

## Avances en el estudio de los mecanismos de la diferenciación sexual

Fabio Salamanca-Gómez\*

La diferenciación sexual es un fenómeno de gran complejidad que asegura la perpetuación de las especies que se reproducen sexualmente. El dimorfismo sexual está determinado genéticamente y comprende una cascada de sucesos que ocurren muy temprano en la diferenciación embrionaria, los cuales requieren mecanismos muy precisos de aparición, regulación y funcionamiento<sup>1</sup>.

Como se sabe, la dotación cromosómica determina el sexo del cigoto: si el espermatozoide que fecunda porta el cromosoma Y el producto será masculino (cariotipo 46,XY), mientras que cuando el espermatozoide lleva el gonosoma X el producto será femenino (cariotipo 46,XX), ya que los óvulos, en condiciones normales, llevan siempre un gonosoma X.

Cuando el complemento gonosómico es XY la gónada primitiva sigue el camino de la diferenciación testicular y entonces, mediante una acción vehiculada por la testosterona, producida por las células de Leydig, se estimula el desarrollo de los derivados mesonefricos de Wolff (conducto deferente, epidídimo y vesículas seminales). Por otra parte, las células de Sertoli producen la hormona inhibina que se opone a la diferenciación de los conductos de Müller, razón por la cual en los varones normales no se encuentran derivados paramesonéfricos (trompas, útero y tercio superior de la vagina).

La testosterona es convertida por la enzima 5-alfa-reductasa a dihidrotestosterona y esta hormona induce la diferenciación masculina de los primordios genitales externos (tubérculo genital, pliegues y eminencias genitales).

En ausencia del cromosoma masculino, las células germinativas primordiales, con dotación cromosómica XX, inducen el desarrollo de la porción cortical de la gónada indiferenciada, la cual se transforma en un ovario. Como no existe la inhibina, producida por el testículo, se desarrollan libremente las estructuras Müllerianas originando los derivados paramesonéfricos (trompas, útero, tercio superior de la vagina). Al no existir tampoco estímulo hormonal para el desarrollo de los derivados Wolffianos, éstos involucionan.

Como los primordios genitales no reciben influencia androgénica, se originan los genitales externos femeninos normales. El seno urogenital da lugar a la diferenciación de la porción inferior de la vagina.

Se requiere la presencia del cromosoma Y para la diferenciación de la gónada testicular, pero ¿cuál es el gen presente en este cromosoma que es indispensable para llevar a cabo este proceso? La investigación de los últimos años atribuyó esta función a distintos genes como el antígeno H-Y<sup>2</sup>, las secuencias BKM el gen ZFY<sup>3</sup>. Gracias al avance de las metodologías de genética molecular actualmente se conoce que este gen específico es el SRY<sup>4</sup> (por sus siglas en inglés región de la diferenciación sexual Y), localizado en el brazo corto del cromosoma Y, muy cerca de la región pseudoautocómica, aquella región común localizada en los extremos de los brazos cortos de los cromosomas X y Y, la cual permite la asociación término-terminal de estos cromosomas durante la meiosis.

Una prueba concluyente de la acción del gen SRY es que induce la diferenciación masculina de ratas hembras transgénicas a las cuales, median-

\*Académico titular, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional "Siglo XXI" IMSS.

Correspondencia y Solicitud de Sobretiros: Hospital de Pediatría, Av. Cuauhtémoc No. 330 Centro Médico Nacional Siglo XXI, Doctores, 06725 México, D.F.

te manipulación genética, se les ha transferido muy tempranamente en el desarrollo embrionario este gen.<sup>5</sup> El gen SRY contiene sólo un exón y no tiene intrones, origina un transcrito de 1,100 pares de bases, que se traduce en una proteína de localización nuclear que tiene 204 aminoácidos.<sup>6</sup> El gen se ha conservado evolutivamente en el cromosoma Y de mamíferos euterios y metaterios.<sup>7</sup>

Con relación a la patología, existencias en los cuales se encuentra en el mismo individuo tejido testicular y tejido ovárico, bien como gónadas separadas o en gónadas compuestas (ovotestes). Son los casos conocidos como hermafroditas verdaderos. Presentan cariotipo 46,XX, la mayoría son esporádicos (un solo caso en una familia), pero sorprendentemente se han descrito casos familiares.<sup>1</sup> En algunos se ha demostrado un intercambio desigual entre el cromosoma Y y el X, que permite la localización anómala del gen SRY en uno de los cromosomas X. También se han descrito mutaciones del gen SRY en pacientes con disgenesia gonadal pura XY, en los cuales el tejido testicular ha sido reemplazado por estrías gonadales.

Existen, sin embargo, casos de reversión sexual en los cuales individuos XY, con el gen SRY normal, tienen diferenciación femenina. En ellos se ha encontrado duplicación de una región localizada en el cromosoma X (Xp21). Un gen candidato para esta acción es el gen DAX1 que codifica para un miembro de una superfamilia de receptores hormonales nucleares, ya que mutaciones en este gen ocasionan hipoplasia adrenal congénita, síndrome que también está presente en pacientes XY que tienen delección de la región p21 del cromosoma X.

Por lo anterior, reviste notable trascendencia el reciente trabajo de Swain et al.,<sup>9</sup> quienes han demostrado experimentalmente que el gen DAX1 antagoniza con la acción del gen SRY: utilizando ratones XY transgénicos con copias extras del gen DAX1 demostraron notable demora del desarrollo testicular cuando SRY se expresaba normalmente, pero completa reversión sexual en aquellos animales con mutaciones en SRY que implicaban un débil funcionamiento de este gen. Los hallazgos demuestran que DAX1 funciona más como un gen "anti-testículo" que como un gen determinante del ovario y que su interacción con el gen SRY opera en un momento crítico de la diferenciación sexual.

DAX1 podría actuar como un co-represor de un gen esencial para el desarrollo temprano gonadal, el factor-1 esteroideogénico (SF-1) y de esta manera influir en otros genes secundarios de la determinación testicular como SOX9, que deben estar reprimidos en el caso del desarrollo ovárico. Mutaciones en el gen SOX9, causan displasia campomélica y reversión sexual autosómica.<sup>10</sup>

En las gónadas XY, el gen SRY quizá alterando la conformación del DNA, prevendría la formación de los heterodímeros SF-1-DAX1 y SF-1 sería activo. Pero si DAX1 está presente en dosis anormalmente altas, o se expresa más temprano que SRY, se bloquearían SF-1 y SRY, y entonces SOX9 no alcanzaría los niveles críticos necesarios para permitir la diferenciación de las células de Sertoli.

Estos recientes hallazgos hacen énfasis en los mecanismos extremadamente sensibles de la diferenciación sexual y contribuyen a explicar muy importante patología en los seres humanos.

## Referencias

1. Salamanca F. Citogenética Humana. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. Ed. Médica Panamericana, México, D.F., 1990, pp. 107-115.
2. Wachtell S et al. Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex. *Nature* 1975; 257: 235.
3. Page D et al. The sex determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 1987; 51:1091.
4. Sinclair A et al. A gene from the human sex determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA binding motif. *Nature* 1990; 346: 240.
5. Koopman P et al. Male development of chromosomally female mice transgenic for SRY. *Nature* 1991; 351: 117.
6. Su H, Lau Y. Identification of the transcriptional unit, structural organization, and promoter sequence of the human sex-determining region Y (SRY) gene, using a reverse genetic approach. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 24.
7. Fester Jet al. Evolution of sex determination and the Y chromosome: SRY related sequences in marsupials. *Nature* 1992; 359:531.
8. Armendares S et al. Familial true hermaphroditism in three siblings. Clinical, cytogenetic, histological, and hormonal studies. *Humangenetik* 1975; 29: 99.
9. Swain A et al. DAX1 antagonizes SRY action in mammalian sex determination. *Nature* 1998; 391: 761.
10. Wagner T et al. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY related gene SOX9. *Cell* 1994; 49: 1111.