

# Nuevos conceptos génicos en diferenciación sexual humana

Rosa Andrea Pardo, Silvia Castillo.

## RESUMEN

*La diferenciación sexual humana es un proceso complejo que se inicia de una gónada indiferenciada y conductos (paramesonéfricos y mesonéfricos) que posteriormente y bajo estímulos génicos y hormonales se transformarán en el aparato reproductor masculino y femenino. Diferentes mutaciones génicas, aberraciones cromosómicas, estímulos hormonales como andrógenos y otros teratógenos pueden alterarla. En el presente artículo se revisan los genes que de acuerdo a las últimas investigaciones, han sido implicados en la diferenciación gonadal humana normal.*

*Palabras clave: diferenciación sexual humana, genética de la diferenciación sexual.*

## SUMMARY

*Human sexual differentiation is a complex process that begins from undifferentiated gonads and conducts (paramesonephric and mesonephric) that posteriorly, under genic and hormonal stimuli, will constitute the male and female reproductive system. Different gene mutations, chromosomal aberrations, hormonal induction by androgens and other teratogens can disturb the normal pathway. In the present article we review the genes that, according to the last investigations, have been involved in the normal human gonadal differentiation.*

*Key words : human sexual differentiation, genetics of sexual differentiation.*

Sección Genética, Departamento  
de Medicina, Hospital Clínico de  
la Universidad de Chile,  
Santiago, Chile

Rosa Andrea Pardo V.  
Becaria Genética Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile  
Fono / Fax: 6788513  
e-mail: rpardo@ns.hospital uchile.cl

## INTRODUCCION

En la actualidad se sabe que en la diferenciación sexual humana no sólo los cromosomas sexuales están implicados, sino que es la perfecta coordinación de éstos con varios genes mapeados en los autosomas, en un momento crítico y en regiones específicas del embrión, lo que permite el desarrollo y la diferenciación de un hombre o de una mujer.

En el presente artículo se revisan los diferentes genes que de acuerdo a las últimas investigaciones, han sido implicados en la diferenciación sexual humana.

### Diferenciación sexual normal

El aparato genital del embrión está compuesto por varias estructuras. Una de ellas, la gónada, se forma a las cinco semanas de gestación a partir del mesénquima y del epitelio del celoma, del cual se desarrollan también los cordones sexuales que invaden el mesénquima y que posteriormente se transformarán en túbulos seminíferos o en folículos ováricos primarios.

Las células germinales se originan en el polo posterior del epiblasto y migran hasta la gónada, donde se transformarán en espermatogonias u ovogonias.

Los conductos de Wolff o mesonéfricos se forman también durante la quinta semana; los conductos de Müller o paramesonéfricos se forman algunos días más tarde. Ambos conductos se encuentran presentes en todo feto de seis semanas.

Los genitales externos están constituidos por el tubérculo genital, los pliegues labio-escrotales y los pliegues uretero-labiales.<sup>(1)</sup>

#### Diferenciación gonadal

A las seis semanas, bajo la influencia del gen SRY, la gónada primitiva se diferencia en testículo y a partir de los cordones sexuales se diferencian las estructuras tubulares. Así mismo se forman las células de Leydig, las cuales, bajo el estímulo de la gonadotropina coriónica, inician la secreción de testosterona y además se diferencian las cé-

lulas de Sertoli que producen la sustancia inhibidora de Müller (MIS).

En ausencia del gen SRY, alrededor de los 50 días de gestación, la gónada inicia su transformación en ovario, aparecen los cordones sexuales secundarios que rodean las células germinales y se forman los folículos primarios.<sup>(2)</sup>

### Diferenciación de los genitales internos

La testosterona producida por las células de Leydig estimula el desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff (epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales y conducto eyaculador). Este proceso finaliza a las 14 semanas. Además la célula de Leydig produce la hormona similar a la insulina 3 (InsL3), la cual es requerida para el descenso del testículo de la cavidad abdominal a la escrotal.<sup>(3)</sup>

Por otro lado, la sustancia antimülleriana, secretada por la célula de Sertoli, provoca la regresión de los conductos de Müller. En ausencia de testículo, los conductos de Müller continúan su desarrollo para llegar a constituir las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina.

### Diferenciación de los genitales externos

La diferenciación masculina requiere de la transformación de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), esteroide que transforma el tubérculo genital en el glándulo peneano, a la vez que estimula su crecimiento en longitud y provoca el cierre de los pliegues uretro-labiales formándose así el escroto. Todo el proceso se completa a las 14 semanas.

En ausencia de testículo no ocurre la fusión de la línea media de las estructuras indiferenciadas. El tubérculo genital formará el clítoris, los pliegues uretro-labiales constituirán los labios menores y los pliegues labio-escrotales los labios mayores. Estos eventos ocurren entre las semanas 14 y 16 de gestación.

### Bases génicas de la diferenciación sexual

En el desarrollo normal del embrión intervienen varios genes que contribuyen a determinar el sexo del mis-

mo. Dentro de ellos se encuentran en las etapas más precoces de diferenciación, en la semana 6 SRY, WT-1, SF-1 y LIM1, seguidos en la semana 7 por SOX9, DAX1, SRY, WT1 y SF1 y en la semana 8 acompañados por el gen MIS. Estos genes codifican proteínas que se complementan, inducen e inhiben entre sí, características que serán reseñadas a continuación<sup>(3)</sup>.

Gen SRY: El gen SRY debe su nombre a la sigla en inglés de región determinante sexual del cromosoma Y, y se ubica en Yp11.3. Está compuesto por un solo exón y codifica una proteína de 204 aminoácidos. Se expresa desde etapas tempranas de la gestación hasta la edad adulta, siendo en esta última relacionada con el proceso de espermatogénesis<sup>(2)</sup>.

Se descubrió que correspondía al "factor determinante testicular" gracias a estudios en ratones, en los cuales se introducía el gen SRY en ratas XX y ello inducía el desarrollo sexual masculino<sup>(4)</sup>. Corroboraba esta hipótesis el hecho de comprobar la presencia de mutaciones en el gen SRY en más del 20% de las mujeres con cariogramas 46,XY y disgenesia gonadal pura<sup>(5)</sup>. Se desconoce qué gatilla la expresión de SRY y sobre su mecanismo de acción se piensa que dado que posee un dominio de 79 aminoácidos similar a los de las proteínas de alta movilidad que se unen al ADN, su función sería ligarse a sectores específicos del ADN y favorecer el ensamblaje de los complejos promotores de transcripción de otros genes implicados en la diferenciación sexual<sup>(6)</sup>.

Conocer que no todos los hombres portadores de mutaciones en el gen SRY tenían alteraciones en su diferenciación sexual y el mecanismo de acción propuesto para SRY estarían de acuerdo con la hipótesis de que la diferenciación sexual es un proceso poligénico, lo cual abrió todo un campo de investigación en busca de los componentes de esta cascada génica<sup>(7)</sup>.

Si bien se desconoce hasta el momento cuál o cuáles son los genes blanco de SRY, por estudios comparativos en animales se han propuesto: SOX9, SF-1, DMRT1, GATA-4, Dhh, testatin, LIM1 y WNT1.

SF-1: El gen para el factor esteroideogénico 1 (SF-1), se ubica en el cromosoma 9q33. Se expresa desde la 6ª semana de desarrollo embrionario en las gónadas, el hipotálamo y la glándula suprarrenal. Codifica para receptores nucleares huérfanos (que no tienen ligando conocido) y además posee la capacidad de ligarse al ADN, se piensa por ello que funciona como un factor regulador transcripcional positivo para los genes de las enzimas que median la síntesis de andrógenos fetales.<sup>(3)</sup> Así mismo por estudios experimentales se conoce que facilita la expresión del gen MIS<sup>(7)</sup>.

WT1: El gen del Tumor de Wilms (WT1), mapeado en el cromosoma 11p13. Está compuesto por 10 exones y 50kb. Los últimos 4 exones codifican para un dominio tipo dedo de zinc, o sea, que es capaz de unirse al ADN y reprimir la transcripción de un gen. Durante el período embrionario la proteína se expresa en riñones, útero, gónada indiferenciada, células de Sertoli y células de la granulosa y epitelio ovárico. Se sabe que es un gen supresor tumoral e inductor indirecto de la transcripción de MIS, a través de la potenciación de la acción del SF-1, una vez se ha expresado en el testículo fetal. El sinergismo entre SF-1 y WT1 se ve abolido en los pacientes con tumor de Wilms y anomalías genitales que tienen mutaciones en WT1<sup>(3)</sup>.

LIM-1: El gen LIM-1, es un homeobox, es decir un gen que contribuye al desarrollo embrionario. Está mapeado en el cromosoma 11p12-p13, tiene 5 exones y codifica para una proteína de 384 aminoácidos. Se expresa en las gónadas, cerebro, timo y amígdalas palatinas fetales. Su expresión se produce temprana y fugazmente durante la vida embrionaria<sup>(3)</sup>.

DAX-1: El gen DAX-1 fue inicialmente identificado como el responsable de la hipoplasia adrenal congénita ligada al cromosoma X. Está ubicado en el brazo corto del cromosoma Xp21.2 - p21.3. Se encuentra de acuerdo a estudios de desarrollo embrionario en las gónadas y conductos genitourinarios des-

de la semana 7 de gestación. Presenta dimorfismo sexual, siendo así como se disminuye su expresión durante la formación de los testículos y se incrementa en la formación de los ovarios. Se ha postulado como mecanismo de acción que DAX-1, codifica para una proteína tipo receptor huérfano, actuaría como un factor represor de la transcripción que antagonizaría con el «programa masculino» desencadenado por SRY, condición que a su vez contribuiría a aclarar el por qué no todas las mujeres XX con secuencias de SRY desarrollan un fenotipo masculino.

El gen DAX-1 se ha visto implicado en el sexo reverso dosis sensible, es decir, individuos XY que porten una doble copia de este gen (como lo hacen normalmente las mujeres por tener dos cromosomas X) se diferenciarán a fenotipo femenino. No obstante, existen excepciones y ello plantea que no sólo el efecto de sobredosis de DAX-1 condicionaría el sexo reverso, sino que es éste y otros múltiples factores génicos y hormonales los que estarían involucrados. Existe ahora evidencia que DAX-1 reprime la transcripción del gen SF-1 y antagoniza la interacción funcional entre SF1 y WT1.

Se cree además que DAX-1 tiene un rol en la formación y adecuado funcionamiento de los ovarios, pues mujeres XX con deleciones de este gen, así como las mujeres 45,X presentan disgenesia gonadal, por lo cual se ha propuesto sea denominado como el factor determinante ovárico. (8)

MIS: El gen que codifica para la sustancia inhibidora de Müller (MIS), tiene 180 pb, su transcripción es promovida por SF-1, SOX9, WT-1 y GATA-4, genes que se expresan muy tempranamente en el periodo embrionario. Su expresión está limitada a los testículos fetales y gónadas postnatales (células de Sertoli) y la proteína que codifica es la responsable de la involución de los conductos de Müller en el hombre. (3)

SOX9: El gen SOX9 está ubicado mapeado en el cromosoma 17q24.3-q25, tiene 4,5kb y codifica una proteína de 509 aminoácidos, necesaria para el adecuado desarrollo del cartilago y el crecimiento

testicular. Se encuentra expresado en los condrocitos y las células de Sertoli. Se le relacionó con la diferenciación sexual dado a que se encuentra implicado en la etiopatogenia de la displasia camptomélica, enfermedad en la que pueden aparecer casos de sexo reverso (es decir, pacientes XY o XX con genitales femeninos o masculinos respectivamente). Dado que se expresa en las células de Sertoli y que se ve sobrepresado en los hombres y disminuida su expresión en las mujeres, se piensa que podría tratarse de uno de los genes cuya expresión está mediada por SRY. Actúa junto a SF-1 como inductor de la transcripción de MIS (5).

GATA-4: GATA-4 es un gen que codifica para una proteína cuya estructura le permite actuar como un factor de transcripción tipo dedos de zinc. Tiene un rol importante en la formación del corazón y de la línea eritroide, pero además se le ha encontrado en las células somáticas de la gónada indiferenciada y en los testículos fetales (sólo se expresa una vez que han involucionado los conductos de Müller). Su función sería colaborar con la expresión fetal tardía de MIS. (3,7)

InsL3: Así como es importante para la diferenciación sexual del hombre la regresión de las estructuras de Müller, el descenso testicular juega un papel importante en este proceso. Dicho descenso se logra con la perfecta coordinación del ligamento craneal suspensorio y el gubernaculum testis, este último es el que finalmente facilita el descenso del testículo a la cavidad escrotal y se sabe que para su desarrollo se requiere de la acción de la hormona codificada por el gen similar a la insulina tipo 3 (InsL3), el cual ha sido mapeado en el cromosoma 19p13.2. La expresión de InsL3 es facilitada por SF-1 (3).

WNT4: Mapeado en el cromosoma 1p35. Suprime la síntesis de andrógenos por el ovario y se desconoce mediante qué otros mecanismos inhibe la acción de los genes que contribuyen a la diferenciación gonadal masculina (9,10).

### Conclusiones

Con mayores conocimientos, cada vez más se comprueba que es la perfecta coordinación de diferentes genes la que regula la diferenciación sexual normal en el embrión humano. Dichos genes no están, contrario a los conceptos previos, sólo ubicados en los cromosomas sexuales (X e Y), sino que además participan en este proceso varias autosomas. Las proteínas codificadas por los genes descritos hasta el momento no dan cuenta de todas las variantes clínicas observadas, lo cual deja aún abierta la puerta para nuevas investigaciones en este campo.

### Referencias

1. Youlton R.  
*Trastornos de la diferenciación sexual. Cap. 19. En: Rizzardini M, ed: Pediatría. Primera Edición. Santiago, Chile: Ediciones Técnicas Mediterráneo Ltda. 1999; 827-34.*
2. McElreavey K, Fellous M.  
*Sex Determination and the Y Chromosome. Am J Med Genet 1999; 89: 176-85*
3. Roberts L, Shen J, Ingraham H.  
*Human Genetics '99: Sexual Development. New Solution to an Ancient Riddle: Defining the Differences between Adam and Eve. Am J Med Genet 1999; 65: 933-42.*
4. Koopman P, Munsterberg A, Capel B, Vinian N, Lovell-Badge R.  
*Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. Nature 1991; 351: 117-21.*
5. Cameron FJ, Sinclair AH.  
*Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. Hum Mutat 1997 9: 388-95*
6. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW et al.  
*A gen from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990; 346 : 240-44.*
7. Swain A, Lovell-Badge R.  
*Mammalian sex determination: a molecular drama. Genes Dev 1999; 13: 755-67*
8. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R.  
*Dax-1 expression is consistent with a role in sex determination as well as in adrenal and hypothalamus function. Nat Genet 1998; 12: 404-9.*
9. Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP.

*Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. Nature 1999, 397: 405-9.*

10. Simpsom JL, Rajkovic A.  
*Ovarian differentiation and gonadal failure. Am J Med Genet, 1999; 89: 186-200.*

Nota: Un excelente recurso para bases de datos de genética es «Online Mendelian Inheritance in Man»: [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim)