

## UN LARGO CAMINO HACIA LA DETERMINACIÓN SEXUAL

Marta González Feroso

*Estudiante del 2º curso de Medicina en la Universidad de Santiago de Compostela.*

¿XY ó XX?, ¿hombre o mujer? Aunque no lo parezca a simple vista, no se trata de la misma pregunta. La determinación del sexo en el marco social es un trámite de primeras impresiones donde lo usual es fiarnos del aspecto externo del sujeto. En realidad es lógico pensarlo ya que estadísticamente esta asociación es correcta, pero el conocimiento sobre los pasos andados hasta esta diferenciación aún es, de la misma manera, «estadísticamente» minoritario.

Incluso para toda la comunidad científica todavía existen fases del desarrollo más temprano que no han podido ser estudiadas por problemas éticos y de los cuales se desconocen toda su dinámica bioquímica, considerada, sin duda, de alta relevancia. Pero para pasos más tardíos como es la determinación sexual no hay más problemas que los que tendría cualquier investigación.

Pocos conocen la implicación de diferentes niveles en la determinación sexual. Actualmente la considerada **determinación sexual primaria** se basa en la determinación gonadal indicada por la posesión del cariotipo XY o XX y que estrictamente depende de los cromosomas, no siendo usual que sea influenciada por el entorno.

La formación de los ovarios y de los testículos son dos procesos dirigidos activamente por genes. No existe un estado «por defecto» en la determinación sexual primaria. Además, ambos divergen en un precursor común, la gónada bipotencial. A continuación nuestro desarrollo sexual prosigue por una **determinación sexual secundaria** en la cual, la generación de un desarrollo adecuado recae sobre el importante papel hormonal.

En humanos, como ya hemos dicho, la elección entre el desarrollo masculino o femenino parte de una determinación genética. Esta determinación sexual tiene lugar cuando la gónada bipotencial del embrión se transforma en ovarios o testículos –a partir de la cuarta semana-. Este proceso es llevado a cabo por genes que han sido descubiertos por análisis en pacientes mujeres XY o hombres XX y confirmado a través de experimentos con ratones *knock out*. [*Semin. Reprod. Med.* 20(3):157-68 (2002)] Más tarde -hacia la séptima semana- debe producirse el desarrollo de los genitales a partir de los conductos de Wolf y conductos de Muller. Los conductos de Muller son formaciones en el embrión que contribuyen a la configuración del útero y los oviductos en el feto. Los conductos de Wolf son las bases del aparato genital masculino en el embrión de amniotas.

Entre las hormonas más importantes que influyen a lo largo de este periodo se cuentan la hormona

antimulleriana (AMH), los estrógenos, la testosterona o dehidrotestosterona (DHT), transformada enzimáticamente a partir de la testosterona por la alfa-5-reductasa. La DHT guarda una mayor afinidad por el receptor de andrógenos y es la responsable del desarrollo de los genitales externos masculinos [Anderson et al. 1991]. Por su parte, la AMH es un miembro de la familia del TGF- $\beta$  y parece actuar sobre las células del mesénquima que rodean los conductos de Muller y provocan la secreción de un factor que actúa de forma paracrina para conducirlo hacia la apoptosis.

La vía de la determinación testicular es mucho mejor conocida que la vía ovárica. En el brazo corto del cromosoma Y se encuentra un gen denominado SRY (*Sex determining region of the Y chromosome*), que es un gen reciente desde el punto de vista de la evolución. Sinclair y colaboradores (1990) encontraron una secuencia de DNA específicamente masculina que codificaba un péptido de 223 aminoácidos. Este péptido era probablemente un factor de transcripción, ya que contenía un dominio de unión al DNA llamado HMG (*High-Mobility-Group*) box. Este dominio ha sido descrito en varios factores de transcripción y en proteínas no histonas de la cromatina. La unión del HMG-box con el DNA induce su plegamiento en dicha región. Sin embargo, en el año 2002 [Ohe et al. *Proc Natl Acad Sci.* 99(3):1146-51 (2002)] se demostró que la Proteína SRY se relaciona más con el *splicing*, en procesos de regulación del preARNm.

De todos modos, SRY desencadena una cascada genética compleja que conduce hacia la diferenciación testicular (Todavía no se han encontrado elementos de respuesta a SRY en los promotores de los genes colaboradores en el proceso). En esta cascada dos genes juegan un papel crucial en la diferenciación masculina, SOX9 y FGF9 que contribuyen a la formación del esbozo gonadal masculino.

SOX9 no está localizado en un cromosoma sexual (cromosoma 17) e induce la activación de la AMH y también de FGF9. El punto de unión de la vía entre SRY y SOX9 es el factor esteroideogénico 1 (SF1). Este factor induce la producción de AMH por las células de Sertoli y de testosterona por las células de Leydig. A su vez se ha visto que FGF9 es necesario para que células del mesonefro migren hacia el esbozo gonadal, proceso necesario para una correcta diferenciación testicular.

Recientemente y contribuyendo de manera espectacular al conocimiento de todo este proceso se propone que las diferencias entre los sexos comienzan a desarrollarse antes incluso de la diferenciación de las células de Sertoli (papel que desempeña la activación del gen SRY) incluyendo un incremento en la talla gonadal y en la proliferación celular. También hay evidencia de transcripción de genes

ligados a X o ligados a Y, y de una tasa metabólica basal aumentada en los embriones XY.

Esta hipótesis lleva a pensar que los genes actúan incrementando la tasa metabólica basal más que la diferenciación de las células de Sertoli. Esto no parece tan descabellado si recordamos que en algunos reptiles como cocodrilos o tortugas su determinación sexual es dependiente de la temperatura. Si esto fuera cierto significaría que el sexo masculino está determinado por genes heredados del padre que regulan los genes maternos residentes en la mitocondria, siendo este orgánulo el responsable de las provisiones energéticas del metabolismo en las células eucariotas [Mittwoch U. *J Theor Biol.* 228(3):359-65 (2004)].

Y centrándonos de nuevo en el tema principal, desde Aristóteles hasta evolucionistas como Herbert Spencer se ha promovido la idea de la mujer como un desarrollo incompleto del hombre. Sin embargo, durante la determinación sexual secundaria, el ser mujer fenotípicamente es considerado como un estado «por defecto» [Eicher, E. et al. *Annu. Rev. Genet.* 20: 327-360 (1986)]. Por ejemplo, tanto la falta de hormona antimulleriana que debe atrofiar los conductos de Muller y permitir que se desarrollen los genitales masculinos como el síndrome de insensibilidad a andrógenos, conducen a un fenotipo de mujer.

Cuando Jost (1953) extirpó las gónadas fetales de un conejo antes de que se hubieran diferenciado comprobó que tanto los conejos con dotación cromosómica XX como los XY presentaban un fenotipo femenino. Esto nos llevaba de nuevo a fijarnos en la importancia de las hormonas secretadas por la gónadas en el periodo fetal. También por esta causa existen los llamados «Freemartin», casos en los que se desarrollan dos gemelos, uno XX y otro XY, y el que presenta un cariotipo XX parece desarrollar características secundarias masculinas por la influencia hormonal de su hermano.

Aquí llega, por lo menos en lo que a mí concierne, el mayor problema. Nos resulta difícil a estas alturas determinar, además de los aspectos externos de los genitales, todas las funciones derivadas de la acción hormonal sobre las distintas regiones de nuestro cuerpo en desarrollo. Es bien sabido que los receptores de andrógenos tienen una variada localización tisular, lo cual induce a pensar que la influencia hormonal va más allá de «nuestra cintura para abajo». Los receptores de

hormonas sexuales se encuentran en estructuras del sistema nervioso central; no solo en nuestros órganos reproductivos o mamas, sino en el sistema óseo, cardiovascular, etc... [Emmen JM, *Gynecol Endocrinol.* 17(2):169-76 (2003)].

En estos últimos años una vía de investigación bastante importante ha estudiado los posibles dimorfismos sexuales en el cerebro. Se han encontrado diferencias estructurales en una parte del hipotálamo anterior del humano, denominada INAH3. Estas diferencias se basan simplemente en una alteración volumétrica en la que los hombres tenían un componente INAH3 mayor que las mujeres, pero todos estos resultados no tienen significación estadística. [LeVay et al. *Science* 253(5023):1034-7 (1991)].

Estos estudios han sido también utilizados para buscar el gen que determine nuestra orientación sexual. Pero, como todo en la amplia biología del desarrollo, sería muy arriesgado confiar en que esto es el resultado de un solo factor, y que además ese factor forme parte sólo de nuestros genes. En el estudio de la INAH3 se descubrió, a través de una pequeña muestra de individuos homosexuales, que estos también poseían un volumen menor de esta parte del hipotálamo. Dentro de estos resultados también se comprobó que el número de neuronas no difería sin embargo, llevándonos de nuevo a una incertidumbre sobre su posible significado (Byne et al. *luHorm. Behav.* 40(2):86-92 (2001)).

El origen del comportamiento humano siempre ha sido objeto de nuestra admiración, albergando *per se* un atractivo misterio, y preguntarnos ahora por qué los seres humanos se sienten atraídos por un determinado rol sexual no podría responderse simplemente con estudios dependientes de la genética ni hormonales, que quizá sí tienen todavía algún sentido en especies animales menos complejas y sin una estructura social como la nuestra. Y como sabiamente comentaba *Scott F. Gilbert* en el libro de *Developmental Biology*: «A pesar de la importancia que tienen nuestros deseos en la vida, éstos no pueden ser detectados por hibridación *in situ* o aislados por anticuerpos monoclonales». Quizá tengamos que dar las gracias por ello ;-)

Querría agradecer las enseñanzas y motivación necesarias para la redacción de este artículo a mi profesor de la facultad V. M. Arce.

---

## MENS-TOCONDRIA SANA IN CORPORE SANO

---

Marisol Corral-Debrinski.

*Investigadora del CNRS. Hôpital Saint-Antoine, Faculté de Médecine, Paris (Francia)*

---

Las mitocondrias son unos orgánulos fundamentales a la vida celular: producen más del 90 % de la energía celular en forma de ATP. Paradójicamente, la mitocondria está implicada igualmente en el fenómeno de muerte celular

programada o «apoptosis». Las predicciones actuales estiman aproximadamente que de las 1500 proteínas que la constituyen, sólo el 40 % se han identificado claramente en el hombre y en el ratón. Toda alteración de la función