): 154-172.
35. Zhou Q, Nie R, Li Y, Friel P, Mitchell D, Hess RA, et al. Expression of stimulated by retinoic acid gene 8 (*Stra8*) in spermatogenic cells induced by retinoic acid: An in vivo study in vitamin A-sufficient postnatal murine testes. *Biol Reprod.* 2008;79(1): 35-42.
36. Bowles J, Knight D, Smith C, Wilhelm D, Richman J, Mamiya S, et al. Retinoid signaling determines germ cell fate in mice. *Science.* 2006;312(5773): 596-600.
37. Koubova J, Menke DB, Zhou Q, Capel B, Griswold MD, Page DC. Retinoic acid regulates sex-specific timing of meiotic initiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(8): 2474-2479.
38. Li H, Palczewski K, Baehr W, Clagett-Dame M. Vitamin A deficiency results in meiotic failure and accumulation of undifferentiated spermatogonia in prepubertal mouse testis. *Biol Reprod.* 2011;84(2): 336-341.
39. MacLean G, Li H, Metzger D, Chambon P, Petkovich M. Apoptotic extinction of germ cells in testes of *Cyp26b1* knockout mice. *Endocrinology.* 2007;148(10): 4560-4567.
40. Baltus AE, Menke DB, Hu Y-C, Goodheart ML, Carpenter AE, de Rooij DG, et al. In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. *Nat Genet.* 2006;38(12): 1430-1434.
41. Rossi P, Dolci S. Paracrine mechanisms involved in the control of early stages of mammalian spermatogenesis. *Front Endocrinol.* 2013;4(1): 181.

42. Appling DR, Chytil F. Evidence of a role for retinoic acid (vitamin A-acid) in the maintenance of testosterone production in male rats. *Endocrinology*. 1981;108(6): 2120-2123.
43. Marín-Guzmán J, Mahan D, Chung Y, Pate J, Pope W. Effects of dietary selenium and vitamin E on boar performance and tissue responses, semen quality, and subsequent fertilization rates in mature gilts. *J Anim Sci*. 1997;75(11): 2994-3003.
44. Martins S, Abrahão AAF, Vianna V, Andrade A, Arruda RA. Avaliação da suplementação de vitamina A nas características seminais em reprodutores suínos. *Rev Bras de Zootecn*. 2009;38(8):1518-1524.
45. Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T. Relief effect of vitamin A on the decreased motility of sperm and the increased incidence of malformed sperm in mice exposed neonatally to bisphenol A. *Cell Tissue Res*. 2004;315(1): 119-124.
46. Abrahão AAF. Vitamina A na nutrição de cachacos: I-Fatores relacionados ao condicionamento de machos reprodutores suínos para a colheita de sêmen. II-Análise qualitativa e quantitativa do sêmen de cachacos submetidos à suplementação de vitamina A na dieta. [tesis doctoral]. São Paulo: Moretti, Anibal de Sant Anna (Catálogo USP), Universidade de São Paulo; 2006
47. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int Urol*. 2010;17(4): 327-331.
48. Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, Stember DS. Lifestyle, environment, and male reproductive health. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1): 55-66.
49. Naumenko VA, Kushch AA. Herpes viruses and male infertility--is there any relationship?. *Vopr Virusol*. 2012;58(3): 4-9.
50. Keck C, Gerber-Schafer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M. Seminal tract infections: Impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update*. 1998;4(6): 891-903.

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a circular emblem. The emblem consists of a light gray outer ring and a white inner circle. A horizontal gray band passes behind the emblem, creating a layered effect.

ISUB



INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

ALCANCE Y POLÍTICA EDITORIAL

La Revista Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá (ISUB), es una publicación semestral arbitrada (modalidad doble ciego), la cual se encarga de publicar artículos científicos derivados de trabajos de investigación y/o académicos Nacionales e Internacionales con el fin de contribuir a aportar conocimientos del área de la salud, para la formación y actualización científica de sus lectores. La Revista está dirigida a profesionales, investigadores, docentes y estudiantes de Ciencias de la Salud.

LA REVISTA ESTÁ CONFORMADA DE LAS SIGUIENTES SECCIONES:

- 1) **Artículo de investigación científica y tecnológica.** Documento que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos terminados de investigación. La estructura generalmente utilizada contiene cuatro apartes importantes: introducción, metodología, resultados y conclusiones.
- 2) **Artículo de reflexión.** Documento que presenta resultados de investigación terminada desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico, recurriendo a fuentes originales.
- 3) **Artículo de revisión.** Documento resultado de una investigación terminada donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas, sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de por lo menos 50 referencias.
- 4) **Artículo corto.** Documento breve que presenta resultados originales preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica, que por lo general requieren de una pronta difusión.
- 5) **Reporte de caso.** Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico. Incluye una revisión sistemática comentada de la literatura sobre casos análogos.
- 6) **Revisión de tema.** Documento resultado de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.