

ESTADOS INTERSEXUALES

II

GENÉTICA DE LOS ESTADOS INTERSEXUALES*

DR. MARIO GONZÁLEZ RAMOS**

DIFERENCIA CELULAR

INMEDIATAMENTE después de la fertilización, durante la cual y al azar se efectúa la determinación sexual, el cigote con su núcleo diploide totipotencial comienza a dividirse generando células iguales en cuanto a su composición nuclear y diferentes en cuanto a su composición citoplásmica. Estos dos hechos biológicos, similitud nuclear y diferencia citoplásmica constituyen la base de la Diferenciación Celular. La información genética originada en el ácido desoxirribonucleico es llevada hacia el citoplasma por el ácido ribonucleico nucleolar, (mensajeros) y por el ácido ribonucleico de "Transfer" hasta los ribosomas donde se efectúa la síntesis protéica a partir de los aminoácidos que se encuentran libres en el citoplasma. Es posible suponer que en este paso vital, citoplasmas diferentes evoquen de núcleos iguales, mensajes diferentes, o que para mensajes nucleares iguales sea diferente la traducción de acuerdo con la composición bioquímica de cada citoplasma; todo ello entraña activaciones y represiones génicas específicas generales probablemente por evocadores citoplásmicos.

A medida que se efectúa la diferenciación celular, se van segregando las celdillas primordiales que por un determinismo no conocido son llevadas a través del mesenterio hasta los sitios que ocuparán las gónadas primitivas donde, durante lapsos precisos para cada especie, las primeras células germinales, ovogonias y espermatogonias, multiplicarán su número a través de mitosis sucesivas gene-

* Trabajo leído por su autor en la sesión del 12 de mayo de 1965.

** Jefe del Laboratorio de Genética, Hospital Español de México.

rando finalmente ovocitos y espermaticitos primarios que, por un *determinismo genético* cambiarán su tipo de división mitótica para adoptar un sistema *único* de división reduccional, la meiosis que constituye una de las bases fundamentales de la herencia.

DIFERENCIACIÓN GONADAL

Anatómicamente el embrión es neutro, la gónada está formada de corteza y médula y de sistemas wolfianos y mullerianos potenciales. Genéticamente el embrión está influenciado grandemente por su carga cromosómica, pues si bien es cierto que los determinantes masculinos y femeninos de los autosomas están balanceados, también lo es que los determinantes masculinos y femeninos llevados respectivamente en los heterocromosomas Y o X romperán ese equilibrio a favor de la masculinidad o de la feminidad. La presencia de los cromosomas XY, que caracterizan al varón, hará que la región medular de la gónada, persista para constituir el testículo y se inicie el desarrollo de los conductos wolfianos, mientras que la corteza y los conductos mullerianos se atrofian; contrariamente la constitución cromosómica XX, determinará el desarrollo de la región cortical de la gónada para formar el ovario, e iniciar la diferenciación en vagina, útero y trompas de los conductos mullerianos.

Puesto que la diferenciación embrionaria de aquí en adelante se hará, bajo un gobierno genético indirecto en el que los genes obran a través de sistemas enzimáticos cuya síntesis, activación y represión condicionan, es lógico considerar que buen número de los estados intersexuales resulten: *a)* de mutaciones que suponen cambios de genes específicos, *b)* de modificaciones en la estructura de los heterocromosomas, *c)* de variaciones en el número de los mismos.

MUTACIÓN A NIVEL DEL GENE

Garrod² hace desaparecer de la Bioquímica de principios del siglo el concepto de "Metabolismo en Bloque" para dar lugar al concepto de "Metabolismo en compartimientos". Cincuenta años más tarde, justo en nuestros días, Beadle y Tatum¹ con sus elegantes trabajos experimentales en *Neurospora*, "redescubren", como ellos mismos lo han dicho, aquello que Garrod había señalado tan claramente muchos años antes, y establecen un nuevo principio biológico: "Un Gene - Una Enzima", forma abreviada que explica el aspecto metabólico normal y los diferentes síndromes bioquímicos que hoy conocemos con el nombre de "Aberraciones Congénitas del Metabolismo". Dentro de éstas, consideraremos la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, el Síndrome Testicular feminizante y la Hiperplasia Lipóidea congénita de la Corteza Suprarrenal.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La lesión bioquímica corresponde a una alteración en el desdoblamiento de la Pregnenolona. Cuando la hidroxilación a nivel del Carbón 21 se encuentra bloqueada aparece el Síndrome Adrenogenital en el que hay virilización progresiva. Si el bloqueo a la hidroxilación se encuentra a nivel del Carbón 11 se agregará a la virilización la hipertensión arterial; finalmente si no se efectúa la dehidrogenación del hidroxilo en el Carbón 3 de la Pregnenolona, se presentará un Síndrome Adrenogenital congénito de particular gravedad.

Cada una de estas formas clínicas es producida por un gene autosómico recesivo que posiblemente tiene también cierto grado de "limitación sexual", ya que el 80% de los afectados son mujeres. Las tres manifestaciones clínicas de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita condicionan en el embrión femenino grados variables de intersexualidad; mientras que en el varón habrá macrogenitosomía y virilización precoz.

SÍNDROME TESTICULAR FEMINIZANTE

En este cuadro clínico los afectados tienen fenotipo femenino y cariotipo y gónadas de varón. Son casos de "intersexo masculino", cuyo sustrato bioquímico exacto se desconoce. ¿La mutación que condiciona esta alteración, hace que el testículo secrete sustancias estrogénicas en lugar de andrógenos determinando así el fenotipo femenino, con características clínicas propias? ¿O acaso se producen estrógenos normales y los efectores no responden a su acción? Existe duda sobre esto y sobre si la alteración es producida por un gene "ligado" al cromosoma X o por un gene autosómico con "Limitación Sexual".

HIPERPLASIA LIPOIDEA CONGÉNITA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Este padecimiento del que solo se han descrito algunos casos, parece ser producido por un gene autosómico recesivo en que los varones son altamente feminizados in útero y en los que al mismo tiempo se produce un acúmulo de colesterol en las suprarrenales. Los afectados sucumben a corta edad. El error metabólico parece descansar en un bloqueo de la esteroidogenesis debido a una falla que impide la conversión del colesterol en los precursores de esteroides suprarrenales y testiculares. Es posible que la ausencia de andrógenos fetales sea la causa de la feminización in útero de los varones.

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

modificación en la estructura. Durante la división del centrómero del cromosoma X, un error puede condicionar la separación transversal de medias cromátides; al replicar éstas, se habrán formado los isocromosomas con carga genética incompleta.

ANEUPLOIDIAS

Son debidas a errores de la división celular, ya sea durante la meiosis o durante las primeras divisiones del cigote.

Cuando durante la gametogénesis se presenta el fenómeno de "no disyunción" se formarán gametos fértiles pero anormales en cuanto a su composición cromosómica que dan lugar a los siguientes estados intersexuales:

El Síndrome de Turner. Cuando el espermatozoide anormal Cero fecunda al óvulo normal X o cuando el espermatozoide normal X fecunda al óvulo anormal Cero.

El Síndrome de Klinefelter. Cuando el óvulo normal X es fertilizado por el espermatozoide anormal XY o cuando el espermatozoide normal Y fertiliza al óvulo XX.

El Síndrome Triplo X. Bien porque el óvulo anormal XX sea fecundado por el espermatozoide normal X, o porque el espermatozoide anormal XX fecunda al óvulo normal X.

Mosaicismo. Fallas de la mitosis que afecten a los heterocromosomas durante la primera y segunda división del cigote, darán lugar a estados de Mosaicismo en que estirpes celulares de composición cromosómica diferente, por lo que al número de cromosomas sexuales se refiere, proliferan en el mismo individuo. Si el error se produce durante la primera crecerán en el mismo individuo dos estirpes celulares; si la falla es en la segunda división habrá tres estirpes celulares que condicionan mosaicos triples. Como ejemplo de mosaicismo citamos como el más impresionante y dramático en su alcance socio-moral al Hermafroditismo.

La presencia en las celdillas primordiales de la gónada primitiva, de Cromosomas X anormales (Isocromosomas, Deleciones) o de las fórmulas cromosómicas anormales, acabadas de señalar, desorganizarán, confundiendo el proceso normal de diferenciación gonadal a que antes nos habíamos referido, produciendo los diversos grados de Disgenesia gonádica presente en los Síndromes de Turner, Klinefelter Triplo X y Mosaicismo.

REFERENCIAS

1. Beadle, G. W., Tatum, E. L.: *Genetics of Biochemical characters in Neurospora*, Genetics 27: 130-131 (1942).
2. Garrod, A. E.: *Inborn errors of Metabolism*. Reprint of the First Edition with a Supplement by H. Harris King's College, London (1964).