



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**ETAPAS Y ANOMALÍAS DE LA
DIFERENCIACIÓN SEXUAL HUMANA**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
PRESENTA
CLAUDIA BERENICE BALDERAS ARROYO

ASESORA:
DRA. GILDA FLORES ROSALES

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por haberme permitido llegar hasta este momento dándome salud y las fuerzas necesarias para continuar luchando día tras día y seguir adelante rompiendo todas las barreras que se me presenten.

A MIS PADRES:

Ni una vida me bastara para agradecerles lo que ahora soy, jamás olviden que los amo mucho, les dedico este proyecto y toda mi carrera universitaria porque me han enseñado a aceptar la vida como es. Porque han forjado una mujer de provecho. Porque siempre me han apoyado cuando los he necesitado. Porque la vida me ha premiado con unos padres como ustedes. Porque no todo es felicidad, sino también dolor y ustedes me han enseñado a soportarlo. Porque me han guiado por un camino recto y honrado. Porque me han enseñado a ser humilde. Porque la vida es dura pero sabia. Por todo esto, hoy les digo: esto no es el final, sino el inicio de una vida de triunfos.

A MIS HERMANOS:

Por ser un ejemplo a seguir, por su apoyo para llegar al término de un ciclo más en mi preparación, que su sentido del humor siga tocando mi vida siempre, los quiero mucho.

A JORGE OLVERA SANDOVAL:

Porque siempre hubo una palabra cuando mas lo necesite. Porque siempre has estado a mi lado en lo bueno y en lo adverso. Por ser, por estar, por existir, por tu amor gracias. Te amo

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:

A mis compañeros por su tolerancia durante la carrera, pero principalmente a mis amigos de la carrera y externos por haber llegado a mi vida y compartir momentos agradables y tristes, por su cariño, comprensión y apoyo muchas gracias siempre estarán presentes en mi corazón.

A DRA. GILDA FLORES ROSALES:

Con admiración y respeto, por el apoyo y el tiempo brindado hasta el final, por su ejemplo, por su paciencia, por sus consejos, por transmitirme su conocimiento, por ser mi directora de tesis y un digno ejemplo a seguir muchísimas gracias.

A MIS MAESTROS:

Por sus enseñanzas, por el conocimiento adquirido y por ser parte de mi formación profesional, así mismo agradezco a mis sinodales, por el tiempo prestado para la revisión del presente trabajo.

DRA. CORAL BARBAS Y DRA. ALMA REVILLA:

Gracias por darme esta gran oportunidad de seguirme formando como profesionista, por su apoyo para cerrar este gran ciclo de mi vida y comenzar con otro aun mejor, gracias por hacer mi sueño realidad, por el conocimiento que ahora estoy adquiriendo y por este crecimiento profesional pero sobre todo personal que me esta cambiando la vida.

A:

La Universidad Nacional Autónoma de México, a la Escuela Nacional Preparatoria No. 9 Pedro de Alba, pero principalmente a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por formarme como una gran profesionista, así mismo a la Universidad CEU San Pablo (Madrid) por aceptarme para formar parte de sus alumnos de doctorado.

A todos aquellos que participaron directamente o indirectamente en la colaboración de esta tesis ¡Gracias a ustedes!

ÍNDICE

Abreviaturas	I
Glosario	III
Índice de figuras	IX
Índice de tablas	X
Objetivos	XI

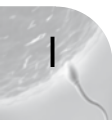
I. REPRODUCCIÓN	1
A) Reproducción asexual	5
B) Reproducción sexual	10
a. Meiosis en organismos vegetales	16
b. Meiosis en organismos animales	18
c. Origen de las células germinales primordiales	20
d. Espermatogénesis	21
e. Oogénesis	24
C) Determinación del sexo en diferentes especies	27
D) Generalidades de la diferenciación sexual	29
E) Dimorfismo sexual	31

II. CROMOSOMAS SEXUALES	33
A) Cromosoma Y	33
B) Cromosoma X	38
C) Cromatina X	44
a. Inactivación del cromosoma X	46

III. DIFERENCIACIÓN SEXUAL HUMANA	53
A) Etapa cromosómica	53
B) Etapa gonadal	65
C) Etapa fenotípica	73
IV. GENES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL	79
A) Expresión génica	79
B) Expresión de genes del cromosoma Y	88
C) Expresión de genes del cromosoma X	94
V. ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL	97
A) Disgenesia gonadal 45, X	99
B) Reversión sexual	106
C) Disgenesia gonadal pura 46, XX	108
D) Disgenesia gonadal pura 46, XY	111
E) Hermafroditismo verdadero	114
VI. CONCLUSIONES	119
VII. BIBLIOGRAFÍA	121

ABREVIATURAS

AHC	Hipoplasia adrenal congénita
AMH	Hormona anti Mulleriana
CGP	Células germinales primordiales
CI	Coefficiente intelectual
DAX1	Región crítica DSS/AHC en el cromosoma X
dpc	Días posteriores al coito
DSS	Reversión sexual sensible de dosis
DGP	Disgenesia Gonadal Pura
DHT	Dihidrotestosterona
dpc	Días post coito
FDT	Factor determinante testicular
FSH	Hormona folículo estimulante
HMG	Grupo de alta movilidad
HV	Hermafroditismo verdadero
IGF-I	Factor de crecimiento tipo insulina I
IGF-II	Factor de crecimiento tipo insulina II
kb	Kilobase
kDa	Kilodaltones
LH	Hormona luteinizante
MIS	Sustancia inhibidora Mulleriana
SF1	Factor esteroideogénico 1
SRY	Región determinante del sexo del cromosoma Y



Tdy	Gen determinante testicular el cromosoma Y murino
WAGR	Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental
WT1	Gen supresor del tumor de Wilms
X^M	Cromosoma X derivado de la madre
X^P	Cromosoma X derivado del padre

GLOSARIO

Apoptosis: Muerte celular programada, proceso celular genéticamente controlado por el que las células inducen su propia muerte en respuesta a determinados estímulos.

Amenorrea secundaria: Ausencia de menstruación cuando existieron reglas previas normales.

Amenorrea primaria: Ausencia de periodos menstruales.

Azoospermia: Ausencia de espermatozoides.

Atresia: Falta de perforación u oclusión de un orificio o conducto normal del cuerpo humano.

Aracnodactilia: Condición física en la cual los dedos aparecen largos, delgados, curvados, semejando las patas de una araña.

Beflarofimosis: Disminución del tamaño de la apertura palpebral.

Cúbito valgo: Describe básicamente una situación en la cual la persona parada con los brazos a los lados, presentará los hombros levemente caídos.

Coartación aórtica: Constricción de la arteria principal que parte del corazón.

Criptorquidia: Etimológicamente testículo oculto, es la falta de descenso testicular completo, tanto unilateral como bilateral, de forma que la gónada se encuentra fuera del escroto.

Dimorfismo sexual: Diferencias morfológicas, bioquímicas, fisiológicas y de comportamiento tanto de machos como de hembras.

Dedos de Zinc: Consiste en espaciamentos específicos conformados por residuos de cisteínas e histidinas que permiten la unión de cationes Zn^{2+} a la proteína, produciéndose un enlace coordinativo del metal en el centro de ellos. Este fenómeno confiere al dominio el aspecto de un dedo, por lo cual es llamado comunmente “dedo de zinc”. Estos dominios pueden encajar en los surcos mayores del ADN. El acople de estos factores regulatorios abarca la mitad de una vuelta de la doble hélice del ADN.

Eunucoide: Hombre con testículos fisiológicamente inactivos.

Epicanthus: Definido por un pliegue vertical en el canto interno del ojo.

Exón: Fragmento codificante de un gen que es traducido a proteína.

Factor de transcripción: Proteínas de localización nuclear que se unen a secuencias específicas de DNA y que modulan la expresión de los genes.

Foliculogénesis: Formación y maduración de los folículos en los ovarios.

Gen homeótico: Gen que contiene una secuencia de 180 pares de bases (homeobox) que codifica una secuencia de 60 aminoácidos que actúa como sitio de unión al ADN y regula la expresión de otros genes, sobre todo durante el desarrollo, además es un tipo de gen cuya función específica es la de determinar el patrón corporal.

Ginecomastia: Agrandamiento patológico de una o ambas glándulas mamarias en el hombre.

Gonadoblastoma: Tumor raro compuesto por una combinación de células germinales y cordones sexuales-estroma que afecta exclusivamente a pacientes con disgenesia gonadal.

Haploinsuficiencia: Fenómeno por el cual algunos genes expresan un fenotipo anormal, cuando no se encuentran en la dosis génica adecuada.

Intrón: Fragmento no codificante de un gen.

Isocromosoma: Cromosoma metacéntrico anormal que se produce durante la meiosis o mitosis, cuando la división del centrómero se produce según el plano horizontal en vez de vertical. Ambos brazos del isocromosoma son genéticamente idénticos pero en sentido inverso.

Hirsutismo: Crecimiento excesivo de vello terminal en mujeres siguiendo un patrón masculino de distribución.

Hipospadia: Malformación que afecta la abertura uretral y el prepucio en el pene del hombre.

Linfedema congénito: Hinchazón causada por una interferencia con el drenaje normal de la linfa a la sangre, el linfedema congénito se debe a que la persona nace con un número reducido de vasos linfáticos, que son insuficientes para contener toda la linfa.

Mutación: Cambio en la secuencia de bases del DNA de un organismo, puede ser una variación espontánea o inducida del genoma.

Mosaicismo: Existencia de más de una estirpe celular en un mismo individuo originadas después de la fecundación por algún fenómeno genético anormal.

Ptoxis: Caída del párpado superior, esta caída puede ser total es decir cubre todo el área de la pupila o parcial.

Paladar ojival: Paladar estrecho, muy elevado y asemeja la forma de una campana.

Ptiregión: Crecimiento anormal de tejido sobre la córnea, superficie anterior del ojo que normalmente es transparente y sin vasos sanguíneos.

Quimera: Aparición de líneas celulares distintas originadas a partir de diferentes fuentes de fecundación. En este caso se puede distinguir entre quimeras cigóticas -producidas por la fecundación simultánea del óvulo por un espermatozoide y de un cuerpo polar derivado del mismo ovocito primario por otro espermatozoide, originando un solo individuo- y quimeras postcigóticas producidas por fusión de dos embriones distintos.

Receptor nuclear: Proteína soluble localizada en el citoplasma o en el núcleo celular, los receptores nucleares son activadores de la transcripción activados por ligandos, que se transportan con el ligando u hormona, que pasan a través de la membrana nuclear al interior del núcleo celular y activan la transcripción de ciertos genes y por lo tanto la producción de una proteína, los receptores nucleares que son activados por hormonas activan receptores específicos del DNA llamados elementos sensibles a hormonas.

Receptor huérfano: Receptor para el cual aún no se han identificado ligandos endógenos.

Translocación: Fusión de un cromosoma de un par con otro de otro par después de la pérdida de un segmento de esos cromosomas.

Transgen: Gen de un organismo que ha sido incorporado en el genoma de otro organismo de diferente especie.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diferencias conceptuales entre mitosis y meiosis.	16
Figura 2. Tipos de división celular.	23
Figura 3. Mapa físico del cromosoma Y.	35
Figura 4. Mapa físico del cromosoma X.	43
Figura 5. Esquema de la diferenciación fija o hipótesis de Lyon de la conducta del cromosoma X en las células somáticas de la mujer.	49
Figura 6. Secuencia de acontecimientos en la diferenciación sexual.	65
Figura 7. Esquema de la determinación y la diferenciación sexuales en el ser humano.	71
Figura 8. Representación esquemática del desarrollo sexual masculino y femenino.	76
Figura 9. Desarrollo sexual masculino y femenino.	78
Figura 10. La actividad genética puede controlarse a nivel de (a) la transcripción, (b) el procesamiento, (c) el transporte nucleocitoplásmico, y (d) la selección de mRNA para su traducción o su degradación.	79
Figura 11. Esquema hipotético de genes en los cromosomas sexuales y autosomas, participantes en la determinación y diferenciación del sexo.	82
Figura 12. Diferentes desórdenes y padecimientos durante el desarrollo de la cresta urogenital.	98
Figura 13. Representación del cariotipo del Síndrome de Turner.	99
Figura 14. Forma típica del síndrome de Turner.	101

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Algunos genes que componen al cromosoma Y	36
Tabla 2. Algunos genes que componen al cromosoma X	40
Tabla 3. Genes involucrados en la diferenciación gonadal y genital.	59
Tabla 4. Genes participantes en el desarrollo gonadal humano y síndrome o disgenesia a las que se les asocia.	61
Tabla 5. Principales eventos responsables de la diferenciación de gónadas y genitales.	93
Tabla 6. Características clínicas de la disgenesia gonadal 45,X.	100
Tabla 7. Características clínicas de la DGP 46,XX.	108
Tabla 8. Características clínicas de la DGP 46,XY.	112
Tabla 9. Características clínicas del hermafroditismo verdadero.	116

OBJETIVOS

▪A través de una revisión bibliográfica, hemerográfica y de sitios web describir el mecanismo de diferenciación sexual en humanos, así como los posibles errores que pudieran presentarse durante cualquiera de sus etapas y por lo tanto al desarrollo de diferentes patologías, integrando los conocimientos del proceso de diferenciación sexual que proporcionan las tres principales áreas de su estudio: biología, genética y embriología.

▪Relacionar, integrar y considerar las etapas que llevan al desarrollo sexual normal y patológico en el humano.

▪Conocer las funciones biológicas de los cromosomas sexuales X y Y en el humano de manera individual y en conjunto que determinarán el desarrollo sexual.

▪Dar a conocer la etiología y características clínicas más representativas de algunas patologías asociadas con los errores de la diferenciación sexual.



I. REPRODUCCIÓN

REPRODUCCIÓN

Cualquiera de nosotros en el fondo no es más que una copia modificada de la molécula con capacidad autorreplicativa que inició la vida en la Tierra, cubierta con una envoltura protectora lo suficientemente eficaz como para cuidar de nuestra molécula genética el tiempo necesario para poder pasar otra copia a la generación siguiente. Esta visión de un ser vivo es sumamente reduccionista, y llevar al límite el reduccionismo puede ser peligroso, pero en este caso tiene la ventaja de que permite caer en la cuenta de algo interesante, cómo es que todos los organismos vivos que existen y han existido tienen una relación de parentesco. Naturalmente, los que existan en el futuro también serán nuestros parientes.

Muchos avatares y modificaciones han sufrido las moléculas genéticas y sus envolturas a lo largo de los cuatro a cinco mil millones de años que se calcula que llevan sobre la tierra. El proceso que engloba todas ellas a lo largo del tiempo se denomina evolución biológica. La evolución se define como la transformación de la forma y el modo de existencia de los organismos, de tal modo que los descendientes difieran de sus predecesores. Es decir, la definición de evolución engloba dos conceptos: el primero es la

continuidad entre los seres vivos de generación en generación, y el segundo es la modificación de los organismos a lo largo del tiempo (Puertas, 1992).

La genética tiene por tanto un papel importante que cumplir para estudiar y entender la evolución, contribuyendo así a unificar todas las ramas de la biología, pues la genética estudia la fenomenología y la fisiología de la herencia, explica la continuidad de los seres vivos a través de las generaciones, además de la variación de los caracteres biológicos entre los individuos de la misma generación y entre los de la distintas generaciones.

La evolución agrupa todas las ramas de la biología porque según se avanza en el conocimiento de cualquiera de ellas, se encuentran pruebas inequívocas de continuidad y variación entre los seres vivos, es decir, pruebas de la evolución biológica, históricamente las primeras pruebas concluyentes procedieron de la paleontología.

El paso esencial para la fundación del pensamiento evolutivo moderno se dio a partir de las teorías darwinistas cuyo concepto medular es que unas especies derivan de otras, es decir, que los seres vivos de hoy en día proceden de otros organismos pertenecientes

a especies diferentes que vivieron en épocas remotas y que actualmente están representados en los fósiles. Esta idea se basaba en observaciones minuciosas tanto de las formaciones geológicas que evidenciaban la transformación de la superficie terrestre a lo largo del tiempo, como de la comparación de las semejanzas y diferencias entre la morfología de las especies vivientes y los fósiles. La teoría darwinista afirma que la única explicación de estas similitudes es que las especies se pueden transformar a lo largo del tiempo, dando origen a especies nuevas y extinguiéndose las preexistentes (Nei, 2006).

La teoría darwinista además proporciona una explicación para esta transformación, la idea es la siguiente: cuando existen muchos individuos compitiendo por unos recursos limitados en un mismo hábitat se crea una lucha por la existencia, en la que tendrán mayor oportunidad de sobrevivir los individuos que estén mejor adaptados a su ambiente. Así cuando mayor sea la adaptación, mayores serán las posibilidades de llegar a la edad reproductora y dejar más hijos a la generación siguiente. De esta manera los hijos heredarán de sus padres las cualidades que le confieren mayor adaptación y, con el paso de las generaciones los individuos tenderán a adaptarse al ambiente en el que viven. El proceso por el cual no todos los individuos tienen

el mismo éxito reproductivo en un ambiente determinado, sino que unos dejan más descendientes que otros a la generación siguiente, se denomina selección natural. Por consiguiente, la selección natural explica la adaptación de las especies a su ambiente (Shanks, 2007).

La bioquímica, la genética molecular y, en general, la biología molecular ha unido definitivamente a todos los seres vivos al demostrar que todos somos iguales en cuanto a los mecanismos moleculares para vivir, reproducirnos y expresar caracteres biológicos que recibimos de la generación anterior y traspasamos a la siguiente. Todos somos como somos porque hemos recibido una información genética de nuestros predecesores, cuyas unidades se llaman genes. Los genes están constituidos del mismo material en todas las células: el ácido desoxorribonucleico, denominado habitualmente con las siglas DNA, capaz de copiarse a sí mismo y así reproducirse de una generación a otra.

Los mecanismos de expresión de los genes son siempre idénticos: el DNA primero se transcribe a RNA y luego se traduce a proteínas, que son las encargadas de llevar a cabo todo el metabolismo celular. La clave de equivalencia entre el RNA y las proteínas, el

sistema de síntesis proteica y las reacciones metabólicas por las que se pasa de un compuesto a otro compuesto mediante la adición o supresión de pequeñas moléculas como CO₂, agua, etc., son comunes a todos los seres vivos, lo que se toma como prueba definitiva de la unidad y el origen común de todos los seres vivos (Puertas, 1992).

REPRODUCCIÓN ASEXUAL

La reproducción es asexual cuando tiene lugar sin recombinación de material hereditario, apomixis (del griego = *sin*, y *mixis* = mezclarse) es el término general con que se le designa. El caso más sencillo se encuentra en la plantas y animales unicelulares en donde se da la duplicación de los contenidos citoplásmicos y la replicación del material genético, a lo cual sigue la división de la célula en dos partes. La mayor parte de la reproducción en las bacterias, en las algas azules, en las algas unicelulares y protozoarios tiene lugar en esta forma. Estos organismos pueden formar células resistentes con un denso citoplasma repleto de reservas alimenticias y con una gruesa pared celular protectora. Estas células permiten a la especie tolerar condiciones desfavorables y frecuentemente


efectúan la dispersión. Las plantas pluricelulares también pueden reproducirse por células simples que se han formado por divisiones mitóticas (Gardner, 2005).

La reproducción asexual se caracteriza por los siguientes aspectos:

- Interviene un solo progenitor
- No participan los gametos
- Los descendientes son idénticos al progenitor
- Utilizan la mitosis o la fisión como proceso reproductivo

Como ejemplo de organismos que se reproducen asexualmente se tienen los organismos que forman parte de los reinos monera y protista. Dentro del reino monera se encuentran las bacterias y algas azul-verde; entre los protistas las algas verdes, algas pardas, amibas, hongos, microorganismos flagelados y ciliados.

La reproducción asexual genera nuevos individuos por la división mitótica de las células de un organismo monoparental, bien sea unicelular o multicelular. Aunque los detalles varían en función del organismo, la reproducción asexual está ampliamente extendida en la naturaleza. Los ejemplos incluyen la división mitótica de organismos unicelulares, la gemación de descendencia a partir del



cuerpo de un parental multicelular y la regeneración de organismos complejos a partir de fragmentos de un organismo parental. En las plantas, los organismos completos se pueden generar, incluso, a partir de células aisladas procedentes de una planta adulta.

Entre los tipos de reproducción asexual se tienen:

- **División binaria:** Entre los organismos procariontes que utilizan este tipo de reproducción asexual hay algunos microorganismos como las algas azul-verdes y las bacterias. A este método de reproducción también se le llama escisión binaria o “división en dos” y se caracteriza por una duplicación del DNA y una escisión del citoplasma para formar dos células hijas idénticas.

- **Gemación :** En este tipo de reproducción, el nuevo organismo surge como una pequeña yema o gema, la cual se puede desprender convirtiéndose en un nuevo individuo o bien, permanecer unida a la célula madre y formar parte de una colonia. Entre los organismos que se reproducen por gemación se encuentran las levaduras e hidras. Las esporas al caer en un medio adecuado, desarrollarán nuevos hongos; si las condiciones del medio son adversas, las esporas podrán permanecer

indefinidamente en ese sitio y brotarán cuando el medio les sea favorable, como ejemplo se encuentra *penicillium*, que es el hongo productor de la penicilina.

•Esporulación: Mediante este mecanismo se reproducen los hongos, quienes a través de una serie de divisiones celulares producen unas pequeñas células llamadas esporas, las cuales son altamente resistentes a las condiciones desfavorables del ambiente. El término viene de *spor* que significa semilla y se producen en el interior de una estructura llamada esporangio; cuando este madura, se abre y libera a las esporas.

•Reproducción vegetativa: El método consiste en desarrollar una nueva planta a partir de la siembra de una parte del organismo, a este fragmento del vegetal generalmente le llaman podo, broto o acodo. Este método, es utilizado de manera habitual por las personas que se dedican al cuidado y mantenimiento de los jardines o de las huertas de frutales, en algunas ocasiones es fácil observar este tipo de reproducción, ya que algunos vegetales como las cebollas se reproducen fácilmente por este método. Entre los árboles que se pueden reproducir por “acodos” se encuentran

los siguientes: Abedul, aguacate, cerezo, ciruelo, mango, manzano y limón entre otros.

•Regeneración: Mediante este tipo de reproducción asexual, los organismos pueden volver a formar las partes que han perdido, por ejemplo:

a) Los alacranes puede regenerar cola, aguijón, patas y pinzas.

b)Las salamandras regeneran patas y cola.


c)El ser humano puede regenerar piel, células sanguíneas, pelo, etc.

La mayoría de los organismos tienen una capacidad limitada de regeneración que no permite formar un organismo completo a partir de uno de los fragmentos; por ejemplo, el alacrán puede regenerar su aguijón, pero el aguijón no puede regenerar a un alacrán. La asexualidad permite el incremento rápido de genotipos que están bien adecuados a las condiciones prevalecientes, y constituye un medio de conservar genomas particularmente bien adaptados en lugar de dejarlos que se segreguen y se recombinen. La reproducción asexual puede ser un modo de perpetuar las

especies con éxito evolutivo. Mientras que las condiciones ambientales se mantienen constantes, la genética previsible de la reproducción asexual esta perfectamente adaptada para mantener la supervivencia de una población. Pero, si el entorno cambia, una población que se reproduce asexualmente puede no ser capaz de adaptarse a las nuevas circunstancias. En estas condiciones, normalmente, los organismos que se reproducen sexualmente suelen tener ventaja sobre los que lo hacen asexualmente (Paniagua, 2007).

REPRODUCCIÓN SEXUAL

En comparación con la reproducción asexual, en donde la progenie es genéticamente idéntica a la del único parental del que procede, la reproducción sexual permite que la información genética de los dos parentales se mezcle produciendo así, una descendencia, desde el punto de vista genético, ligeramente diferente entre sí y con respecto a los padres. Además, la descendencia presenta diferencias no predecibles, es decir, no podemos anticipar exactamente que combinación de genes recibirá un descendiente en concreto de sus padres.



En la especie humana, y en las demás especies que se reproducen sexualmente, los hijos muestran unas características biológicas parecidas a la de sus padres, pero no son idénticos a ellos. Es fácil darse cuenta que las características biológicas por las que nos parecemos o nos diferenciamos son hereditarias. Los individuos que se reproducen sexualmente muestran una variación genética de sus caracteres biológicos porque durante la reproducción cada parental aporta diferentes caracteres.

Cuando observamos los hijos de un organismo que se ha reproducido asexualmente, no encontramos variación genética de unos a otros. Es decir el conjunto de células u organismos derivados de una única célula ancestral por reproducción vegetativa, se denominan clon. Todos los individuos de un clon comparten por consiguiente, las mismas características hereditarias.

Si se considera que cada carácter biológico está directamente relacionado con un gen en cuanto que un gen es una entidad biológica por la que se transmite un carácter de los padres a los hijos. Ahora bien, un gen transmitido desde un padre a sus hijos no siempre se va a expresar de manera idéntica. Es decir aunque los

individuos de una línea pura, o los que se reproducen asexualmente compartan los mismos genes porque los han heredado iguales de sus padres, no todos esos individuos mostrarán un aspecto absolutamente idéntico en todas sus características biológicas, como si los descendientes de un parental fueran fotocopias o replicas obtenidas a partir de un mismo molde (Blanco, 1994).

Existen numerosos experimentos para demostrar que individuos que han heredado idénticos genes (porque proceden de reproducción asexual o porque son líneas puras) muestran un aspecto muy diferente dependiendo del ambiente al que estén sometidos durante su desarrollo. Esta expresión diferente de los genes dependiendo del ambiente se denomina norma de reacción. Quiere decir que los mismos genes pueden expresarse de diferente manera en distintos individuos, dependiendo del ambiente en el que esos individuos se desarrollen.

Con todo esto se puede decir que cada organismo individual muestra unas características biológicas observables que son la expresión del conjunto de sus genes en el ambiente en el que se ha desarrollado. Los genes se heredan, y pasan de una generación a la siguiente por medio de los gametos. Los fenotipos por el contrario,

no se heredan, porque aunque un genotipo puede repetirse en varios individuos (si estos se han reproducido asexualmente o forman parte de una línea pura) el resultado de la interacción de cada genotipo con el ambiente para dar lugar al adulto, muere con el individuo.

Por lo tanto un gen no determina un fenotipo actuando aisladamente, sino en relación con el ambiente y, en muchas ocasiones, con otros genes del mismo individuo, puesto que a lo largo de la embriogénesis van actuando unos y otros genes integradamente en el proceso ordenado del desarrollo. Este conjunto de factores puede, en ocasiones, hacer que aunque un organismo posea un gen determinado, no se manifieste su efecto en el fenotipo. También es posible que se manifieste en mayor o menor grado, estos fenómenos se denominan penetrancia y expresividad (Blanco, 1994).

El mecanismo más complejo y perfecto de reproducción es la reproducción sexual que acaece en los organismos con diferenciación sexual y está mediada por unas células haploides denominadas gametos. La unión de dos gametos, uno masculino y otro femenino, se denomina fecundación, y determina la formación

de un cigoto diploide, que reúne genes de ambos progenitores y constituye ya un nuevo individuo.

Este mecanismo de reproducción exige un tipo de división especial denominado meiosis, mediante el cual las células diploides originan células haploides que actúan ellas mismas como gametos o que, mediante una serie de mitosis, originen los gametos. Como consecuencia de la reproducción sexual, los hijos son genéticamente diferentes de sus progenitores, pero incluso los gametos procedentes de una misma meiosis difieren genéticamente entre sí debido a los intercambios de material genético que se produce durante la meiosis (Becker, 2007).

La meiosis se realiza mediante dos divisiones celulares especiales denominadas primera y segunda divisiones meióticas. La primera división meiótica se caracteriza porque, de cada par de cromosomas homólogos replicados, uno emigra a un polo y el otro al opuesto. Con ello se consigue reducir a la mitad el número de cromosomas. Antes de iniciarse la meiosis la cantidad de DNA se ha duplicado en el periodo S, igual que ocurre en las células somáticas que van a entrar en mitosis. Por eso, al final de la primera división meiótica

cada célula hija tiene un contenido de DNA igual a $2c$ como en las células hijas procedentes de la mitosis, pues aunque hay sólo la mitad de los cromosomas en las células procedentes de la primera división meiótica, cada uno de éstos posee dos cromátidas. Por el contrario las células hijas de la mitosis poseen dos dotaciones de cromosomas, pero cada cromosoma tiene una sola cromátida.

De este modo tanto en la mitosis como en la meiosis se parte de una célula con $2n$ cromosomas y $4c$ de DNA, pero mientras que en la mitosis cada una de las dos células hijas tiene $2n$ cromosomas y $2c$ de DNA, en la primera división meiótica cada célula hija tiene n cromosomas y $2c$ de DNA. La reducción de esta cantidad de DNA a c que es la que tendrá cada gameto tiene lugar en la segunda división meiótica (Figura 1) (Paniagua, 2007).

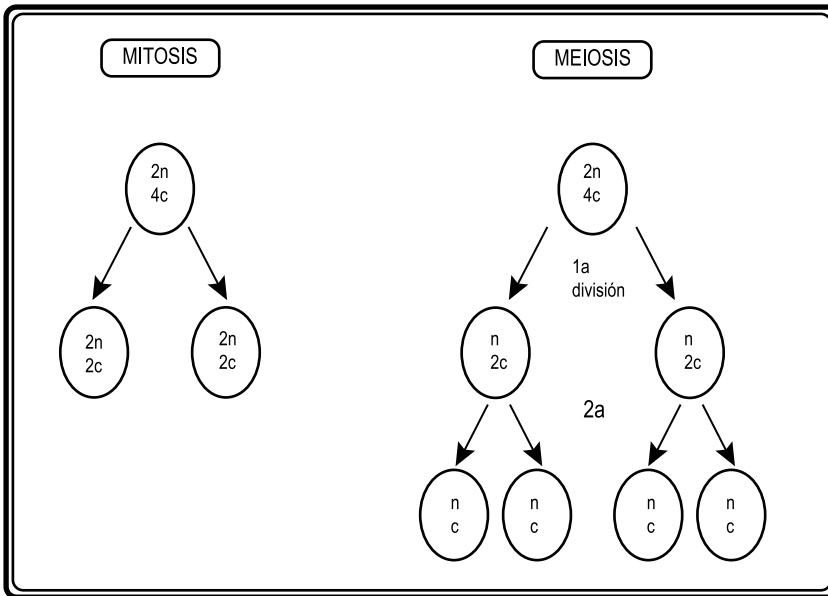


FIGURA 1. **DIFERENCIAS CONCEPTUALES BIOLÓGICAS ENTRE MITOSIS Y MEIOSIS.** La dotación cromosómica básica se presenta mediante la letra n ; $2n$ significa la dotación cromosómica diploide; $2c$ la cantidad de DNA tras la mitosis, en el periodo G_1 , previo a la replicación (Tomada y modificada de Paniagua, 2007).

MEIOSIS EN ORGANISMOS VEGETALES

En muchos organismos vegetales, tanto en el sexo masculino como en el femenino, tiene lugar una doble generación de individuos: el individuo diploide o esporofito, y el haploide o gametofito. La meiosis ocurre en el esporofito y da como resultado inmediato esporas haploides que originarán el gametofito. Éste forma gametos mediante mitosis de un grupo de células especializadas

y su diferenciación. Al unirse los gametos de diferente sexo se forma el cigoto que originará el esporofito, y el proceso se repite (Paniagua, 2007).

En las plantas superiores, como las angiospermas, el gametofito queda reducido a su mínima expresión, pues tan sólo consta de grano de polen en el sexo masculino o del saco embrionario en el sexo femenino. Ambas estructuras comprenden, además del correspondiente gameto, una o varias células haploides no germinales que pueden considerarse el soma del gametofito.

El órgano reproductor masculino de la flor de angiospermas es la antera. En su interior se encuentran las células madre de las microsporas, en las que se realiza la meiosis. Cada una de éstas da lugar a cuatro microsporas. Cada microspora se divide por mitosis formando dos células: el núcleo vegetativo y el núcleo generativo o germinativo. Después, el núcleo generativo se divide en dos núcleos espermáticos, cada uno rodeado por un citoplasma y una membrana plasmática propios. El conjunto de los tres núcleos queda rodeado por una gruesa pared formando el polen o gametofito masculino.

El órgano reproductor femenino de las angiospermas es el ovario. En su interior las células madre de las macrosporas o megasporas, de las que sólo una persiste mientras que las demás desaparecen. Cada macrospora se divide por mitosis tres veces dando lugar a siete células (una binucleada): dos sinérgidas, tres antípodas, la célula central con dos núcleos polares, y la oosfera. Su conjunto constituye el saco embrionario o gametofito femenino.

MEIOSIS EN ORGANISMOS ANIMALES

En los animales los gametos se originan directamente por meiosis. Los gametos masculinos se denominan espermatozoides, y se forman en los órganos sexuales denominados testículos o gónada masculina. Los gametos femeninos son los óvulos, y se forman en la gónada femenina u ovario.

Durante el desarrollo embrionario de las gónadas, las células germinales originan por mitosis células ligeramente diferentes que se denominan gonias (espermatogonias u ovogonias, según el sexo). Éstas, también mediante sucesivas mitosis, se diferencian hasta convertirse en citos de primer orden (espermatoцитos primarios u ovocitos primarios) (Grambach, 1998).

Cada uno de los citos de primer orden realiza la primera división meiótica, dando lugar a dos citos de segundo orden. En la espermatogénesis, estas divisiones, que son muy rápidas, se inician con la madurez sexual y se repiten a expensas de nuevas espermatogonias que se van diferenciando en los túbulos seminíferos hasta una edad muy avanzada. En la ovogénesis, la meiosis puede iniciarse muy pronto y ser muy larga terminando siempre en la edad adulta. Esto se debe a que, en general, es el óvulo el que, además del material genético, aporta el citoplasma del futuro embrión, mientras que el espermatozoide sólo aporta el material genético y el centriolo. Por eso, los testículos suelen producir muchos más espermatozoides que óvulos en el ovario, ya que cada óvulo es potencialmente un futuro embrión, lo que no ocurre con el espermatozoide, pues muchos espermatozoides deben competir para asegurar que uno de ellos llegue a fecundar el óvulo.

El desarrollo más lento de los óvulos y su menor números están relacionados con el considerable tamaño que esta célula adquiere y con el almacenamiento de vitelo nutritivo para el desarrollo del embrión (Paniagua, 2007). Los citos de segundo orden realizan la segunda división meiótica dando lugar a las espermátidas (en la espermatogénesis) o las ovótidas (en la ovogénesis).

ORIGEN DE LAS CÉLULAS GERMINALES PRIMORDIALES

En los humanos, así como en los ratones, las células germinales primordiales, los progenitores de los gametos masculinos y femeninos, se originan a partir de células pluripotenciales en el epiblasto. Esta especificación de células germinales de mamífero desde células del epiblasto proximales conlleva la acción de al menos tres factores morfogénicos óseos: Bmp2, Bmp4 y Bmp8b y OCT4. Estos factores morfogénicos óseos son miembros de la superfamilia de factores de crecimiento transformadores β , que actúan a través de factores de transcripción Smad-a y Smad-b, cuyas dianas no se conocen aún. En el embrión humano de 24 días, las células germinales diferenciadas, reconocidas por su aspecto histológico y por la presencia de fosfatasa alcalina, están localizadas en el endodermo dorsal del saco vitelino cerca de la evaginación alantoica.

Desde ese sitio, las células aumentan de número mediante mitosis y emigran durante las semanas cuarta y quinta de gestación en contacto unas con otras a través de moléculas de adherencia célula-célula y célula-matriz, hasta el intestino posterior y después, a

través del mesenterio dorsal, hasta el reborde genital (Greenspan, 2000 y Kenneth, 2001).

Varios genes tienen un papel importante en la migración, el desarrollo y la supervivencia de las células germinales. Entre ellos se incluyen los que expresan la proteína receptora c-kit, una tirosinasa, su ligando, el factor Steel, el factor de las células madre, las cadherinas, las integrinas $\alpha 3\text{B1}$ y $\alpha 6\text{B1}$ y la proteína de transporte al RNA TIAR. Las células germinales primordiales siguen proliferando por mitosis en el reborde genital, donde después se agregan y se convierten en más redondeadas y algunas experimentan apoptosis. En ausencia de las células germinales primordiales, los rebordes gonadales de la hembra permanecen subdesarrollados (Grumbach, 1998).

ESPERMATOGÉNESIS

Durante la diferenciación sexual precoz, las células germinales primordiales se distribuyen por los túbulos seminíferos primitivos como progenitores de las espermatogonias. Se producen una serie de divisiones mitóticas, seguidas más adelante por inhibición de la entrada en profase meiótica, presumiblemente por un posible

factor local, segregado por las células de Sertoli, hasta el aumento posnatal transitorio de las mitosis y más adelante de la iniciación de la espermatogénesis completa, al final del periodo prepuberal.

Con el comienzo de la pubertad, la membrana basal del túbulo espermatogénico se tapiza con espermatogonias proliferantes, que proceden de la división mitótica de la preespermatogonia. Un factor neutrófilo de la línea celular glial (GDNF) segregado por células de Sertoli parece tener un papel en la proliferación y la diferenciación de las espermatogonias. Las espermatogonias, a su vez dan lugar mediante división mitótica a espermatoцитos primarios, que entran en meiosis al llegar a la pubertad (Grumbach, 1998).

La formación de espermatoцитos secundarios haploides a partir de espermatoцитos primarios euploides se obtiene mediante la forma especial de división celular llamada meiosis. Mientras que en la división mitótica ambas células hija reciben duplicados de cada uno de los 46 cromosomas parentales, en la primera división meiótica cada célula hija recibe sólo 23 cromosomas, uno de cada una de las parejas homólogas (Figura 2). Así pues la mitad de los espermatoцитos secundarios contienen 22 autosomas y un

cromosoma X y la otra mitad 22 autosomas y 1 cromosoma Y. Cada célula hija haploide recibe, de forma aleatoria, cromosomas procedentes de la madre o del padre, de cada pareja homóloga, pero no de ambos.

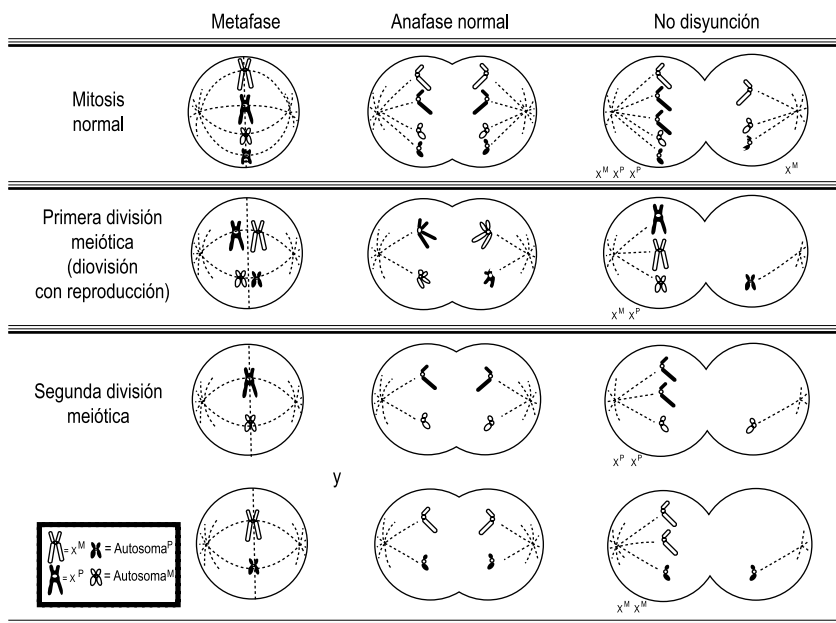


FIGURA 2. TIPOS DE DIVISIÓN CELULAR. (Tomada y modificada de: Grumbach, 1998).

Este proceso proporciona gran diversidad a la composición genética de los gametos, puesto que la distribución y recombinación independientes de las 23 parejas de cromosomas paternos y maternos proporciona 2^{22} posibles clases diferentes de gametos. Sin embargo, éste no es el único mecanismo para asegurar la variación genética puesto que la naturaleza especial de la profase durante esta división

con reducción facilita los intercambios de DNA (entrecruzamiento) entre cromosomas homólogos (Kenneth, 2001).

Los espermatoцитos secundarios dan lugar a espermátides mediante una segunda división meiótica, pero esta división es más análoga a la mitosis que a la primera división meiótica debido a que las células hija son producidas otra vez mediante división longitudinal de los dos filamentos de cromátidas, que constituyen cada cromosoma. Las espermátides no experimentan más división sino que se transforman en espermatozoides mediante metamorfosis. Las células germinales del varón adulto se renuevan continuamente y experimentan maduración.

OOGÉNESIS

Las células germinales femeninas experimentan un curso diferente. Durante la diferenciación ovárica, las células germinales primarias experimentan la replicación mitótica vigorosa y diferenciación sucesiva en oogonias. Cuando cesa la división mitótica y las células entran en meiosis, se denominan oocitos. Los oocitos meióticos son críticos para la diferenciación de las células prefoliculares en células foliculares. La ausencia o la pérdida de oocitos meióticos

conducen a degeneración de las células prefoliculares. El periodo de proliferación de las oogonias proporciona una población máxima de alrededor de 6 a 7 mil millones de células germinales en los dos ovarios a los 5 meses de edad gestacional, incluyendo oogonias, oocitos en varios estadios de profase y oocitos degenerados. Los oocitos degeneran en diferentes fases de la meiosis. Sólo el 5% del número máximo de células germinales presentes en el ovario fetal alcanza la fase de diploteno. La formación de oogonias a partir de células germinales primarias cesa hacia el séptimo mes de gestación (Grumbach, 1998).

Algunos oocitos permanecen en nidos indiferenciados, mientras que otros forman folículos primordiales. Un folículo primordial se forma cuando las presuntas células de la granulosa rodean el oocito diploteno (meiótico) y una lámina basal intacta rodea esa unidad. Si el oocito no está encerrado en un folículo degenera. El número de folículos primordiales presentes en el ovario es máximo al nacer y mas adelante disminuye. En las células germinales que sobreviven, el oocito es detenido en la profase tardía de la primera división meiótica (estado diploteno).

Los oocitos permanecen en la profase de la primera división meiótica desde la vida fetal hasta la pubertad cuando algún estímulo desconocido les permite progresar y acaba por producirse la ovulación (Bukovsky, 2004 y Greenspan, 2000). Antes de la ovulación, el primer corpúsculo polar es expulsado, lo que completa la primera división meiótica. El oocito secundario haploide comienza inmediatamente una segunda división meiótica, pero permanece en metafase y no expulsa el segundo corpúsculo polar, hasta que el óvulo es penetrado por un espermatozoide. La triploidía, que es común en los fetos abortados espontáneamente, puede estar causada por fracaso de la extrusión del segundo corpúsculo polar (poliginia) o por fertilización doble (poliespermia). La larga vida de las células germinales femeninas, en contraste con las masculinas, puede explicar el aumento de la prevalencia de ciertas anomalías cromosómicas en las mujeres de más edad (Lobo, 2003 y Grumbach, 1998).

DETERMINACIÓN DEL SEXO EN DIFERENTES ESPECIES

La determinación del sexo es una parte integral de la reproducción y un proceso esencial para el desarrollo y enriquecimiento del genoma. En realidad existe una enorme variedad en los tipos de determinación genética del sexo, es interesante considerar que la diferenciación macho/hembra esta determinada por un número extraordinario de mecanismos genéticos diferentes en las distintas especies. Los factores que determinan el sexo son tan variados en unas y otras especies que han tenido que evolucionar polifiléticamente para conseguir, un mismo resultado final: la presencia de dos sexos diferenciados.

El sistema más común de determinación del sexo en las especies diploides es aquel en el que los individuos de uno y otro sexo se clasifican en homogaméticos y heterogaméticos. El mecanismo de determinación del sexo XX- XY es el más común en los animales, tanto invertebrados como vertebrados. En algunas especies, como los mamíferos, las hembras son homogaméticas XX y los machos heterogaméticos XY, en otras especies, como las aves es el contrario,

las hembras son XY y los machos XX, sin embargo suele emplearse la notación ZW-ZZ.

En algunas especies el sexo se determina justo después de la formación del cigoto, dependiendo del ambiente existente, ya que algunos ambientes determinan que los cigotos se desarrollen como hembras, y otros que se desarrollen como machos, esto quiere decir que no existan factores genéticos necesarios para desarrollar el sexo, sino que el genotipo de los individuos no determina el género sexual. El primer caso conocido de determinación ambiental del sexo fue observado en el gusano *Bonellia viridis*. En algunas especies de lagartos, tortugas y cocodrilos el sexo está determinado durante la embriogénesis por la temperatura de incubación (Manolakou, 2006).

En algunas especies el sexo está determinado por factores que residen en el núcleo, pero a la vez existen factores citoplasmáticos con influencia sobre el sexo. En los vegetales también existe una notable diversidad en los mecanismos de determinación del sexo.

Las fanerógamas suelen tener flores hermafroditas, otras veces las plantas son monoicas, o sea, el mismo individuo contiene flores femeninas y otras flores masculinas, ejemplos bien conocidos de estos tres tipos son la rosa, el maíz y el espárrago (Puertas, 1992).

GENERALIDADES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La determinación del sexo y la diferenciación sexual son procesos secuenciales que conllevan el establecimiento sucesivo del sexo cromosómico (y genético) en el cigoto en el momento de la concepción, la determinación del sexo gonadal (primario) por el sexo genético y la regulación por el sexo gonadal de la diferenciación del aparato genital, y por tanto, del sexo fenotípico. En la pubertad, el desarrollo de características sexuales secundarias específicas del sexo refuerza y proporciona más manifestaciones fenotípicas visibles de este dimorfismo sexual.

La determinación sexual se refiere al control del desarrollo del sexo primario o gonadal y la diferenciación sexual abarca los eventos subsiguientes a la organogénesis gonadal. Estos procesos

están regulados por una miríada de diferentes genes, localizados en los cromosomas sexuales y autosomas, que actúan a través de una variedad de mecanismos, entre ellos factores organizadores, hormonas gonadales esteroideas y peptídicas.

Los embriones tempranos de ambos sexos poseen primordios indiferentes comunes, con tendencia intrínseca a la feminización a menos que exista interferencia activa por parte de factores masculinizantes. La gónada embrionaria indiferente se transformará en un ovario a menos que sea desviada por un gen organizador del testículo, localizado en el cromosoma Y. La diferenciación femenina de las estructuras sexuales somáticas (tractos genitales interno y externo) es independiente de las hormonas gonadales y tiene lugar en ausencia de testículos fetales con independencia de que existan o no ovarios. Así pues, el dimorfismo sexual del fenotipo en los mamíferos placentarios está mediado por el testículo fetal y su secreción hormonal doble y no por el ovario. Cuando existen secreciones testiculares, se produce diferenciación masculina, a pesar de un ambiente fetal con elevada concentración de estrógenos y progestágenos circulantes (Grumbach, 1998). El

proceso de la diferenciación sexual esta sujeto a un programa genético, bioquímico y morfológico secuencial que se presenta en tres etapas consecutivas de diferenciación: cromosómica, gonadal y fenotípica (Kofman, 2005).

DIMORFISMO SEXUAL

Las diferencias morfológicas, bioquímicas, fisiológicas y de comportamiento tanto de machos y hembras, se denominan en conjunto dimorfismo sexual. Cuando los rasgos físicos diferenciales, o rasgos dimórficos, están directamente vinculados con la reproducción como es el caso de testículos, ovarios, hormonas gonadales, se les denomina caracteres sexuales primarios, mientras que otras notorias diferencias entre los sexos, los caracteres sexuales secundarios que se relacionan con el tamaño corporal, el desarrollo muscular y esquelético, la distribución del tejido adiposo subcutáneo, entre otros, no están ligados a la función reproductora. Aunque la clasificación de los caracteres sexuales en primarios y secundarios es útil y parece inobjetable, existen situaciones en las que no resulta fácil establecer si se trata de unos u otros (Pucciarelli, 1996).

La diferencia entre géneros no es solo indispensable con fines de reproducción sino que además es probablemente la característica fenotípica más apreciada y fácil de identificar en los humanos, avances en la genética, la endocrinología experimental, la biología molecular y la bioquímica han permitido el estudio del desarrollo sexual normal y sus alteraciones; esto nos lleva a que el desarrollo del fenotipo sexual en el humano es consecuencia de una serie de interacciones complejas de señales genéticas, hormonales y celulares, las cuales participan en una serie de eventos que culmina con la formación del fenotipo sexual femenino o masculino (Calzada, 2000 y Guizar, 1994).

La determinación sexual, va a depender del complemento cromosómico del embrión y es establecida por múltiples eventos moleculares que dirigen el desarrollo de las células germinales, su migración a la cresta urogenital, y la formación de los testículos, en presencia del cromosoma Y (46, XY), o en ovario en ausencia del cromosoma Y y la presencia del segundo cromosoma X (46, XX). La determinación sexual se establece en etapas por la diferenciación sexual, han sido descubiertos ciertos genes que contribuyen en ambos procesos de la determinación sexual y diferenciación de manera temprana y tardía (MacLaughlin, 2004).

A vertical strip on the left side of the page shows a microscopic image of a sperm cell, with its head and tail visible against a light background.

II. CROMOSOMAS SEXUALES

CROMOSOMAS SEXUALES

CROMOSOMA Y

Hasta la introducción del análisis de los cromosomas humanos, se creía ampliamente que el cromosoma Y (Figura 3) era inerte y que los determinantes masculinos estaban contenidos en los autosomas. El hallazgo de una constitución cromosómica sexual 47, XXY en varones con síndrome de Klinefelter y de sólo un cromosoma X en mujeres con el síndrome de Turner, proporciono ideas convincentes de que el cromosoma Y contiene un gen determinante de masculinidad, que puede inducir desarrollo testicular incluso en presencia de dos o más cromosomas X.

La presencia de un cromosoma Y impulsa la diferenciación testicular incluso en individuos con una constitución cromosómica sexual 49, XXXXY, mientras que no se produce diferenciación testicular en los individuos 45, X. Además, el cromosoma Y es esencial para la espermatogénesis. Posteriormente se localizo el gen determinante del testículo, *SRY*, en el brazo corto del cromosoma Y (Goodfellow, 1993).

El cromosoma Y humano, compuesto por los restos de una región conservada y, predominantemente, por la adición de una sola región autosómica, que se estima producida hace entre 80 y 130 millones de años, representa alrededor del 2% del DNA del

genoma humano y tiene una longitud de aproximadamente 60Mb. Se conocen un total de 33 genes (Tabla 1) en el cromosoma Y, entre ellos 10 genes en la región pseudoautosómica 1 (*PAR1*), y cuatro genes en la *PAR2*.

El cromosoma Y es único en cuanto que contiene pocos genes activos y un gran segmento heterocromático en el brazo largo distal. Contiene genes que influyen en la estatura (*GCY* en Yq), además de un gen que afecta al crecimiento localizado en la *PAR1* de los cromosomas Y y X.

Los varones *XYY* tienen una altura final media de aproximadamente 1.88m, unos 13cm mayor que la de sus padres. Las hembras fenotípicas con un cariotipo 46, X, que tiene tres dosis de *SHOX/PHOG*, son altas, al igual que los sujetos *XXY*. No se sabe si la estatura aumentada de los pacientes *XYY* está relacionada únicamente con las dosis extra del gen *SHOX/PHOG* pseudoautosómico o con los genes adicionales contenidos en el cromosomas Y (Charlesworth, 2003).

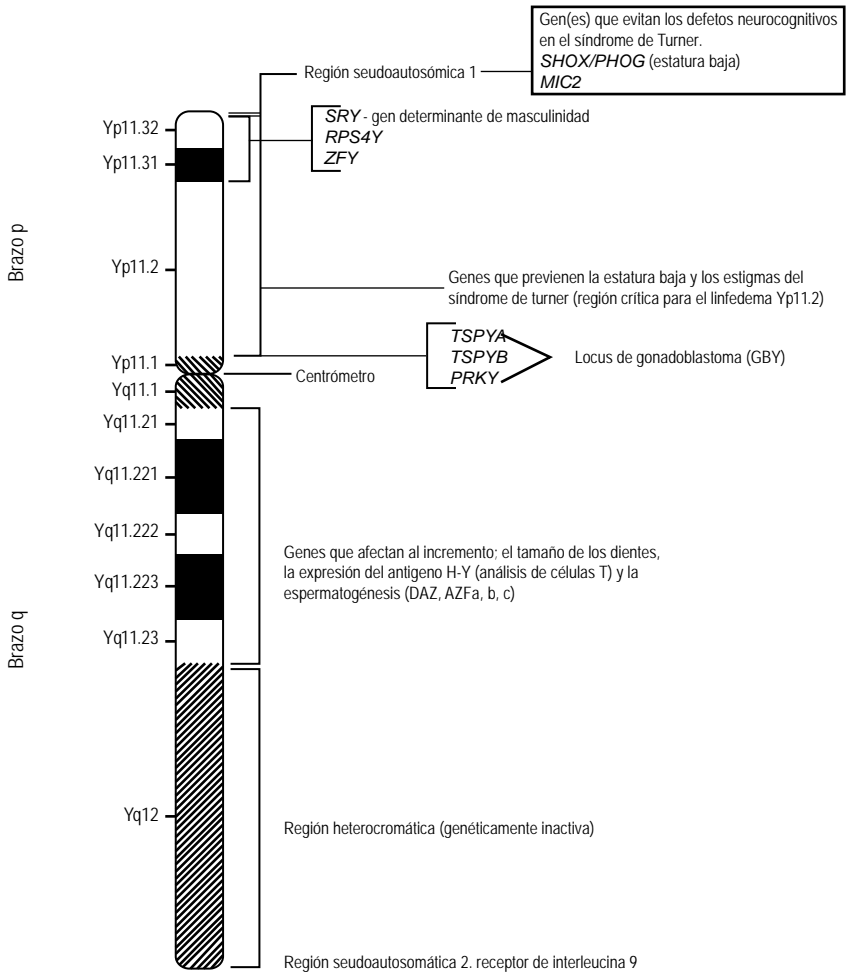


FIGURA 3. MAPA FÍSICO DEL CROMOSOMA “ Y ” CON BANDEO G (Tomada y modificada de: Grumbach y Conte, 1998).

TABLA 1. GENES DEL CROMOSOMA Y

Localización	Gen	Nombre del Gen	Función
Yp11.3	SOS	Short Stature Homeobox-Containing gene (gen de estatura baja)	Este gen pertenece a la familia homeobox y se encuentra en la región pseudoautosómica (<i>PAR1</i>) de los cromosomas X e Y. Defectos en este gen se asocian con retraso en el crecimiento y en la corta estatura, fenotipo de pacientes con síndrome de Turner.
Yp11.3	<i>SRY</i>	Región Determinante del Sexo en el Cromosoma Y	Principal determinante testicular, pero existen evidencias de otros genes o loci implicados en la determinación del sexo.
Yq11.23	<i>DAZ</i>	Deleted in Azoospermia	La delección de este gen provoca azoospermia.
Yp11.2	<i>AMELY</i>	Amelogenina	Gen que codifica la principal proteína de la matriz extracelular del esmalte de la yema dental en desarrollo.
Yp11.1	<i>TSPY</i>	Proteína específica del testículo codificada en el cromosoma Y	Puede funcionar como oncogen responsable de la formación de gonadoblastomas en gónadas disgénéticas.
Yp11.1	<i>PRKY</i>	Proteincinasa Y	Miembro de la familia de genes serina treonina proteincinasa dependiente del monofosfato de adenosina cíclico. Debido a que tiene un sitio homólogo en el cromosoma X (<i>PRKX</i>), permite la recombinación ilegítima entre los cromosomas X e Y y, por tanto, la producción de varones XX <i>SRY</i> positivos.
Yq11.223	<i>RBMV</i>	Motivo de unión al RNA Y	Gen con posible papel en la espermatogénesis.
Yq11.222	<i>HSFY 1</i>	heat shock factor de transcripción ligado al Y	Este gen es un gen candidato para la azoospermia, ya que localiza a una región del cromosoma Y ligada con la infertilidad en hombres.
Yp11.3	<i>RPS4Y</i>	Gen para la subunidad proteínica ribosómica 4	Se ha asociado con el síndrome de Turner, codifica una proteína con 13 dedos de zinc CysCys/His His, y un dominio ácido y otro básico, que ha sido denominado XFY(dedo de cinc Y)

(Tomada y modificada de: www.ncbi.nlm.nih.gov)

La longitud del cromosoma Y humano varía hasta tres veces en los varones normales. La longitud y la morfología del Y son hereditarias y relativamente constantes entre los familiares varones en primer grado, y exhiben variación étnica. La mayor parte de esta variación corresponde a la longitud del brazo largo y, en particular, a la longitud de su segmento distal, heterocromático y con fluorescencia brillante en las preparaciones teñidas con quinacrina. Este polimorfismo en el tamaño de la porción fluorescente e incluso la pérdida de parte de la porción no fluorescente distal del brazo largo, son compatibles con la diferenciación del sexo masculino normal y no se asocian con efectos fenotípicos conocidos.

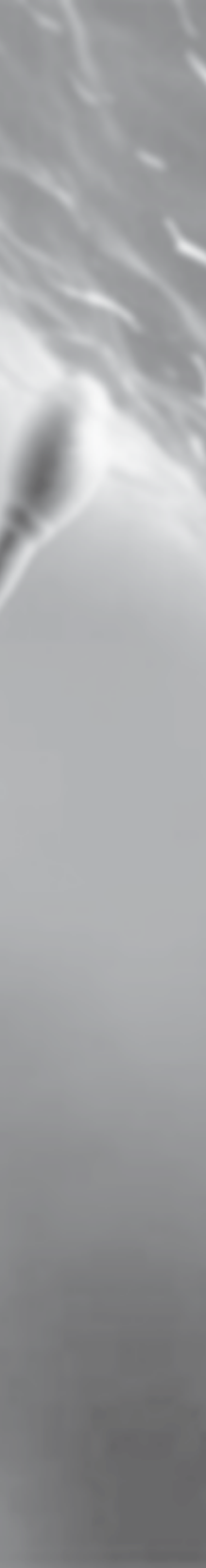
En consecuencia, es probable que un segmento grande del brazo del cromosoma Y no participe en la transcripción de genes. El brazo largo del cromosoma Y contiene secuencias de DNA altamente repetitivas, específicas y no específicas del cromosoma Y. El brazo corto eucromático y la porción proximal del brazo largo del cromosoma Y humano constituyen alrededor del 0,5% del genoma diploide (XY + 44).

La porción eucromática del cromosoma Y contiene dos regiones, un segmento específico de Y y regiones en los extremos distales en los brazos corto y largo, las llamadas regiones pseudoautosómicas (PAR) que son homólogas a los extremos distales de los brazos corto y largo, respectivamente, del cromosoma X (Quintana, 2001 y Kenneth, 2001).

Los cromosomas X e Y se emparejan y recombinan obligatoriamente sólo a lo largo de esos segmentos pequeños en los extremos distales durante la meiosis. Forman quiasmas y, por tanto, mantienen la homología de secuencias y permiten la distribución apropiada de los cromosomas sexuales entre las células hija. Este proceso tiene importancia crítica para la determinación sexual. Los genes de los brazos corto y largo distales de los cromosomas X e Y están emparejados y no se encuentran sometidos a compensación de dosis, es decir, a inactivación de genes; por tanto, son expresados como genes autosómicos en vez de como genes ligados al cromosoma X, lo que conduce a la designación PAR (Quintana, 2001 y Lanh, 1997).

CROMOSOMA X

Las funciones biológicas del cromosoma X (Figura 4) son más complejas que las del cromosoma Y. El cromosoma X consiste en aproximadamente 160 Mb y se han determinado secuencias clave del DNA a todo lo largo del cromosoma. Un gran número de genes de uno de los dos cromosomas X de la hembra experimenta inactivación, un mecanismo silenciador de genes que se activa durante el desarrollo embrionario precoz, para equilibrar la expresión de genes ligados al cromosoma X entre los varones y las hembras.



Los genes del cromosoma X (Tabla 2) tienen una influencia crítica sobre la determinación del sexo, tanto en las hembras como en los varones, y sobre la diferenciación de las estructuras sexuales somáticas en el varón. Se sabe que más de 300 loci genéticos no relacionados con el desarrollo sexual están localizados en el cromosoma X (figura 4) (Venter, 2001).

El ser humano requiere dos cromosomas X para la diferenciación ovárica y la maduración folicular normal, los individuos 45, X tienen cintillas gonadales bilaterales. Los estudios de pacientes con deleciones del cromosoma X indican que los loci de los brazos corto y largo del cromosoma participan en la diferenciación y maduración de ovarios (Grumbach y Conte, 1998).

TABLA 2. GENES DEL CROMOSOMA X

Localización	Gen	Nombre del Gen	Función
Xq12	<i>NR3C4</i>	Receptor androgénico	Receptor intracelular, por lo general en el citoplasma, de la subfamilia 3, grupo C, miembro 4 que resulta activado con la unión de cualquiera de las hormonas androgénicas testosterona o dihidrotestosterona. La función principal del receptor de andrógenos es el de unirse a factores de transcripción que regulan la expresión genética de diversas proteínas.
Xq25-26.3	<i>APLN</i>	Apelina	Ligando endógeno del receptor acoplado a proteína G, APJ. Esta proteína se expresa en diversos órganos como el corazón, pulmón, riñón, tejido adiposo, tracto gastrointestinal, cerebro, glándulas adrenales o endotelio. - Controla el sistema cardiovascular, modulando la presión arterial y el flujo sanguíneo. - Estimula de la secreción de colecistoquinina. - Regula de la homeostasis de los fluidos biológicos.
Xq28	<i>F8</i>	Factor VII de coagulación	Es una glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo (aprox. 0.1 mg/dl) que actúa como uno de los cofactores de la cascada de la coagulación. La deficiencia del factor VIII causa una enfermedad hereditaria, hemorrágica conocida como Hemofilia A.
Xq22.2	<i>TBG</i>	Globulina fijadora de tiroxina	Glucoproteína cuya masa molecular es de 50 kDa, se une en la circulación sanguínea a las hormonas tiroideas T4 y T3 con una afinidad 100 veces mayor que la de la prealbumina fijadora de tiroxina (TBPA). En condiciones normales la TBG fija de manera no covalente a casi toda la concentración de T3 y T4 del plasma. La porción de la hormona tiroidea que queda sin fijar es la encargada de producir la actividad biológica.
Xq28	<i>G6PD</i>	La Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Enzima presente en todos los seres vivos. En los mamíferos cataliza la primera reacción en la vía de la pentosa fosfato, la ruta metabólica que supe a la célula de NADPH y de pentosas para la síntesis de ácidos nucleicos. La disminución de su actividad, considerablemente reduce la edad media de los glóbulos rojos ocasionando anemia hemolítica.

Xp11.4 -p11.3	MAO	Monoamino oxidasa Y	Enzimas que catalizan la oxidación de monoaminas. Se encuentran unidas a la membrana externa de la mitocondria en la mayoría de los tipos celulares del organismo.
Xp22.1	PDHA1	Piruvato deshidrogenasa (Acetil transferidora)	Cataliza la reacción de descarboxilación oxidativa del piruvato utilizando como cofactor la tiamina difosfato.
Xp22.2 -22.1	PPEF1	Serina-treonina proteína fosfatasa con manos E	La enzima Serina-treonina proteína fosfatasa con manos EF cataliza la reacción de defosforilación de una fosfoproteína. fosfoproteína + H ₂ O proteína + fosfato Esta proteína contiene un dominio catalítico proteína fosfatasa y al menos dos motivos manos EF de unión al calcio en el dominio C-terminal. El gen que codifica la proteína tiene una alta similitud de secuencia con el gen C de degeneración retinal (rdgC) de la Drosophila
Xp22.3	CLCN4	Chloride channel 4	La función fisiológica de CLCN4 sigue siendo desconocida, pero puede contribuir a la patogénesis de trastornos neuronales.
Xp22.2	CLCN4	Proteína 7 de unión al retinoblastoma	Se encuentra entre varias proteínas que se une directamente a la proteína retinoblastoma, que regula la proliferación de las células. También está presente en los complejos de proteínas que participan en el montaje de la cromatina. Esta proteína puede interactuar con BRCA1 tumor-supresor de genes y pueden tener un papel en la regulación de la proliferación celular y la diferenciación.
Xp22.11	PRDX4	Peroxiredoxin4	Enzima antioxidante, está localizada en el citoplasma. Esta proteína se ha encontrado para desempeñar un papel regulador en la activación del factor de transcripción NF-kappaB
Xp21.3	MAGEB2	Melanoma familiar antígeno B2	Este gen es un miembro de la familia de genes MAGEB. Los miembros de esta familia tienen la totalidad de sus secuencias de codificación situado en el último exón, y las proteínas codificadas muestran 50 a 68% de secuencia idéntica entre sí. Este gen está localizado en la DSS (dosis sensible al sexo) región crítica. Se expresa en los testículos y la placenta, y en una fracción significativa de los tumores de diversos tipos histológicos. Los genes de tipo MAGEB se agrupan en el cromosoma Xp22-p21.

Xp21.3	GK	Glicerol quinasa	Glicerol quinasa es una enzima clave en la regulación de glicerol absorción y el metabolismo. Que cataliza la fosforilación de glicerol por la ATP, para producir ÁDP y glicerol-3-fosfato. Defectos en este gen son la causa de la deficiencia de glicerol-quinasa (GKD). El déficit del complejo glicerol quinasa se ha asociado con la Distrofia Muscular de Duchenne.
Xp22	SHOX	Short Stature Homeobox-Containing gene (gen de estatura baja)	Codifica una proteína que se considera que actúa como factor de transcripción. El gen se expresa en las células osteogénicas, y su monosomía parece ser responsable de la talla corta y, tal vez, de otras anomalías esqueléticas observadas en el síndrome de Turner
Xq27.3	FMR1	Retraso mental de tipo 1 ligado al X	El defecto en este gen es una repetición del trinucleótido CCGn (tripleto Citosina-Guanina-Guanina), en una parte del mismo que regula su expresión. Cuando este grupo de tres nucleótidos se amplifica (se repite) más de 200 veces, se extingue la expresión del gen o, en otras palabras, se apaga el gen, produciéndose así lo que conocemos como síndrome del X frágil.
Xp22.3	KAL1	Gen del síndrome de Kallmann	Codifica una proteína, la anosmina, con importancia crítica para la migración de neuronas secretoras de hormona liberadora de hormona luteinizante desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo.
Xp21.2	DMD	gen de la distrofia muscular de Duchenne	Mutaciones en este gen causan la distrofia muscular de Duchenne que se caracteriza por la pérdida progresiva del tono muscular.
Xp21	DAX1		Participa en la diferenciación de la cresta urogenital, una duplicación de este gen resulta en un exceso del factor de transcripción codificado, lo que puede suprimir la función determinante masculina normal del gen SRY, y resultar en un desarrollo ovárico.

(Tomada y modificada de: www.ncbi.nlm.nih.gov)

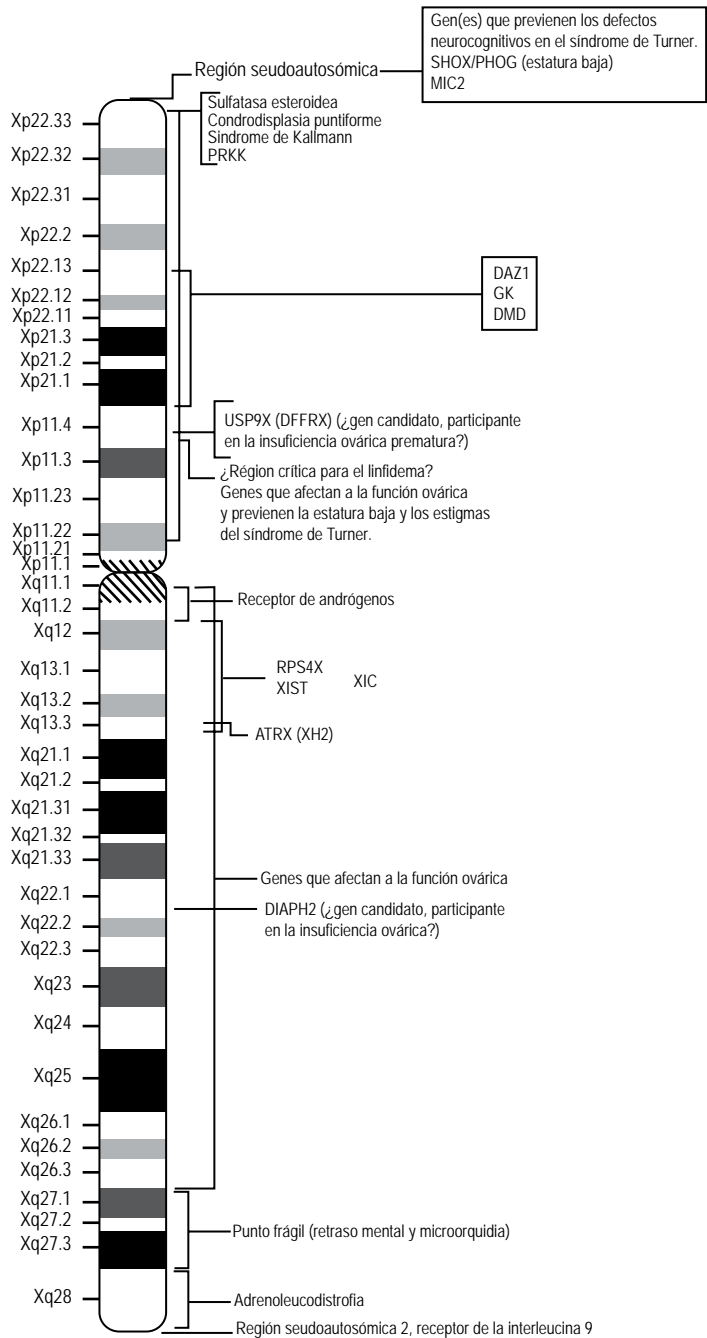


FIGURA 4. MAPA FÍSICO DEL CROMOSOMA " X " CON BANDEO G (Tomada y modificada de: Grumbach y Conte, 1998).

CROMATINA X

Mientras que el cromosoma Y es uno de los cromosomas humanos con menor tamaño y participa sobre todo en la organogénesis del testículo, el cromosoma X es el octavo más grande y contiene alrededor del 5% del DNA total del genoma haploide ($X + 22$ autosomas). Además el cromosoma X contiene genes codificadores de funciones con efectos sobre todos los órganos del cuerpo. Puesto que las hembras tienen en sus células una cantidad dos veces mayor de este material genético que los varones, las diferencias biológicas entre los sexos deberían ser mayores que las existentes en realidad. Las teorías expuestas para explicar esta paradoja proceden de las observaciones pioneras de Barr sobre el corpúsculo de cromatina X observado en las células somáticas de las hembras.

Barr y Bertman describieron en 1949 la presencia de una masa de cromatina, en la periferia del núcleo de células ganglionares en reposo de las gatas, pero no en la de los gatos. Esta característica distintiva del sexo femenino esta presente en la mayoría de las células de mamífero y se puede usar como un medio citológico para evaluar el número de cromosomas X en los humanos (Grumbach y Conte, 1998).

El corpúsculo de cromatina X suele ser plano-convexo, con el lado plano adaptado a la superficie interna de la membrana nuclear. En algunos núcleos, este cuerpo tiene una estructura bipartita. Mide alrededor de $1\mu\text{m}$ y se tiñe positivamente para DNA. En ciertos tejidos, como la membrana amniótica, casi todos los núcleos en interfase son cromatina positivos, en los frotis de mucosa bucal, la preparación más usada con más frecuencia para determinar el patrón de cromatina X, la proporción de núcleos de cromatina X-positivos de las hembras puede ser inferior a la apreciada en otros tejidos somáticos, pero en la mayoría de los estudios esos corpúsculos se detectan en no menos del 20% de todos los núcleos.

En los sujetos con más de un cromosoma X, el número máximo de corpúsculos de cromatina X en cualquier núcleo diploide es uno menos que el número total de cromosomas X. En las hembras 47, XXX o en los varones 48, XXXY, por ejemplo, existen como máximo dos corpúsculo de Barr en los núcleos diploides, mientras que los individuos 46, XY y 45, X son cromatina X negativos. Las anomalías en la forma y el tamaño del corpúsculo de cromatina X pueden ser correlacionadas frecuentemente con alteraciones estructurales del cromosoma X (Klug, 1999).

El brazo largo del cromosoma X contiene un gran número de genes, que están sometidos a inactivación X y son responsables de una amplia variedad de rasgos ligados al cromosoma X. El gen para la proteína del receptor de andrógenos está localizado en la región paracentromérica

del brazo largo del cromosoma X. El gen *RPS4* también se encuentra localizado en esa región y está sometido a inactivación X. Esta región contiene también el centro de inactivación X, *XIC*, alrededor del cual se condensa el cromosoma X para formar el cuerpo de cromatina sexual y desde el que se extiende la inactivación del X.

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

Ohno y colaboradores, comunicaron en 1959 la primera evidencia de que la cromatina X (corpúsculo de Barr) procede de sólo uno de los dos cromosomas X existentes en los núcleos en interfase de las células somáticas femeninas. Las características de tinción de tales núcleos proceden del hecho de que una parte de un cromosoma X está altamente condensada.

El otro cromosoma X, como los autosomas se encuentra en estado extendido y filamentoso. Esta diferencia en cualidades de tinción denota una diferencia notable en los papeles funcionales de los dos cromosomas X. Al estudiar la secuencia de incorporación de la timidina tritiada a los cromosomas en replicación, Grumbach y colaboradores, demostraron que el cromosoma X que da lugar a la cromatina X completa la síntesis de DNA más tarde que cualquier otro cromosoma y que el número máximo de corpúsculos de cromatina X en un solo núcleo diploide es igual al número de cromosoma X con replicación tardía. Estas observaciones y los

lúcidos estudios genéticos de Lyon, Beutler y otros condujeron al concepto de que sólo un cromosoma X de cada célula es genéticamente activo durante la interfase y que el otro cromosoma X está heterocromatizado y es genéticamente inactivo para la mayoría de las funciones (Bailey, 2000).

La inactivación del cromosoma X en cada célula femenina se produce durante la fase de blastocisto tardío entre los días 12 y 18 en el embrión humano. La inactivación X es un proceso de múltiples pasos, que conduce al silenciamiento estable y epigenético de los genes de todos los cromosomas X en exceso a 1, ese proceso conlleva: (1) recuento, determinación de la localización de cromosomas X e inactivación de todos los cromosomas X en exceso a 1; (2) Selección al azar del cromosoma X, materno o paterno que será inactivado, y (3) silenciamiento, iniciación, establecimiento y conservación de la inactivación X (Grumbach y Conte, 1998).

Las células germinales femeninas más allá de la fase de oogonia son las únicas líneas celulares conocidas, eximidas de la heterocromatización e inactivación, un hallazgo que está de acuerdo con la necesidad de un segundo cromosoma X para la diferenciación ovárica normal. En los oocitos murinos son activos ambos cromosomas X y codifican los genes ligados al cromosoma X para la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la

hipoxantina- guanina fosforribosiltransferasa. Esta observación ha sido confirmada en oocitos humanos fetales y postnatales. En cada célula somática, sin embargo, suele estar inactivado al azar el cromosoma X procedente de la madre o del padre. Una vez obtenida esta transformación, el estado inactivo del cromosoma X particular es transmitido a todos los descendientes de esa célula. Este sistema de control funciona como un mecanismo epigenético de compensación de dosis mediante el cual cada célula somática femenina funciona virtualmente como si solo tuviese un cromosoma X activo.

La hembra, en efecto, sólo tiene un poco mas de material genético activo que el varón. Esta hipótesis es conocida habitualmente como «hipótesis de Lyon» ó « teoría del X inactivo», «hipótesis de diferenciación fija de la conducta del cromosoma X», Figura 5 (Klug, 1999).

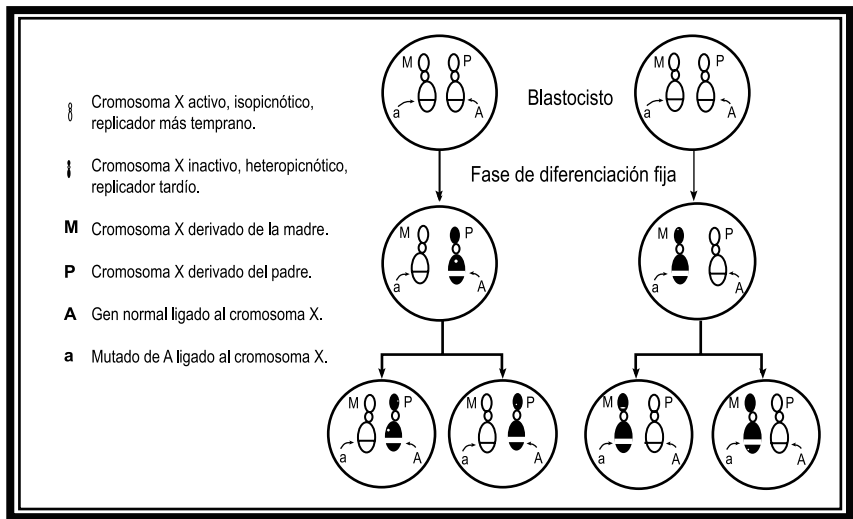


FIGURA 5. **ESQUEMA DE LA DIFERENCIACIÓN FIJA O HIPÓTESIS DE LYON DE LA CONDUCTA DEL CROMOSOMA X EN LAS CÉLULAS SOMÁTICAS DE LA MUJER** (Tomada y modificada de: Grumbach, y cols., 1998).

Aunque la inactivación de los cromosomas X estructuralmente normales en los individuos con más de un cromosoma X en sus genomas suele ser aleatoria, están bien documentados algunos casos de inactivación sesgada. Los individuos XX heterocigotos para inmunodeficiencias y trastornos de retraso mental ligados al cromosoma X, síndrome de Lesch-Nyhan o adrenoleucodistrofia, pueden haber experimentado una inactivación no aleatoria de sus cromosomas X debido a la selección postinactivación, es decir, selección in vivo contra aquellas células en las que el alelo normal está inactivado en los tejidos donde es necesario el producto del gen. Se ha descrito una inactivación sesgada del cromosoma X en familias con enfermedades ligadas al cromosoma X y en gemelos monocigotos discordantes para una enfermedad ligada al cromosoma X (Grumbach y Conte, 1998).

Si la inactivación se produce normalmente como un evento aleatorio en un pequeño número de células, el 10% de las hembras normales, puede mostrar una proporción 80:20 de cromosomas X inactivados procedentes de uno de los padres e incluso manifestar síntomas de un alelo mutado ligado al cromosoma X. La inactivación sesgada ocurre también en pacientes con un cromosoma X estructuralmente anormal, el cromosoma X estructuralmente anormal es inactivado, a menos que forme parte de una translocación X- autosoma, en cuyo caso la translocación X-autosoma será siempre activa, probablemente como resultado de selección celular. También se ha descrito un patrón sesgado de inactivación X en un estudio multigeneracional, lo que sugiere que este carácter está controlado en algunas familias por uno o más genes ligados al cromosoma X (Grumbach y Conte, 1998 y Kenneth, 2001).

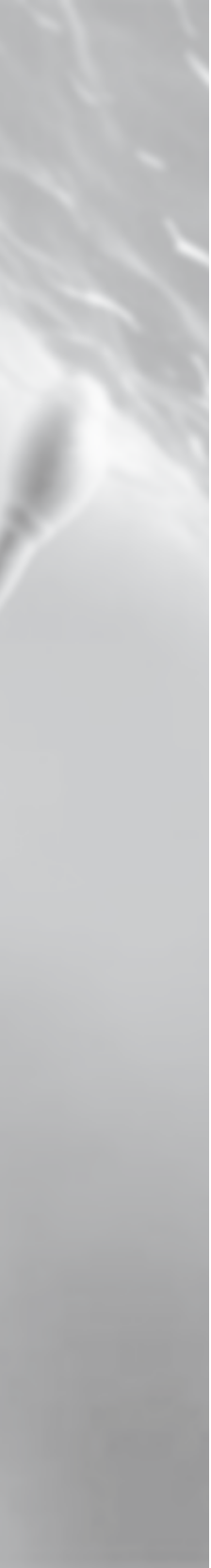
En contraste con el ratón, la inactivación del cromosoma X humano no afecta al cromosoma completo. El cromosoma X heteropicnótico de la hembra humana es solo segmentariamente inactivo en términos de actividad transcripcional. Los primeros estudios del cromosoma X heterocromatinizado sugieren que alrededor del 21% de los genes del Xp escapan a la inactivación, en contraste con alrededor del 3% de los genes en el Xq. Los genes en la PAR de los brazos corto y largo, así como los genes diseminados a lo largo de los brazos corto y largo del cromosoma X

heteropicnótico, escapan a la inactivación. Los individuos con una constitución 45, X o 47, XXY, por ejemplo, presentan anomalías del desarrollo gonadal y de ciertas características somáticas no relacionadas con el sexo.

Dos genes, el *XIST* (transcritos específicos de Xi) y el *RPS4*, localizados en el brazo largo proximal del cromosoma X, escapan a la inactivación en el cromosoma X heteropicnótico. La inactivación del cromosoma X está mediada por una región de acción cis del cromosoma X, el *XIC* (centro inactivador X), desde el que la inactivación se extiende a lo largo del cromosoma X. El gen *XIST* descubierto por Willard, es un componente esencial, del *XIC*, en el Xq13. El *XIST* es un gen único, en el sentido de que su producto un RNA no codificador, solo se expresa a niveles altos en el cromosoma X inactivo. Su expresión guarda relación con la inactivación del cromosoma X en las células somáticas femeninas y con la meiosis en la espermatogonia. El alelo *XIST* es desconectado en el cromosoma X activo.

Por tanto su falta de expresión en un cromosoma X indica que los genes codificados por ese cromosoma X son transcripcionalmente activos. Los genes *XIST/Xist* humanos y murinos codifican un transcrito de RNA largo no codificador, que es retenido en el núcleo y tapiza el cromosoma X inactivo e inicia el proceso de silenciamiento de genes (Navarro, 2005).

La eliminación (Knock out) del gen *Xist* en las células madre embrionarias evita la inactivación del cromosoma X en cis, mientras que las deleciones de 65 kb del DNA en el extremo 3' del *Xist* (el homólogo murino) conducen siempre a la inactivación de este cromosoma. En el ratón se pierde la función de silenciamiento de genes del *Xist* con deleción de una secuencia repetida conservada en el extremo 5', pero *Xist* mutado continuó exhibiendo asociación y extensión de la cromatina. Además la inserción de copias ectópicas de *Xist* en autosomas de células madre murinas conduce a las características moleculares y heterocromáticas de inactivación X, incluyendo asociación de RNA *Xist* en cis, inactivación genética, replicación tardía y disminución de la acetilación H4 de la histona. Al parecer el *XIST* no es necesario para mantener la inactivación X.



III. DIFERENCIACIÓN SEXUAL HUMANA

DIFERENCIACIÓN SEXUAL HUMANA

ETAPA CROMOSÓMICA

Esta etapa se establece a partir del momento de la fecundación y condiciona no solo el dimorfismo característico de los mamíferos XX o XY, sino también los genes contenidos en los cromosomas autosómicos que se encuentran involucrados en el proceso de la diferenciación sexual. Es un hecho que la evolución ha influido en el proceso de diferenciación sexual, los cambios filogenéticos observados en el cromosoma Y; así como la preservación del cromosoma X en la diferentes especies han permitido establecer el dimorfismo de las mismas (Guizar, 1994).

El número y la morfología de los cromosomas varían de una especie a otra y se observan en la técnica denominada cariotipo que toma al conjunto de cromosomas y los ordena mostrando como se define a cada especie. En los gametos y en sus células precursoras inmediatas, cada cromosoma del cariotipo esta representada una sola vez siendo esto lo que se denomina dotación haploide (n). En las restantes células del organismo, denominadas células somáticas cada cromosoma se encuentra repetido y a esto se le denomina dotación diploide ($2n$). De ambas series de cromosomas, una proviene del gameto masculino y la otra de femenino.

Fue hasta 1956 cuando Tjio y Levan demostraron que el número de cromosomas de la especie humana es 46. Estos investigadores no utilizaron cortes, como se había hecho hasta entonces, sino células enteras obtenidas por punción de la médula ósea y fibroblastos de la piel, Hubiera sido más fácil utilizar células de la sangre, pero estas células difícilmente se encuentran en mitosis. Cuando se descubrieron las propiedades de la fitohemaglutinina, una lectina que se extrae de la alubia roja *Phaseolus vulgaris*, se dio un gran paso en el estudio del cariotipo. Esta sustancia aglutina los eritrocitos eliminándolos, pero además, estimula la mitosis de linfocitos.

Para conseguir que estas células estén en metafase, se emplea la colchicina, una sustancia extraída también de plantas y que inhibe el desarrollo del uso mitótico quedando detenidos los cromosomas en la metafase. Los cromosomas se dispersan provocándoles un choque osmótico en un medio hipotónico. Tras el choque osmótico, se presionan, se tiñen y quedan listos para ser observados.

Con la generalización de este método se comenzó a clasificar los cromosomas ordenándolos en razón de su tamaño y forma. Al no existir un acuerdo general en el número asignado a cada cromosoma, ya que algunas parejas de cromosomas homólogos difieren muy poco de otras parejas, en el convenio de Denver en 1960 se establecieron siete grupos de parejas de homólogos:

1. Grupo A (del 1 al 3) muy grandes y metacéntricos
2. Grupo B (pares 4 y 5) grandes y submetacéntricos
3. Grupo C (del 6 al 12 y el cromosoma X) medianamente grandes y entre metacéntricos y submetacéntricos.
4. Grupo D (del 13 al 15) medianos y acrocéntricos, presentan satélites con organizador nuclear.
5. Grupo E (del 16 al 18) entre medianos y pequeños y submetacéntricos.
6. Grupo F (19 y 20) pequeños y metacéntricos
7. Grupo G (21 y 22 y el cromosoma Y) muy pequeños y acrocéntricos, Y el 21 y 22 presentan satélites con organizador nuclear.

Con el descubrimiento y aplicación de las técnicas de listado o bandeado cromosómico, se ordenaron dentro de cada grupo en la conferencia de París en 1971.

Las técnicas de bandeado cromosómico muestran en las cromátidas una serie de bandas claras y oscuras, más o menos anchas, características de cada cromosoma de cada especie y parecen las huellas dactilares de cada cromosoma. Las principales técnicas de bandeo cromosómico son:

1. Bandas Q. Fueron descritas por la escuela sueca de Casperson. Se producen mediante la tinción con los fluorocromos quinacrina o mostaza de quinacrina, que da lugar a bandas intercalares fluorescentes. Parecen corresponder a las zonas ricas en

A y T, las zonas ricas en C y G no se tiñen. En el total de la dotación haploide del cariotipo humano hay unas dos mil bandas tipo Q.

2. Bandas C. Se basan en la aplicación breve de soluciones alcalinas, como NaOH o $\text{Ba}(\text{OH})_2$, seguida de incubación en soluciones salinas a unos 60 °C durante varias horas, y posterior tinción con Giemsa. Aparecen teñidas las regiones heterocromáticas centroméricas, que corresponden a heterocromatina constitutiva, y muy débilmente las teloméricas e intercalares.

3. Bandas G. Con tratamientos como el anterior, pero más suaves, o con la aplicación de proteasas durante unos segundos (tripsina) seguida de tinción con Giemsa, se tiñen las bandas intercalares que se corresponden con las Q. También se tiñen, aunque algo menos, las bandas centroméricas (bandas C) y muy poco, las teloméricas (bandas N).

4. Bandas N. Con procedimientos hidrolíticos seguidos de tinción con Giemsa, o con las mismas técnicas de impregnación argéntica que tiñen las constricciones secundarias (organizadores nucleolares), se observan las bandas teloméricas.

5. Bandas R. Resulta una imagen inversa a la del bandeo G.

6. Bandas T. Identifica un subgrupo de bandas R que están concentradas sobre todo en los telómeros. Las bandas T son las R que se tiñeron de manera más intensa.

Cada banda se replica como una unidad durante la interfase. Así se observa en cromosomas anafásicos en los que la replicación se marcó de manera diferencial durante intervalos distintos en la fase

S anterior mediante desoxibromouridina (BrU). Esto sugiere que se trata de unidades funcionales.

Gracias al desarrollo de las técnicas de citogenética humana en 1950 se estableció la importancia del cromosoma Y en el desarrollo testicular. La presencia de isocromosomas de Yq o las deleciones de Yp se correlacionaron con falla en la organogénesis testicular, lo que definió la localización de un factor determinante testicular refiriéndose a *Tdy* en el ratón y *FDT* en humanos, en los brazos cortos del Y (Singh, 1982). Al principio *FDT* se consideró un antígeno de membrana específico del varón denominado antígeno H-Y. Estudios posteriores revelaron que dicho antígeno no ocasionaba la diferenciación testicular, sin embargo parecería intervenir en el proceso de espermatogénesis.

Mediante el análisis de las alteraciones estructurales del cromosoma Y, fue posible en 1987 identificar al gen responsable de la diferenciación testicular. Fue así como se postuló que correspondía al gen *ZFY* (Zinc Finger on Y Chromosome), codificante de una proteína que actúa como factor de transcripción y localizado en el brazo corto del cromosoma Y. Sin embargo, el locus del verdadero gen responsable de la diferenciación testicular, sólo se identificó a finales del siglo XX, después de estudios complejos basados en análisis genéticos moleculares de secuencias de traslocación y deleción, en pacientes 46, XX y 46, XY con inversión sexual, lo que descartó tanto al *ZFY* como *FDT* (Scherer, 1989).

Fue en 1990 que se vió que el locus propuesto estaba en Yp11.3, inmediatamente proximal a la región pseudoautosómica del brazo corto del cromosoma Y. Al gen se le denominó *SRY* (Sex determining Region on Y chromosome), denominado *SRY* en humano y *Sry* en ratón (Gubbay, 1992). Por otra parte aunque, hasta ahora no se han identificado genes determinantes de ovario, su existencia es muy probable. De hecho, algunos investigadores argumentan que *SRY* podría funcionar como un represor de la diferenciación ovárica.

Estudios en mutaciones han identificado varios genes esenciales para el desarrollo gonadal temprano y papel de éstos en la determinación del sexo (Tabla 3), aunque no siempre es claro debido a que las mutaciones a menudo son demasiado graves para hacer frente a si los productos de estos genes están involucrados en las primeras etapas, tales como la regulación de *SRY*, ya sea que actúen factores asociados o tienen papeles críticos en el control de la especificación del sexo. En efecto podrían actuar en todos los niveles, ésta es la razón por la cual fue propuesta una clasificación de tres grupos de genes que podrían participar en el proceso de diferenciación sexual (Swain y Lovell-Badge, 1999).

TABLA 3. GENES INVOLUCRADOS EN LA DIFERENCIACIÓN GONADAL Y GENITAL

Nombre	Cromosoma	Efecto propuesto durante la vida embrionaria
<i>ZFY</i>	Yp	Diferenciación del mesodermo intermedio en el blastocisto Viabilidad, calidad y cantidad de las células germinales masculinas.
<i>ZFX</i>	X	Diferenciación del mesodermo intermedio en el blastocisto Viabilidad, calidad y cantidad de las células germinales femeninas. Prevención de estigmas del síndrome de Turner
<i>LIM-1</i>	11p12-13	Diferenciación del mesodermo intermedio a mesonefros
<i>WT1</i>	11p13	Se expresa en epitelio germinal, células de Sertoli y células de la granulosa. Diferenciación del mesonefros a cresta urogenital y riñón.
<i>FTZ-F1</i>	9q33	Necesario para formación de núcleo ventromedial y la síntesis de GhRH. Necesario para la regulación de la síntesis de LH y FSH en la hipófisis. Síntesis del Factor de esteroidogénesis 1 (<i>SF1</i>) Diferenciación de Cresta urogenital a gónada indiferenciada Diferenciación de Cresta urogenital a glándula suprarrenal Síntesis de hormona antimulleriana en células de Sertoli Regulación de P450 para la síntesis de esteroides suprarrenales
<i>DAX -1</i>	Yp21	Diferenciación de la cresta urogenital a gónada indiferenciada Diferenciación de gónada indiferenciada a ovario Crecimiento y desarrollo de la corteza suprarrenal Antagoniza la función de <i>SRY</i> (dosis dependiente) Reprime la expresión del gen que sintetiza a la proteína StAR
<i>SOX9</i>	17q24	Diferenciación de la gónada indiferenciada a testículo Activa el gen que sintetiza a la colágena tipo II
<i>SRY</i>	Yp	Diferenciación de la gónada indiferenciada a testículo Activa la expresión del gen que sintetiza a la proteína StAR
	9p22- epter	Homólogo autosómico del gen <i>SRY</i>

(Tomada y modificada de: Grumbach y Conte, 1998)

En el primer grupo se encuentran algunos factores de transcripción, que pueden estar implicados en diferentes etapas, incluyendo la diferenciación temprana y aunque no de manera consecutiva, ni necesariamente interactuando entre ellos, participan desde la diferenciación de la cresta gonadal hasta la diferenciación de las diferentes estirpes celulares de las gónadas. Aquí se incluyen factores como *LIM1*, *SF1*, *WT1*, *DMRT1* y *GATA4*.

El segundo grupo está representado por los genes *SRY* y *SOX9*, que son promotores específicos del desarrollo testicular. Los miembros del tercer grupo son genes antagonistas del desarrollo testicular, es decir pueden promover el desarrollo del ovario aquí se encuentran *DAX1* y *WNT4*, aunque es probable existan algunos otros (Tabla 4) (Swain y Lovell-Badge, 1999). El dimorfismo sexual se inicia en la sexta semana de la vida intrauterina.

TABLA 4. GENES PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO GONADAL HUMANO Y SÍNDROME O DISGENESIA A LAS QUE SE LES ASOCIA.

Gen	Locus Humano	Codifica	Fenotipo Humano
<i>LIM1</i>		Factor de transcripción, no descrito en el ratón pero identificado en el humano	Patrón de expresión en la gónada
<i>SF1</i>	9q33	Factor de transcripción y receptor nuclear huérfano	Disgenesia gonadal e insuficiencia suprarrenal
<i>WT1</i>	11p13	Factor de transcripción	Síndrome Frasier, Denys-Drash y síndrome asociado al Tumor de Wilm's
<i>DMRT1</i>	9p24.3	Factor de transcripción	Disgenesia gonadal XY
<i>GATA4</i>		Factor de transcripción	Patrón de expresión en la gónada
<i>SRY</i>	Yp11.3	Factor de transcripción	Disgenesia gonadal
<i>SOX9</i>	17q24	Factor de transcripción	Displasia Campomélica, disgenesia gonadal o reversión sexual XY
<i>DAX1</i>	Xp21.3	Regulador transcripcional y receptor nuclear huérfano	Disgenesia gonadal e hipoplasia suprarrenal congénita
<i>WNT4</i>	1p35	Molécula de señalización	Disgenesia gonadal XY

(Tomada y modificada de: Grumbach y Conte, 1998)

El cromosoma Y, a través del gen *Sry*, actúa predominantemente para activar la diferenciación testicular en la gónada indiferenciada (o cresta genital), que de otra manera se desarrollaría en ovario (Gubbay, 1992).

La proteína obtenida por transcripción del gen *Sry* induce la expresión de una cascada de genes, que al final será la diferenciación de la gónada primitiva en testículo. *SRY* es el único gen que necesita el cromosoma Y para establecer el desarrollo masculino, como lo demuestran experimentos transgénicos donde ratones XX que

llevan el gen *Sry* se desarrollan como machos (Koopman, 1991). Por el contrario, mutaciones en *Sry* puede llevar a hembras relativamente normales a desarrollarse como ratones XY (Gubbay, 1992).

Si el gen *SRY* no esta presente, el individuo se va a desarrollar como hembra por un mecanismo que se cree esta predeterminado en las células gonadales (Capel, 1998). La capacidad que tiene el gen *SRY* de inducir la expresión de otros genes es la causa por la que se califica como factor de transcripción. Estructuralmente el gen *SRY* tiene un solo exón y no tiene intrones, los transcritos originados son de 1.1kb, presenta un marco abierto de lectura de 615 pares de bases, que codifica para una proteína de 204 aminoácidos con un peso molecular de 23.9 kDa. Desde el punto de vista evolutivo, la caja HMG del *SRY* es altamente conservada (Harley, 2003).

Sin embargo el proceso de determinación sexual se pone en marcha únicamente durante el periodo de la organogénesis, cuando las gónadas se desarrollan. Una vez que las gónadas comienzan a diferenciarse hacia testículo u ovarios, son secretados una serie de factores, notablemente la hormona anti-Mulleriana y la testosterona, que determinara el desarrollo sexual del resto del embrión.

Algunas evidencias que demuestran que *SRY* codifica al Factor determinante testicular (*FDT*) son:

- Es suficiente para inducir la diferenciación testicular en el humano y en el ratón (Capel, 1998).

- Su expresión en la cresta gonadal del ratón coincide con el inicio de la de terminación testicular (Gubbay, 1992).
- Induce el desarrollo de testículos en ratones transgénicos XX a los cuales se les inserto *Sry* (Koopman, 1991).
- Las mutaciones en *SRY* causan reversión sexual XY (Gubbay, 1992).
- La presencia de *SRY* permite el desarrollo testicular en varones XX (Koopman, 1991).

Por lo tanto la precisión en la expresión espacial y temporal de *SRY* implica la existencia de otros genes " corriente arriba " en la vía de diferenciación testicular. Además, la presencia de un dominio de unión al DNA en *SRY* sugiere que también regula genes " corriente abajo " en esta vía. Estos datos resaltan la importancia de otros genes en la cascada que conduce a la diferenciación testicular (Kofman, 2005). Entre los cuales y como ya se mencionó en la tabla 4, se pueden encontrar los siguientes genes: *LIM1*, *SF1*, *WT1*, *GATA4*, *SOX9*, *DAX1* y *WNT4*.

Como anteriormente se mencionó la diferenciación sexual procede en forma de cascada, con una serie de pasos sucesivos regulados en el tiempo en distintos niveles de diferenciación. Después de que las células germinales migran hacia las gónadas indiferenciadas, se desarrollan los testículos embriológicos primitivos bajo la influencia del factor determinante del testículo *FDT* si hay un cromosoma Y. Durante la diferenciación masculina normal, el desarrollo ulterior de los conductos de Muller esta suprimido por el

factor de inhibición mulleriano. La testosterona sólo puede ejercer su efecto ante la presencia de un receptor intracelular como el receptor de andrógenos. Cuando no está presente el cromosoma Y ó falta la región *SRY*, o está alterada por una mutación los testículos no se forman. En este caso los conductos de Wolff detienen su desarrollo. Ante la ausencia de testículos se desarrollan los ovarios a partir de las gónadas indiferenciadas, los conductos de Wolff se degeneran y los de Muller se diferencian a trompas uterinas, útero y vagina superior. La testosterona también posee un efecto sobre el sistema nervioso central. Se asume que se requiere de este mecanismo para la orientación psicosexual que aparece más tarde durante la vida cuando la testosterona esta ausente o es inefectiva debido a un defecto en el receptor, la orientación del sexo es femenina, a esto se le conoce como feminización a pesar del cromosoma Y (Figura 6).

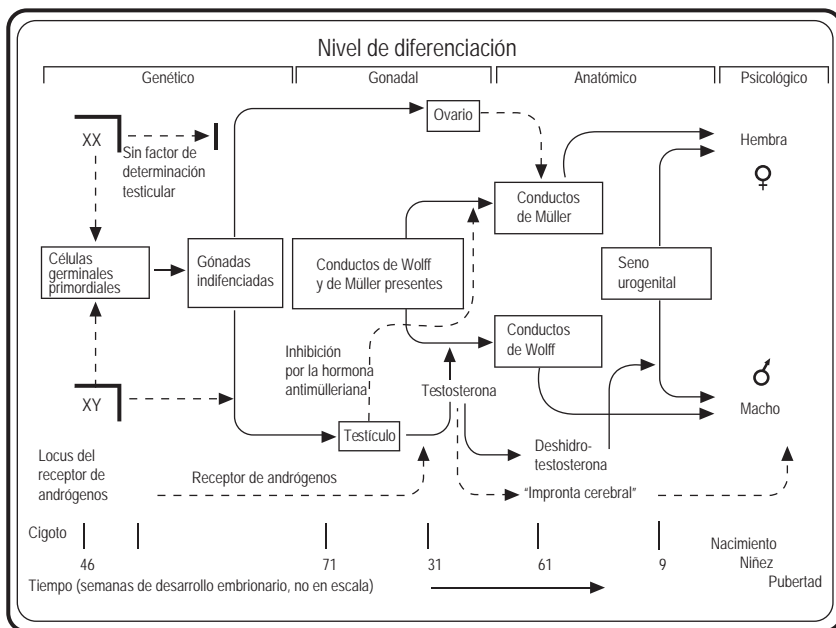


FIGURA 6 . SECUENCIA DE ACONTECIMIENTOS EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (Tomada y modificada de Passarge, 2004).

ETAPA GONADAL

En las primeras etapas del desarrollo cada embrión, pasa por un periodo en el que es potencialmente hermafrodita o bisexual, debido a que las futuras gónadas (ovario y testículo) son histológicamente indistinguibles y, por lo tanto, se denominan gónadas bipotenciales o indiferenciadas, todo esto sucede aproximadamente a los 42 días de gestación (Grumbach y Conte, 1998). Las gónadas indiferenciadas tienen origen en la cresta urogenital, una región adyacente al mesonefros la cual contribuye con líneas celulares a la corteza adrenal, a las gónadas y al riñón, por lo que la cresta urogenital está dividida en tres segmentos diferentes:

1. Pronefros que incluye el primordio de la glándula suprarenal
2. La región central de la cual surgirá la gónada y la cual es denominada mesonefros
3. En la región posterior se encuentra el metanefros de la cual se desarrollarán los primordios que darán origen a la formación de los riñones (Capel, 2000)

La gónada indiferenciada primitiva esta constituida por cuatro linajes de células: 1) Células de soporte que derivan del epitelio celómico de la cresta gonadal (Células de Sertoli en el varón y de la granulosa en la mujer); 2) células productoras de esteroides (células de Leydig en el varón y de la Teca en la mujer) cuyo origen es controversial, ya que se ha propuesto que se diferencian del tejido mesenquimatoso; 3) células del tejido conjuntivo, que incluyen células mioides peritubulares y endoteliales formadoras de vasos sanguíneos y las cuales se han demostrado surgen del mesonefros (Merchant-Larios, 1993 y Martineau, 1997) y 4) células germinales primordiales (CGP), que son las únicas cuyo origen se ha establecido con certeza (Guizar, 1994 y Grumbach y Conte, 1998).

Como ya se mencionó, la gónada surge a partir del mesonefros, donde va a iniciar su desarrollo gracias al engrosamiento y la proliferación del epitelio celómico (Schmahl, 2000). Las células que se encuentren en la gónada podrán desarrollarse en uno de los dos tipos celulares, las células de soporte las cuales darán origen a

las células de Sertoli en el testículo y las de la granulosa en el ovario (Karl y Capel, 1998). En cuanto a la línea esteroidogénica, en el macho son las células de Leydig y en la hembra las células de la Teca (Swain, 1999), las cuales producirán hormonas que más adelante contribuyen con el desarrollo del embrión.

Las células de Sertoli desempeñan un papel central en la determinación sexual, ya que resultados con quimeras XX/XY indican que las células de Sertoli son el único tipo de células que deben existir para el desarrollo testicular normal (Palmer, 1991). La migración celular juega un papel muy importante ya que si esto no sucediera, no sería posible que se formaran los cordones testiculares (Capel, 1998). Las gónadas XX y XY son morfológicamente indistinguibles, pero en el caso de los machos ya existe una diferenciación de la gónada a nivel molecular, porque ya se encuentra presente el gen *SRY*, hasta que los cordones testiculares se forman en el hombre aproximadamente 12.5 dpc y aproximadamente 48 hrs después comienza la expresión de *SRY* (Karl, 1998).

Las células mioideas peritubulares, intersticiales y endoteliales son células que estarán presentes en el ovario, en el caso del macho las células de Sertoli rodean a las células germinales, las peritubulares rodean a las de Sertoli y así juntas forman la lámina basal, la cual va a aislar a las células germinales dentro de los cordones y donde reposarán los túbulos seminíferos. Esta organización deja fuera de los cordones a las células de Leydig en una asociación cercana con vasos sanguíneos y linfáticos (Capel, 2000 y Tilman, 1999).

Las CGP se reconocen desde el principio en la ontogénesis, son más grandes que las células somáticas, de citoplasma claro, con núcleos grandes y redondos, con alto contenido de glucógeno y fosfatasa alcalina. Las CGP se identifican a los 22 días de vida en el endodermo del alantoides, desde donde migran hacia el primordio gonadal. Alrededor de la cuarta semana de vida intrauterina, las CGP inician su migración desde el endodermo del intestino y el epitelio dorsal, para arribar en la quinta semana al primordio gonadal. Este proceso migratorio se realiza por movimientos de translocación pasiva y desplazamiento ameboide activo mediados por diversos factores, entre los cuales se encuentran la fibronectina y algunos factores de crecimiento. Después de alcanzar la región urogenital, las CGP inician un proceso activo de división que coincide cronológicamente con la proliferación de las células somáticas mesenquimatosas y del epitelio celómico que bordea esta región, originando el blastema gonadal situado en la parte ventral del mesonefros.

Desde el punto de vista estructural, el acontecimiento morfogénico más evidente que ocurre durante la diferenciación de la gónada de los vertebrados es la segregación del tejido epitelial de la superficie epitelial celómica, que resulta en la formación posterior de los cordones seminíferos del testículo. Además de la diferenciación histológica de la gónadas, existen mecanismos que controlan el inicio de la meiosis de las células germinales, según el sexo genético. Las CGP no parecen poseer un programa

propio para llevar a cabo este proceso. Algunos investigadores han propuesto la existencia de un factor inductor y un factor represor de la meiosis en ovarios y testículos fetales, respectivamente.

Se han identificado algunas moléculas que se expresan durante la migración de las CGP hacia las crestas genitales y que pudieran estar implicadas en la diferenciación de este tipo celular. La fosfatasa alcalina se utiliza como marcador de las CGP, lo que lleva a pensar que podría tener una función importante en la biología de este tipo celular. Sin embargo las mutaciones dirigidas en el gen que codifica esta enzima en las CGP han demostrado que su ausencia no modifica la conducta migratoria de estas células.

En las CGP de ratones de ambos sexos se expresa pronto un factor de transcripción denominado Oct-4, cuya expresión se mantiene sólo en machos a partir del día 14.5 poscoito, lo que coincide con la entrada de las CGP a reposo mitótico. Este factor se reprime en hembras cuando inician la meiosis y luego se detecta en ovocitos y folículos primarios, sin embargo, se reprime durante la proliferación y maduración de las espermatogonias. Se propone que Oct-4 desempeña una función importante en el proceso meiótico de ambos sexos (Guizar, 1994).

Estudios en diferentes modelos animales señalan que las CGP no son indispensables para determinar la estructura del testículo, sin embargo, en la hembra son fundamentales para mantener la estructura folicular del ovario.

Ya que los cordones testiculares están formados, las células germinales primordiales (CGP) detienen su división para luego entrar en mitosis hasta después del nacimiento (Capel, 2000), mientras que en el ovario las células germinales entran en meiosis de una manera autónoma. Adicionalmente, cuando las CGP migran erróneamente a tejidos extra ováricos (adrenales) inician la meiosis al mismo tiempo que lo harían las células en el ovario (McLaren, 2000). Es por esta razón que se cree que la función de las células de Sertoli en el testículo y tal vez la organización en cordones testiculares, es evitar que las células germinales entren en meiosis (Capel, 2000).

Las células de Sertoli también están relacionadas con una secreción de la hormona inhibidora de Mullerianos, una glucoproteína homodimérica que actúa como una secreción paracrina. Pasa mediante difusión a los conductos de Muller emparejados e induce su disolución mediante apoptosis. La célula de Sertoli también segrega inhibina, nutre a las células germinales, expresa factor de células troncales, sintetiza una proteína de transporte de andrógenos y previene la meiosis. Tanto las células de Sertoli como las germinales presentan apoptosis, así como proliferación durante la gestación (Grumbach y Conte, 1998).

Otro tipo de células muy importantes son las de Leydig las cuales se encuentran a partir de los 60 días de gestación aproximadamente, una vez que están formados los cordones testiculares primitivos, estas células proliferan con rapidez durante el tercer mes y la

primera mitad del cuarto. Durante este periodo, los espacios intersticiales entre los túbulos seminíferos están llenos de células de Leydig. Por lo que a las 9 semanas se da la biosíntesis de testosterona, que es el regulador de la diferenciación masculina de los conductos de Wolff, el seno urogenital y la virilización de los genitales externos, siendo importante en este último proceso no la testosterona como tal, sino el metabolito activo de ésta, la 5-alfa-dihidrotestosterona (5 α -DHT) (Figura 7) (Botella, 1998 y Grumbach, 1998).

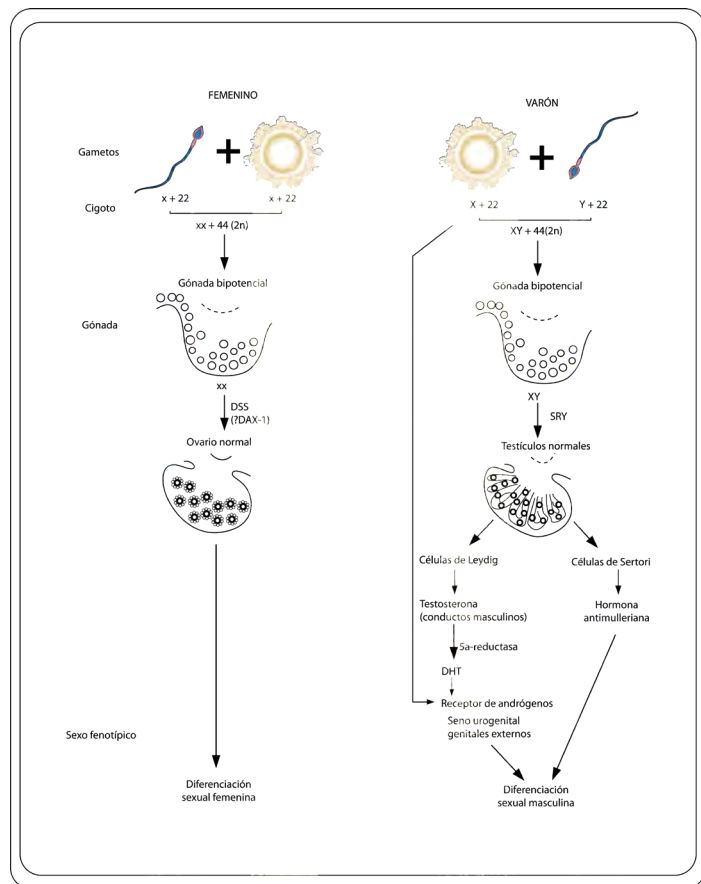


FIGURA 7. ESQUEMA DE LA DETERMINACIÓN Y LA DIFERENCIACIÓN SEXUALES EN EL SER HUMANO (Tomada y modificada de Grumbach y Conte, 1998).

La formación de la cresta gonadal se inicia alrededor del día 32 de la gestación, y tres días más tarde se establece la formación de los cordones epiteliales o sexuales. Inmediatamente después de la expresión de SRY en la gónada bipotencial, ésta se reorganiza y adquiere la estructura en cordones típica del testículo. Las CGP son rodeadas por las células de Sertoli, que a su vez son rodeadas por células mioides peritubulares. La diferenciación de las células de Sertoli se ha establecido como el evento crítico en la formación del testículo, y se cree que este tipo celular coordina la organización de las demás líneas celulares testiculares.

En apariencia, el desarrollo temprano del testículo, alrededor del día 40, se debe a que a diferencia del ovario, requiere de una red vascular funcional en estadios tempranos del desarrollo para transportar las hormonas necesarias para la masculinización del producto. En cambio, la remodelación de la gónada indiferenciada para formar el ovario es más tardía que la diferenciación testicular. El proceso de foliculogénesis se lleva a cabo por medio de una fragmentación de los cordones epiteliales, de modo que cada ovocito queda gradualmente envuelto por una capa de células epiteliales cubiertas por una lamina basal delgada.

La etapa final de la foliculogénesis es la formación de las tecas alrededor de la lámina basal de los folículos en el seno del tejido estromático. Las primeras células esteroideógenas aparecen en la teca interna del ovario. El número de ovocitos alcanza su máximo entre las semanas 18 a 22, y disminuye poco a poco, de tal modo que

al momento del nacimiento solo existen dos millones de células germinales, de las cuales por lo menos la mitad muestra signos de degeneración (Guizar, 1994).

ETAPA FENOTÍPICA

A partir de la octava semana de la vida intrauterina y debido a las diferencias anatómicas y funcionales de las gónadas, se inicia la construcción del fenotipo masculino o femenino del embrión. Las estructuras primordiales del aparato del aparato genital embrionario que darán origen a los genitales internos incluyen dos sistemas de conductos: los conductos de Wolff (mesonéfricos) y los conductos de Muller (paramesonéfricos) presentes en ambos sexos (Guizar, 1994).

Inicialmente Jost en 1953 propuso que la diferenciación del tracto reproductor fetal esta controlado por dos hormonas testiculares, la primera la testosterona producida por las células de Leydig fetales que es responsable del mantenimiento y diferenciación de estructuras masculinas. La segunda la hormona antimulleriana (AMH), conocida también como sustancia inhibidora mulleriana (MIS), es producida por las células de Sertoli del testículo inmaduro y por las células de la granulosa del ovario postnatal; si bien ahora ya se considera una tercera hormona la hidrottestosterona (DHT), que es un metabolito activo de la testosterona (Botella, 1998) y que media la masculinización del seno urogenital incluyendo la formación de la próstata y los genitales externos (Figura 8).

En los machos la hormona antimulleriana provoca la regresión de los conductos de Muller (Teixeira, 1996) que, en caso contrario, darían origen a los esbozos embrionarios del útero, los oviductos y la parte superior de la vagina. Aparte de su papel en la diferenciación sexual en sentido masculino la AHM también provoca la masculinización morfológica y la inversión sexual endocrina del ovario fetal, debiéndose el último efecto a la represión de la actividad de la aromatasa (Grumbach y Conte, 1998).

Como ya se mencionó la masculinización de los genitales externos y el seno urogenital del feto, es el resultado de la acción de la dihidrotestosterona, que se convierte a partir de la testosterona en las células blanco, por la enzima 5α -reductasa. La dihidrotestosterona se fija a un receptor específico de proteína en el núcleo de la célula blanco. El complejo esteroide- receptor se dimeriza y se fija con alta afinidad a dominios específicos del DNA, lo que inicia la transcripción. Esto da como resultado proteínas inducidas por andrógeno que llevan a diferenciación y crecimiento de la célula.

El gen que codifica la proteína intracelular fijadora de andrógeno se ha localizado en la porción paracentromérica del brazo largo del cromosoma X. Así, un gen ligado al X controla la respuesta de andrógenos de todos los tipos de células somáticas al especificar la proteína receptora para andrógeno (Greenspan, 1994).

Como en el caso de los conductos genitales, existe una tendencia inherente para que los genitales externos y seno urogenital se desarrollen hacia la vía femenina. La diferenciación de los genitales externos por la línea masculina requiere estimulación androgénica al inicio de la vida fetal. El metabolito de la testosterona, la dihidrotestosterona y su receptor nuclear específico, deberán estar presentes para efectuar la masculinización de los genitales externos del feto. La dihidrotestosterona estimula el crecimiento del tubérculo genital, fusión de los pliegues uretrales y descenso de los brotes labioescrotales para formar el pene y el escroto. Los andrógenos también inhiben el descenso y crecimiento del septo vesicovaginal y la diferenciación de la vagina. Existe un periodo crítico para la acción del andrógeno.

Después de la decimosegunda semana de gestación, la fusión de los pliegues labioescrotales no ocurrirá incluso con estimulación intensa de andrógenos, aunque se puede inducir el crecimiento del falo (Greenspan, 1994 y Grumbach y Conte, 1998). La masculinización incompleta del varón se produce con: 1) síntesis y secreción de testosterona fetal o su conversión en dihidrotestosterona, 2) actividad deficiente o defectuosa del receptor para andrógenos, o 3) defecto en la producción y acción local de la hormona antimulleriana.

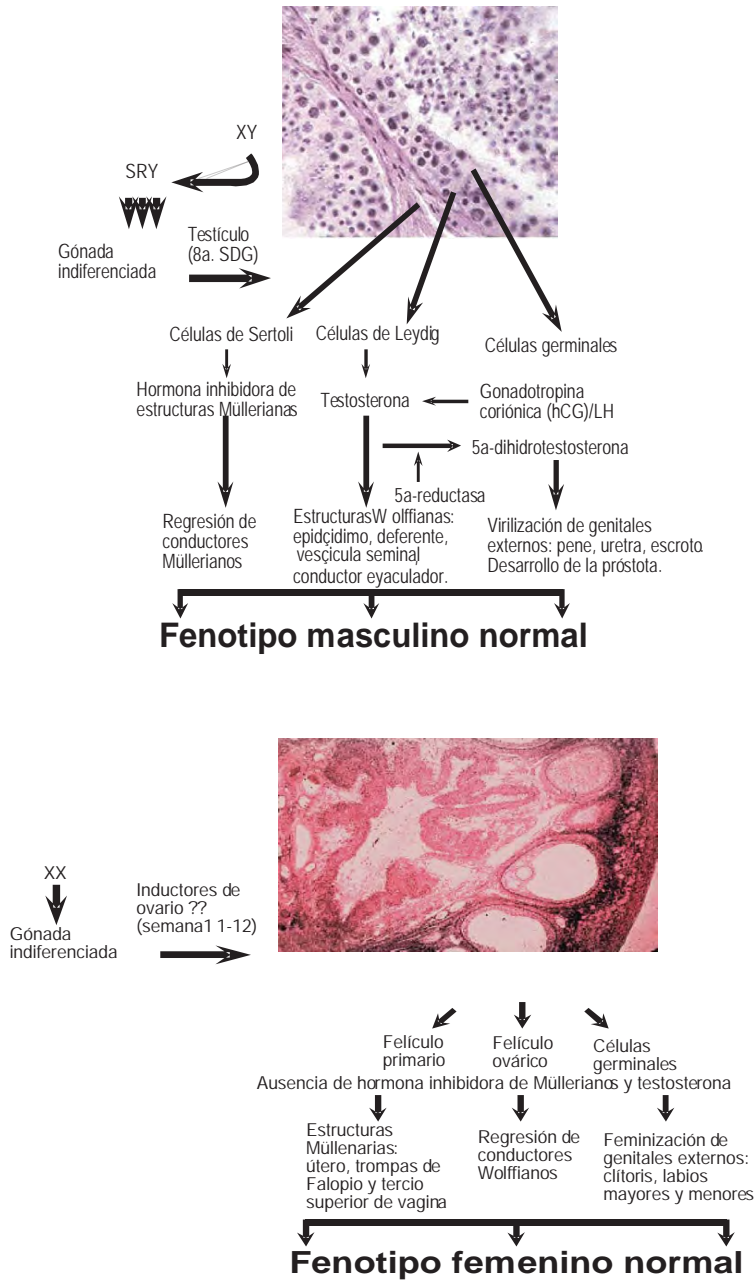


FIGURA 8. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL DESARROLLO SEXUAL MASCULINO Y FEMENINO (Tomada y modificada de Koffman- Alfaro, 2005).

La ausencia de testículos o de sus productos hormonales origina el desarrollo del fenotipo femenino. Esta observación, sumada a la ilimitada actividad esteroidógena del ovario fetal, indica que la diferenciación fenotípica femenina es un proceso pasivo. La ausencia de HIM (Hormona Inhibidora de Mullerianos) en un embrión femenino ocasiona que los derivados mullerianos se diferencien en útero, trompas de Falopio y tercio superior de vagina, mientras que los conductos wolffianos involucionan debido a la falta de síntesis de testosterona.

Además la ausencia de DHT ocasiona que los genitales externos femeninos presenten poca diferenciación comparados con los primordios genitales: el tubérculo genital da lugar a clítoris, los engrosamientos genitales a los labios mayores y los pliegues a los labios menores, mientras que la porción inferior de la vagina se desarrolla a partir de la invaginación del seno urogenital. Por lo tanto se puede decir, que el embrión tiene una tendencia hacia la feminización, mientras que el proceso de masculinización requiere de un sistema inductor complejo con múltiples mecanismos de regulación (Figura 9) (Passarge, 2004).

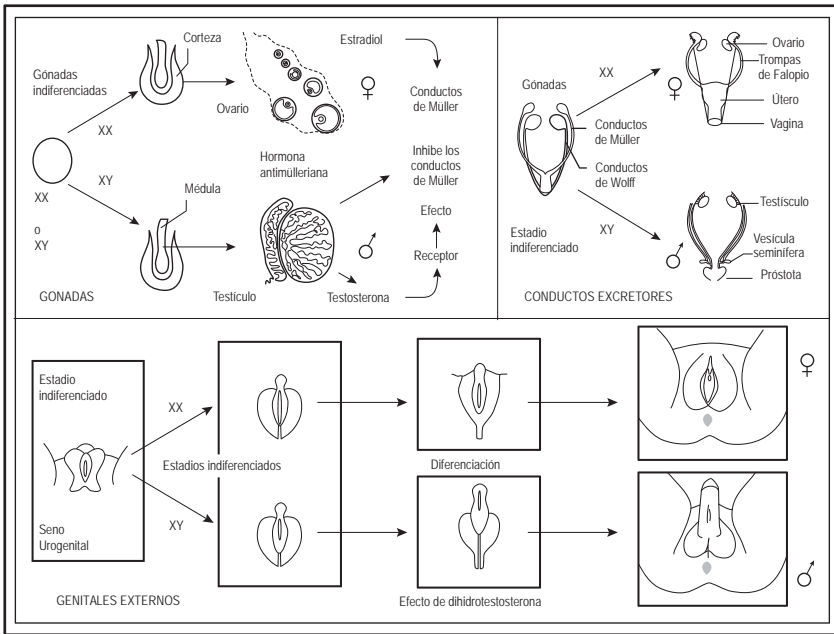


FIGURA 9. **DESARROLLO SEXUAL MASCULINO Y FEMENINO** (Tomada y modificada de Passarge, 2004).



**IV. GENES DE LA
DIFERENCIACIÓN
SEXUAL**

GENES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

EXPRESIÓN GÉNICA

La expresión de los genes es un proceso complejo que incluye varias etapas, desde la transcripción genética inicial hasta la síntesis y mantenimiento del producto proteico activo. Estas etapas incluyen la transcripción, el procesamiento o maduración del RNA, el transporte del RNA, la selección del mRNA para su traducción, y la degradación del mRNA. El control del proceso en la diferenciación celular puede ejercerse en cualquiera de estos niveles o en todos ellos (Figura 10).

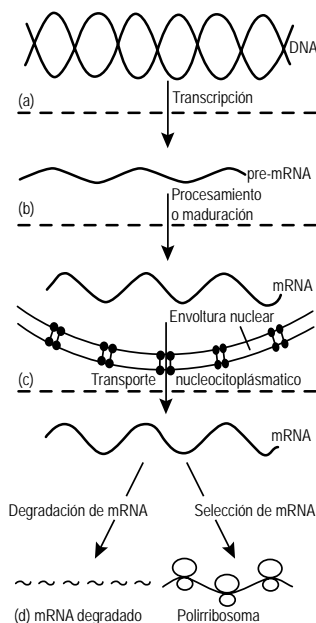


FIGURA 10. LA ACTIVIDAD GENÉTICA PUEDE CONTROLARSE A NIVEL DE (a) LA TRANSCRIPCIÓN, (b) EL PROCESAMIENTO, (c) EL TRANSPORTE NUCLEOCITOPLÁSMICO, Y (d) LA SELECCIÓN DE mRNA PARA SU TRADUCCIÓN O SU DEGRADACIÓN (Tomada y modificada de: Smith, 1997).

Las células contienen un gran número de proteínas distintas, y esto puede demostrarse utilizando electroforesis bidimensional en gel. En esta forma pueden separarse más de mil proteínas distintas a partir de un solo tipo de célula. La comparación entre las proteínas separadas a partir de distintos tipos de células muestra ciertas características distintivas. Cada tipo de célula contiene grandes cantidades de un pequeño número de proteínas, llamadas proteínas suntuarias. Éstas son características de cada tipo celular específico. Las proteínas suntuarias características de un tipo de célula pueden encontrarse en otros tipos celulares, pero normalmente en cantidades muy reducidas. Además todas las células contienen muchas más proteínas comunes, llamadas proteínas de mantenimiento. Su nombre indica cuál es su función, estas proteínas incluyen a las enzimas de las vías metabólicas centrales, o de los componentes estructurales vitales. Las cantidades de proteínas vitales de mantenimiento varían de un tipo de célula a otro, pero estas variaciones se dan en una escala mucho menor que las que se encuentran entre las proteínas suntuarias (Smith, 1997).

Cabe señalar que muchas de las proteínas que están presentes en cantidades muy pequeñas en células diferenciadas no son detectables mediante electroforesis, esto es notorio cuando los resultados de estudios sobre el número de mRNA se comparan con las proteínas detectadas mediante electroforesis. Más de 10,000 tipos distintos de mRNA pueden encontrarse unidos a polisomas, donde probablemente estén siendo traducidos a proteínas. Diversos

estudios apoyan la idea de que en las células diferenciadas un gran número de genes se expresan como pre-mRNA transcrito, pero que sólo una pequeña proporción de estos RNA (probablemente menos del 5%) son traducidos activamente a proteínas en cualquier momento dado. Esto muestra la importancia del control de la expresión genética a nivel post-transcripcional en términos cualitativos.

En términos cuantitativos, la escena es muy distinta, cuando se requieren grandes cantidades de una pocas proteínas suntuarias en un tipo de célula diferenciada, el control más importante se da a nivel de la transcripción genética, esto se ha demostrado en muchos sistemas. Un ejemplo es la acción de las hormonas esteroides, en la que se han caracterizado moléculas receptoras específicas, y se ha mostrado que interactúan con la cromatina del núcleo, donde afectan la transcripción génica. Los grandes cambios en la expresión génica los hacen relativamente fáciles de estudiar, pero los cambios sutiles que afectan el patrón cualitativo de expresión son mucho más difíciles de caracterizar.

Es posible que estos cambios encierren claves importantes sobre los sucesos iniciales que lanzan a las células a lo largo de vías específicas de diferenciación. Lo que está claro es que en la célula se han desarrollado a lo largo de la evolución un complejo sistema intracelular de producción y distribución, que puede responder a requerimientos extremadamente distintos en respuesta a los estímulos de desarrollo apropiados (Blanco y Bullon, 1994 y

Smith, 1997). En la diferenciación sexual normal existen varios genes de expresión temprana y previa a *SRY* que participan en el establecimiento y desarrollo de la cresta urogenital (Figura 11). Dentro de este grupo se encuentran los siguientes:

LIM1: Mutaciones en este gen produce anomalías en las gónadas de ratones, sin embargo éstas aún no se han implicado en síndromes de disgenesia gonadal en humanos, como sea este gen codifica e interactúa con ciertas proteínas que son críticas en la formación de la cresta urogenital en humanos (Kobayashi, 2004).

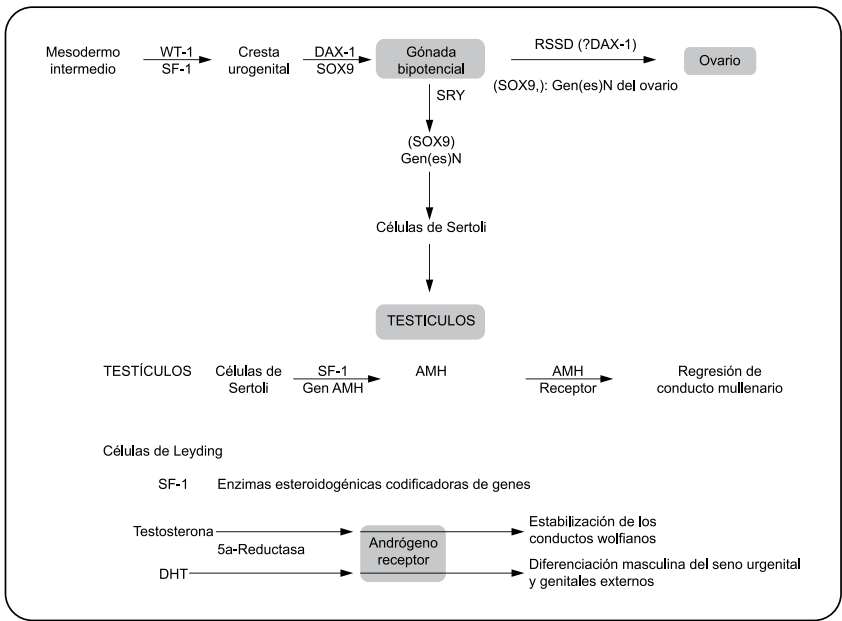


FIGURA 11. ESQUEMA HIPOTÉTICO DE GENES EN LOS CROMOSOMAS SEXUALES Y AUTOSOMAS, PARTICIPANTES EN LA DETERMINACIÓN Y LA DIFERENCIACIÓN DEL SEXO (Tomada y modificada de Grumbach y Conte, 1998).

SF1: Factor esteroideogénico miembro de la subfamilia de receptores nucleares, receptor huérfano, para los que aún no se ha identificado un ligando activador específico. El gen *SF1* está localizado en el cromosoma 9p33 (Luxo, 1994). *SF1* tiene un dominio de unión al DNA y regula la expresión de cierto número de genes que participan en el desarrollo sexual (MacLaughlin, 2004). Este dominio de unión al DNA está compuesto por dos dedos de zinc, que son altamente conservados entre los mamíferos. También se conserva un dominio en la región carboxiterminal, que es similar al que se encuentra en el subgrupo de receptores nucleares, que interactúa con monómeros de secuencias específicas (AGGTCA) de DNA. Tiene dos regiones conservadas que se considera están involucradas en la activación transcripcional de este gen, las cuales son una región rica en prolina y una de tipo AF-2, tipo de dominio similar encontrado en otros receptores (Swain y Lovell-Badge, 1999).

SF1 se identificó por primera vez como un activador de genes implicados en la biosíntesis de esteroides en diferentes células productoras de hormonas esteroideas (Ikeda, 1994 y Morohasi, 1993), razón por la cual se le dió el nombre de factor esteroideogénico 1. Estudios de expresión en ratón mostraron que *Sf1* está presente durante el desarrollo del embrión en regiones asociadas con la función endocrina, como las gónadas, suprarrenales, hipófisis e hipotálamo (Hatano, 1994 y Ikeda, 1994). R ratones que presentan al gen *Sf1* alterado, muestran la falta de las gónadas y glándulas suprarrenales así como

alteraciones en la función de los gonadotropos y en las estructuras hipotalámicas ventromediales (Ingraham, 1994 y Luo, 1994). Estos estudios muestran que este factor tiene un papel esencial como regulador de la diferenciación endocrina en múltiples niveles.

Las gónadas de los embriones que carecen de *SF1* dejan de desarrollarse entre 11 - 11.5 dpc y se degeneran a través de apoptosis (Luo, 1994). Las glándulas suprarrenales también dejan de formarse, sin embargo, el papel esencial de *SF1* en el desarrollo de ésta es poco clara. Las crestas genitales comienzan a formarse y están colonizadas por las células germinales, que aun deben recibir las señales correctas para poder orientar su migración. *SF1*, por lo tanto, no participa en el desarrollo inicial de la gónada a lo largo del sistema urogenital, más bien parece ser necesario para la diferenciación y/o el mantenimiento y crecimiento de las células somáticas presentes tempranamente en la gónada indiferenciada.

WT1: Conocido como el gen supresor del tumor de Wilms, fue aislado primero en el cromosoma 11p13 debido a su asociación con el síndrome de delección de gen contiguo *WAGR* (Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental). El gen *WT1* codifica un factor de transcripción con cuatro regiones de unión al DNA, con dedo de zinc carboxilo-terminal y una región reguladora terminal amino rica en prolina/glutamina. El gen *WT1* en el ratón y en el hombre está compuesto por 10 exones y genera cuatro principales especies de RNA (Reddy, 1996), existen dos sitios de inicio de la traducción y modificaciones

postraduccionales que generan isoformas, hay por lo tanto 16 posibles formas de la proteína, y de manera general existen varios dominios funcionales en la proteína.

Las diferentes isoformas de *WT1* difieren en sus afinidades de unión al DNA, pero además se localizan diferencialmente dentro del núcleo dependiendo de la presencia o ausencia de un procesamiento alternativo que introduce tres aminoácidos lisina-treonina-serina (KTS) entre los dedos de zinc 3 y 4 (Bickmore, 1992). Estudios realizados in vivo e in vitro con algunas formas de *WT1* demuestran que al interactuar con otros genes puede regular la transcripción de diferentes maneras ya sea como activador o represor (Reddy, 1996).

Además de ser un mediador en la supresión de tumores, *WT1* tiene una función esencial en la diferenciación del tracto urogenital. Este gen se expresa muy tempranamente en el desarrollo de la cresta urogenital y ocasiona un patrón de expresión específico en los riñones y gónadas en desarrollo. En el testículo y en el ovario, la expresión se restringe a las células de Sertoli y de la granulosa, respectivamente (Amstrong, 1992). En el ratón, el gen *Wt1* se expresa a los 9dpc en la cresta genital indiferenciada de machos y hembras, mientras que la expresión en las gónadas maduras ocurre en las células somáticas de ambos sexos (Pelletier, 1991). La eliminación del gen *Wt1* en ratones conduce a la ausencia de gónadas y riñones tanto en machos como en hembras, evidenciando su papel esencial en el desarrollo de estos órganos (Grumbach y Conte, 1998).

GATA4: Es un factor de transcripción, es uno de los tres miembros de la familia *GATA* (*GATA1*, *GATA4*, y *GATA6*) los cuales se encuentran en testículo y ovario, siendo *GATA4* el único presente en el desarrollo de las gónadas (Arceci, 1993; Swain y Lovell-Badge, 1999). A los 11.5 dpc se encuentra en la cresta genital de ambos sexos y más adelante se localiza en las células intersticiales y células de Sertoli del testículo, y también se encuentra en el desarrollo del ovario lo que sugiere su importancia en el desarrollo dimórfico sexual en las gónadas (Viger, 1998). *GATA4* es un patrón de expresión en la gónada, sin embargo, sugiere que podría actuar en varios niveles del desarrollo gonadal, además que por sí solo puede ser responsable de la regulación de la hormona antimuleriana (Tevosian, 2002). Los altos niveles de *GATA4* están presentes en el ovario hasta 16dpc (Swain y Lovell-Badge, 1999). De manera similar a *SF1*, *Sox9* y *Wt1*, la función de *Gata4* es suprimida por *Dax1* (Chan, 2002).

SOX9: El gen *SOX9*, que participa en la determinación sexual, fue identificado en el cromosoma 17 (17q24.3-q25.1) al clonar los puntos de ruptura cromosómicos de las translocaciones que presentaban pacientes con displasia campomélica (Grumbach y Conte, 1998), enfermedad que se caracteriza por malformaciones esqueléticas asociadas a reversión sexual 46XY (Mac Laughlin, 2004). Pertenece a la familia de los genes *SOX* (*SRY*-type *HMG BOX*), que son factores de transcripción de proteínas de dominio HGM relacionados con el factor determinante de testículo *SRY* y para lo cual se ha demostrado que la caja HMG se une a las

secuencias AACAAAT y AACAAAG al igual que *SRY* y otras proteínas SOX (Koopman,1999).

Estudios de expresión en ratones muestran que *Sox9* está presente en niveles bajos en las crestas genitales de ambos sexos alrededor de los 11.5dpc, dicha expresión se inhibe en la gónada femenina y aumenta en la gónada masculina, implicando a las células de Sertoli como el sitio de expresión. Por lo tanto este gen juega un papel importante en la determinación sexual, posiblemente inmediatamente por debajo de *Sry* (Da Silva Morais, 1998).

DAX1: Este gen se encuentra ligado al cromosoma X, es miembro de la familia de receptores hormonales nucleares, codifica para un miembro huérfano del cual se desconoce su ligando y atípico, es decir carece del motivo de unión de dedos de zinc, por lo cual se sugiere que *DAX1* regula la expresión génica mediante interacciones proteína – proteína (Mac Laughlin, 2004). En el ratón la expresión de *Dax1* en la gónada coincide con la de *Sry* en el 11.5 dpc, continúa en el ovario pero se apaga en el testículo después del inicio del desarrollo de los cordones, aproximadamente en el 12.0 dpc (Swain y Lovell-Badge, 1999).

La expresión de *DAX1* es reprimida por la acción de *SRY* durante la diferenciación testicular, por lo tanto, la duplicación de *DAX1* en individuos 46,XY conduce a reversión sexual masculina a femenina (Root 1999 y Hiort 2000). En un principio se creía que *DAX1* era un gen determinante de ovario (Bardoni, 1994), sin embargo se

observó que la inactivación dirigida de *Dax1* en el ratón no afecta el desarrollo ovárico, pero bloquea la espermatogénesis en los machos. Por lo tanto, se concluyó que *DAX1* es un gen antitestículo y no un gen determinante de ovario, pero que además participa en la espermatogénesis (Swain, 1999).

WNT4: Gen del desarrollo homólogo al gen wingless en la drosophila (1p35), codifica para una molécula de señalización celular que estimula la actividad de otros genes como el de la β -catenina. Su patrón de expresión durante la embriogénesis sugiere que actúa localmente a través de señales celulares y es necesario para la correcta diferenciación femenina, la inactivación de este gen conduce a una masculinización en las gónadas y la expresión de algunas enzimas esteroidogénicas, y enzimas características de las células de Leyding, así mismo se ha demostrado en ratones que *Wnt4* estimula la expresión de *Dax1* por lo que el efecto de la dosis génica es fundamental en el desarrollo sexual (Oréal, 2000).

EXPRESIÓN DE GENES DEL CROMOSOMA Y

Existen al menos 10 genes localizados en la *PAR1* del brazo corto de los cromosomas X y Y. La PAR del brazo corto (*PAR1*) mide alrededor de 2,6Mb de largo y sus límites están delimitados en la parte distal por los telómeros de los cromosomas X e Y y en la proximal por la secuencia de repetición Alu en el cromosoma Y. Las PAR de los cromosomas X y Y son un 99% homologas en la porción distal a la secuencia Alu. En la porción distal de la PAR del brazo

corto se encuentra el gen *PGPL*, que codifica una posible proteína de unión al trifosfato de guanosina (GTP). A continuación está el *SHOX/PHOG* y después el *CSF2RA*, que codifica la subunidad α del receptor del factor estimulante de la colonias de granulocitos.

En posición proximal al *CSF2RA* se encuentra el *IL3RA* que codifica la subunidad α del receptor IL3A, seguido por el *ANT3* (translocasa nucleótido de adenina), el *ASMTL* (tipo ASMT) y el *ASMT* (acetil serotonín metil transferasa), el *XE7* (inactivación de escape X con función desconocida), el *TRAMP* (la homología de secuencia con las transposasas sugiere participación en la transposición) y el *MIC2*, en el límite de la PAR. El *PBDX* es el gen del grupo sanguíneo XG y su homólogo en el cromosoma Y es un pseudogén expresado en XH.

La congruencia entre la estatura baja y deleciones tanto de Xp como de Yp sugiere la presencia de un gen para la estatura en los 700 kb distales de la PAR1, puesto que los pacientes con una sola copia de esta región tienen la estatura baja. Un gen de esta región PAR distal de 700 kb de la Xp y la Yp (PAR1), llamado *PHOG* (gen osteogénico con homebox pseudoautosómico), se expresa principalmente en la células osteogénicas y los fibroblastos de la médula ósea y codifica un factor regulador de la transcripción. Su localización en la PAR distal, la naturaleza predicha de su proteína y su expresión en el hueso hace que las deleciones de este gen sean una posible causa de la estatura baja en pacientes con síndrome de disgenesia gonadal (síndrome de Turner). Se clonó un gen

idéntico a partir del segmento crítico de 170 kb de la PAR1 y se le denominó SHOX (gen de estatura baja con homeobox). Este gen homeobox *SHOX* (*PHOG*). Se ensambla de forma alternativa y codifica proteínas de 292 y 225 aminoácidos. Se expresa tanto en el cromosoma X inactivo como en el activo y también en el cromosoma Y. La proteína SHOX actúa como un activador de la transcripción específico de tipo celular, con una localización exclusivamente nuclear dentro de la célula.

Se encuentra una segunda PAR en los brazos largos distales de los cromosomas X e Y. Esta región tiene 330 kb de longitud y se recombina durante la meiosis a una tasa del 2%, mucho más lenta que la correspondiente a la región pseudoautosómica Xp/Yp, pero seis veces más que la media para el DNA específico del cromosoma X. Los 295 kb proximales contienen dos genes *SYBL1* (tipo sinaptobrevina 1), un gen que pudiera participar en la señal sináptica y el *HSPRY3* (brote humano 3), un posible modulador intracelular putativo del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y actividad tirosinasa del receptor del FGF, que antagoniza la señal cinasa de la proteína activada por mitógeno dependiente del Ras (ras/MAP). A diferencia de los genes de la PAR1, estos genes son inactivados en los cromosomas X e Y inactivos. Los 35kb distales de la PAR2 contienen dos genes que no son inactivados : IL9R, el receptor de interlucina 9, y el *CXY orf1*, un gen de función desconocida, localizado a 5 kb del telómero Xq.

La segunda región de la porción eucromática del cromosoma Y, la llamada región específica de sexo, presente sólo en el varón,

se extiende desde el límite proximal de la PAR hasta la porción heterocromática del brazo largo del cromosoma. Los análisis de delección del cromosoma Y en varones 46,XX y en hembras 46,XY indican que el segmento justo proximal a la PAR en el brazo corto del cromosoma Y contiene uno o varios genes críticos para la organogénesis testicular y la subsiguiente diferenciación masculina. Una región de 35kb inmediatamente vecina al límite de la PAR contiene un gen denominado *SRY* (región Y determinante del sexo).

Este gen codifica un transcrito específico de testículo, que exhibe homología estructural con dos proteínas de unión del DNA; la Mc, una proteína de fisión tipo apareamiento de la levadura *Shizosaccharomyces pombe* y la HMG1 y la HMG2, la llamadas proteínas nucleares del grupo de movilidad alta. Entre los demás genes del brazo corto del cromosoma Y se encuentran el *PRKY* (proteincinasa Y), el *TSPY* (proteína específica del testículo codificada en el cromosoma Y) y el *AMELY* (amelogenina), el gen que codifica la principal proteína de la matriz extracelular del esmalte de la yema dental en desarrollo.

El *PRKY* tiene un sitio homólogo en el cromosoma X (*PRKX*), que permite la recombinación ilegítima entre los cromosomas X e Y, por tanto, la producción de varones XX *SRY* positivos. La porción eucromática del brazo largo del cromosoma Y puede dividirse en tres regiones: AZFa, AZFb y AZFc para los factores azoospermicos a, b y c. Esas tres regiones están superpuestas y contienen genes

cuya eliminación conduce a infertilidad.

En el cromosoma Y se han identificado actualmente más de 30 genes y familias de genes, se clasifican del modo siguiente:

1. Genes seudoautosómicos con secuencias idénticas en los cromosomas X e Y.
2. Genes localizados en la regiones homólogas X-Y de la región no recombinante de Y, estos genes tienen expresión ubicua y entre ellos se incluyen el *DBY* y el *UTY*.
3. Genes específicos del cromosoma Y y expresados sólo en el testículo.

Aunque el gen *SRY* es específico del cromosoma Y, no encaja en esta clasificación, dado su patrón de expresión diferente y su naturaleza de copia única (Grumbach y Conte, 1998). Sorprendentemente, casi la mitad de los genes involucrados en las primeras fases de la espermatogénesis van unidos al cromosoma X, un papel especializado del cromosoma X que ha ido emergiendo a medida que evolucionaba desde un autosoma ancestral (Tabla 5).

TABLA 5. PRINCIPALES EVENTOS RESPONSABLES DE LA DIFERENCIACIÓN DE GÓNADAS Y GENITALES

Momneto	Varón	Regulador	Mujer
Día 23	<i>Migración de células germinales del</i>	Mesodermo	Extraembrionario hacia el surco genital
	<i>Formación de cresta urogenital</i>	Gen <i>WT-1</i>	Formación de cresta urogenital
5ª semana	<i>Formación gónada indiferenciada</i>	<i>FTZ-F1</i>	Formación gónada indiferenciada
7ª semana	<i>Inicia diferenciación testículo</i> <i>Formación de rete testis</i> <i>Diferenciación de células Sertoli</i> <i>síntesis hormona antimuleriana</i> <i>Inicia apoptosis Mullerianos</i> <i>Inicia desarrollo de Wolffianos que dan origen a conducto deferente, epidídimo, vesículas seminales y conducto eyaculador.</i>	<i>SR-SOX9</i> <i>DAX1</i> <i>FTZ-F1</i> <i>HAM</i> Testosterona	Gen que codifica la principal proteína de la matriz extracelular del esmalte de la yema dental en desarrollo.
8ª semana	<i>500,000 células germinales</i> <i>Espermatogonias primitivas</i> <i>Diferenciación células de Leydig</i>	<i>ZFY</i>	
9ª semana	<i>Producción de testosterona</i> <i>Formación de genitales externos</i>	<i>HCG-Leydig</i>	Formación genitales externos
10ª semana			Inicia regresión Wolffianos
12ª semana		<i>Xq1-Xq27</i>	Formación de oogonias y oocitos
13ª semana	<i>Virilización de seno urogenital, genitales externos y próstata</i>		Formación genitales externos
14ª semana	Genitales externos masculinos		
15ª semana	<i>Proliferación células Leydig</i>	<i>HCG-LH</i>	
16ª semana	<i>Producción máxima testosterona</i> <i>Inicia crecimiento de pene</i>	<i>SF1</i>	Formación de folículos primordiales
20-25ª sem	<i>Máximo crecimiento de pene</i> <i>Inicia descenso testicular</i>	<i>ZFX,FSH</i> Testosterona	6,000,000-7,000,000 de folículos oocitos detienen diferenciación
7º mes	Testículos escrotales		
40ª semana			3,000,000 a 5,000,000 de folículos

(Tomada y modificada de: Grumbach y Conte, 1998)

EXPRESIÓN DE GENES DEL CROMOSOMA X

En los organismos en donde las hembras y los machos difieren en el número de cromosomas sexuales (cromosomas X), se ha desarrollado un proceso que elimina la diferencia en el número de dosis de los genes ligados a dicho cromosoma, de forma tal que los productos de los genes ligados al sexo están representados en cantidades equivalentes en hembras y machos. Este proceso recibe el nombre de compensación de dosis génica.

La compensación de dosis génica se lleva a cabo por diferentes mecanismos en los diferentes organismos en los que ha sido estudiado hasta el momento: *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* y mamíferos. En *D. melanogaster*, los dos cromosomas X de las hembras son activos y la compensación de dosis génica tiene lugar en los machos por hipertranscripción de su único cromosoma X. En *C. elegans* la compensación de dosis génica se realiza en las hembras por hipotranscripción de sus dos cromosomas X. Finalmente, en los mamíferos, la compensación de dosis génica consiste en la inactivación de uno de los cromosomas X de las hembras.

En las moscas de la fruta, cómo en los mamíferos, las hembras tienen dos copias del cromosoma X, y los machos un X y otro Y. Esto podría significar que los machos tienen la mitad de proteínas procedentes de genes del cromosoma X, pero no es así. Las especies han desarrollado estrategias para que esto no ocurra. Una

de ellas, que se da en la mosca *Drosophila melanogaster*, consiste en multiplicar la traducción de proteínas. Los biólogos conocían este mecanismo, pero no cómo funciona exactamente. Ahora han descubierto una enzima clave que trabaja de modo distinto según actúa sobre un cromosoma X de macho o de hembra, la enzima se llama MOF. Se ha descubierto que la MOF se ocupa de relajar la estructura de la cromatina, el paquete de DNA y proteínas que integran el cromosoma, de forma que la maquinaria molecular que debe transcribir los genes pueda acceder a ellos. Pero, además, han visto que la MOF se acopla de modo distinto a los cromosomas de machos y de hembras. ,

Esta enzima es un regulador universal de transcripción que ha evolucionado para jugar un papel clave en la compensación de dosis génica. Un análisis detallado revela también las variaciones en el modo de actuar de la MOF, en cromosomas X de hembras se acopla sobre todo al principio del gen, pero en cromosomas X de machos se pega también al final.

Esto hace que el único cromosoma X de los machos genere más proteínas que cualquiera de los dos X de las hembras, con lo que la dosis génica se equilibra. La enzima MOF está también en los humanos y en otras especies, aunque las estrategias de compensación génica son distintas.

La organización del cromosoma X recuerda a la del cromosoma Y en el sentido de que ambos tienen una región pseudoautosómica

(PAR) en la porción distal del brazo corto (PAR1) homóloga a la del cromosoma Y (Xp22.36pter), una región específica del cromosoma X y una PAR en el brazo largo (PAR2). La PAR1 del Xp es el locus de por lo menos 11 genes (*PGPL*, *CSF2RA*, *SHOX/PHOG*, *IL3RA*, *ANT3*, *ASMT*, *XE7*, *TRAMP*, *MIC2* y *PBDX*) y una delección genética conduce a los defectos neurocognitivos observados en el síndrome de Turner (Zinn, 2007).

En el brazo corto del cromosoma X existen varios genes que tienen un papel en la determinación del sexo y la diferenciación sexual. Entre ellos se incluyen el gen *KAL1* del síndrome de Kallmann, cuya delección o mutación provoca anosmia e hipogonadismo hipogonadotrofo. En posición proximal a los genes de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y la glicerol cinasa (GK) en la región Xp21, existe un locus que contiene dos regiones superpuestas, la AHC (Hipoplasia adrenal congénita) y la DSS (inversión del sexo sensible a la dosis).

Se ha clonado un gen de esta región, el *DAX1* (región crítica DSS/AHC en el cromosoma X). Las delecciones y mutaciones del gen *DAX1* se asocian, en el varón, con hipoplasia suprarrenal e hipogonadismo hipogonadotrofo. La duplicación del gen *DAX1* en el ser humano (y el roedor) XY origina disgenesia testicular y masculinización incompleta de los genitales internos y externos. En las hembras 46, XX, sin embargo las duplicaciones no afectan a la función ovárica (Root, 1999 y Hiort, 2000).



**V. ANOMALÍAS DE LA
DIFERENCIACIÓN
SEXUAL**

ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Las alteraciones del proceso de diferenciación sexual durante cualquier etapa de la vida intrauterina, conducen a la presencia de anomalías en el desarrollo sexual. Estos trastornos pueden ser clasificados de acuerdo con el momento en el que se originaron, esto es, en errores del sexo cromosómico, errores del sexo gonadal y errores del sexo fenotípico (Grumbach y Conte, 1998).

En los mamíferos la mayoría de los genes implicados en la determinación sexual han sido identificados al estudiar individuos con reversión sexual y otras patologías de la diferenciación gonadal. Por lo tanto, la investigación de pacientes con diferentes anomalías de la diferenciación sexual parece una vía prometedora para la detección de nuevos genes y en un futuro la caracterización de la cascada de genes que participan en la determinación y diferenciación sexual, será fundamental para el diagnóstico y tratamiento de padecimientos en estas etapas.

Como ya se mencionó anteriormente hasta ahora se conocen algunos genes cuyas funciones son críticas en el desarrollo gonadal y en los procesos de determinación y diferenciación sexual, sin embargo estos no siempre actúan o se dirigen a la vía correcta, por que da lugar a diferentes desordenes o padecimientos (Figura 12).

Sin embargo, las mutaciones que afectan estos procesos complejos no son letales, sino que resultan en reversión sexual completa o parcial.

Por todo esto a continuación se discutirán las principales características clínicas, citogenéticas y moleculares de algunos padecimientos involucrados en una mala diferenciación sexual: Disgenesia Gonadal 45, X, Disgenesia Gonadal Pura 46,XX, Disgenesia Gonadal pura 46, XY y Hermafroditismo Verdadero.

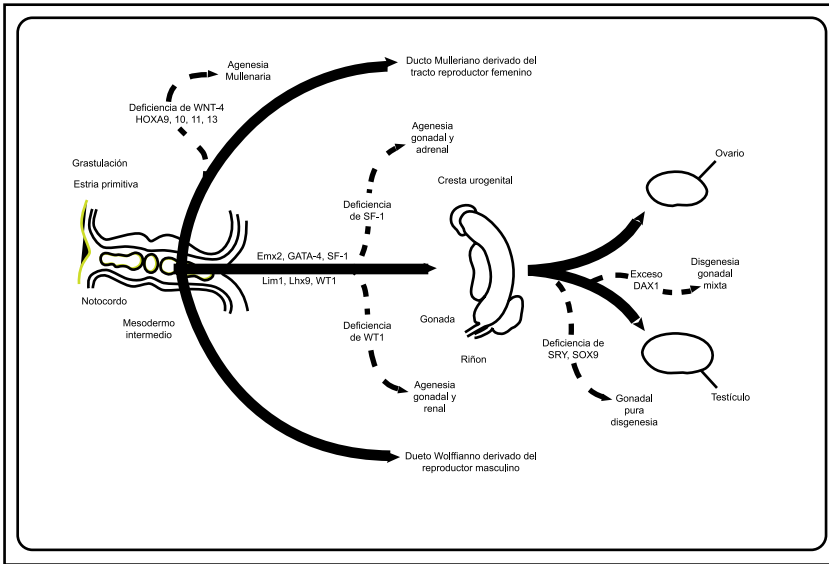


FIGURA 12. DIFERENTES DESÓRDENES Y PADECIMIENTOS DURANTE EL DESARROLLO DE LA CRESTA UROGENITAL (Tomada y modificada de MacLaughlin, 2004).

DISGENESIA GONADAL 45, X

El fenotipo asociado al cariotipo 45,X se conoce como síndrome de Turner, fue descrito en 1938 por Turner que describió el cuadro de siete mujeres que presentaban talla baja, infantilismo sexual, cuello alado, baja implantación del cabello y cúbito valgo (Chu, 1995). Años después se observó la presencia de gonadotropinas elevadas en la orina de estas pacientes, viéndose además que las gónadas eran sustituidas por una cintillas de tejido conectivo, situadas en el mesosálpinx, y no tenían ninguna célula germinal. Poco después se observó que estas pacientes, fenotípicamente mujeres, eran cromatina X negativas (Jara, 2001). Una vez que se dispuso de técnicas para el análisis de la constitución cromosómica Ford y colaboradores, describieron que la constitución cromosómica sexual de una hembra fenotípica con 14 años de edad, que padecía del síndrome, era 45,X (Figura 13) (Ford, 1959).

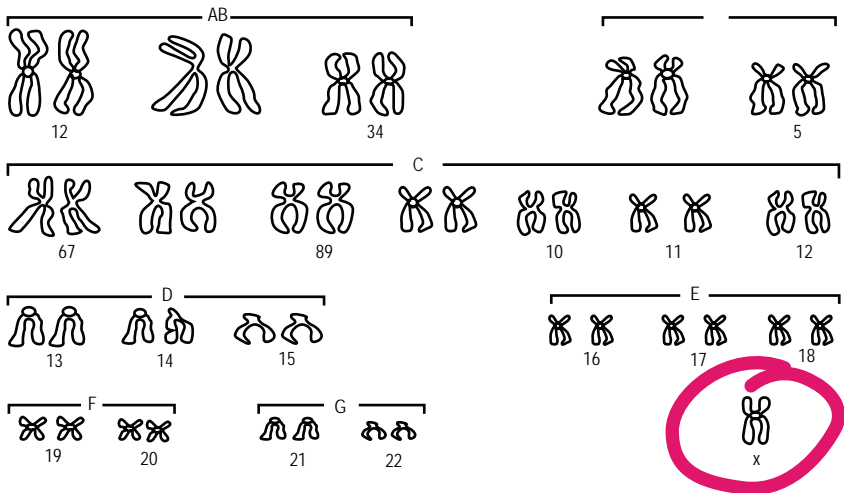


FIGURA 13. REPRESENTACIÓN DEL CARIOTIPO DEL SÍNDROME DE TURNER.

El síndrome de Turner constituye una de las anomalías más comunes con una frecuencia de 1 en 2500 niñas recién nacidas. La ausencia de un segundo cromosoma sexual (monosomía del cromosoma X) se asocia con las siguientes características cardinales: fenotipo femenino, talla baja, amenorrea primaria, estrías fibrosas bilaterales, implantación baja del cabello, cuello alado, anomalías cardíacas y renales, entre otras, dichas características pueden presentarse en mayor o menor intensidad en función del grado de deficiencia de los cromosomas sexuales (Grumbach y Conte, 1998).

En los pacientes con las características cardinales de la monosomía de cromosomas sexuales, el patrón de cromatina X es negativo en alrededor del 60%. La mayoría de estos pacientes tienen una constitución cromosómica sexual 45, X (tabla 6).

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DISGENESIA GONADAL 45, X

Parámetro	
Cariotipo	45,X
Herencia	<i>Esporádica, no disyunción meiótica o mitótica</i>
Genitales	<i>Femeninos</i>
Derivados de los conductos de Wolff	<i>Ausentes</i>
Derivados de los conductos de Müller	<i>Femeninos normales</i>
Gónadas	<i>Cintillas</i>
Aspecto:	<i>Talla baja, infantilismo sexual en la pubertad, estigmas somáticos</i>
Perfil hormonal	<i>Aumento de las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, disminución de las concentraciones plasmáticas de estradiol.</i>

(Tomada y modificada de: Grumbach, 1998)

La paciente es fácilmente reconocible por su aspecto facial, en el que destaca la presencia de epicantus, orejas prominentes, de

baja implantación y con deformidades, paladar ojival, boca de pez, ptosis palpebral y estrabismo, con grados variables de frecuencia. El tórax suele ser cuadrado y similar a un escudo, el cuello es corto y amplio y la línea del pelo en la espalda, baja. Se encuentran con pterregión cervical en el 25-40% de los casos y coartación aórtica en el 10 al 20% de los casos. Entre las demás anomalías se incluyen linfedema congénito de los pies y la manos en un 30% o hinchazón del dorso de los dedos, cuartos metacarpianos cortos en un 50%, anomalías renales (40%), paladar ojival, y diversas anomalías esqueléticas, entre ellas cúbito valgo, tendencia a la formación de queloides, uñas anormales, otitis media recurrente que puede conducir a sordera (Figura 14) (Kenneth, 2001).

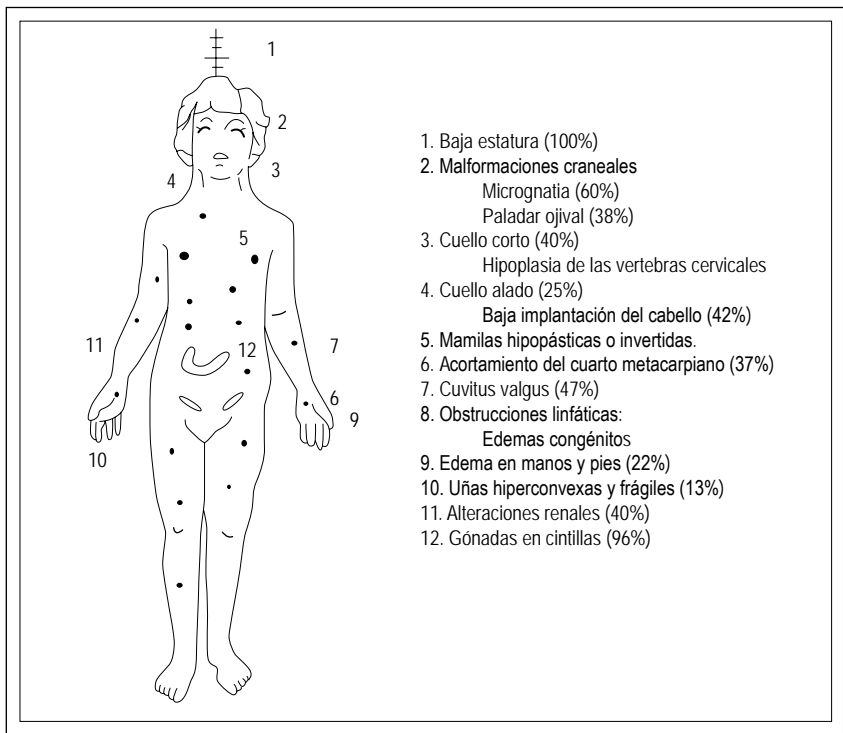


FIGURA 14. **FORMA TÍPICA DEL SÍNDROME DE TURNER** (Tomada y modificada de Kenneth, 2001).

Se han descrito trastornos del sentido de dirección y el reconocimiento espacio forma, la coordinación visual motora y el aprendizaje motor. Esta incapacidad perceptual conduce a un coeficiente intelectual de rendimiento medio inferior al de la población en general y constituye una prueba de disfunción cerebral difusa o multifocal, mientras que la capacidad verbal incluyendo comprensión y vocabulario, es normal. En general los pacientes con disgenesia gonadal no tienden a diferir de sus hermanos en cuanto a inteligencia global. Sin embargo el retraso mental ($CI < 70$) puede ser más frecuente en comparación con la incidencia del 1 al 3% comunicada para la población en general (Garron, 1969).

Se ha descrito una adaptación más deficiente en los individuos con síndrome de Turner 45,XM (XM, cromosoma X derivado de la madre) que en los 45,XP (XP, cromosomas X derivado del padre). Esta diferencia se atribuye a la expresión genómica, el silenciamiento de algunos genes que proceden del cromosoma X materno localizado en la región pericéntrica del brazo corto o del brazo largo del cromosoma X (Skuse, 1997). La estatura baja es una característica constante de los individuos 45, X y puede evidenciarse incluso en el útero. Es frecuente el retraso del crecimiento intrauterino y el peso ($2,83 \pm 0,57\text{Kg}$) y la longitud ($48,2 \pm 3,2\text{ cm}$) están por debajo de 1 desviación estándar para la media de los niños normales de similar edad gestacional; el retraso en el crecimiento ya puede ser evidente en la mitad del segundo

trimestre de la gestación y afecta a todos los huesos largos (Chen, 1971; Ranke, 1985 y Jara, 2001).

Esta baja estatura no es atribuible a un déficit de hormona del crecimiento (GH), factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I), IGF-II o esteroides suprarrenales o gonadales. La causa del fallo progresivo en el crecimiento es atribuible, al menos en parte, a la ausencia del gen PARI, PHOGH ó SHOX en el ausente o estructuralmente anormal segundo cromosoma sexual (Binder, 2000 y Grumbach y Conte, 1998).

También se ha descrito que los oocitos de las pacientes con cariotipo 45,X degeneran poco después de la formación del folículo primario, posiblemente debido a que la capa de células foliculares adyacentes es incompleta. Parecen ser necesarios dos cromosomas X activos para el desarrollo normal de la oogonia y los oocitos humanos. Los folículos son comunes en las cintillas gonadales de las lactantes 45,X al nacer, pero resultan infrecuentes en la niñez tardía y la adolescencia. A pesar de todo, pueden aparecer pubertad espontánea, menstruaciones y fertilidad 45,X (Pasquino, 1997).

Una dotación cromosómica 45X puede ser la consecuencia de la no disyunción o una pérdida de un cromosoma durante la gametogénesis en cualquiera de los progenitores, dando lugar a un espermatozoide o un óvulo en los que falte un cromosoma sexual. La incidencia de disgenesia gonadal es de aproximadamente 1

por 2.000 niñas nacidas vivas, y aproximadamente el 50% tiene cariotipo 45,X. Aunque errores en la mitosis en un cigoto normal conducen con frecuencia a mosaicismo, se puede originar una constitución puramente 45, X en la primera división de escisión por retraso de la anafase, con pérdida de un cromosoma sexual o, menos probablemente, por no disyunción mitótica, con falta de supervivencia de la línea celular complementaria 47,XXX o 47, XYY. La pérdida de un cromosoma X o Y entre la fertilización y la primera división de escisión puede ser una causa frecuente, pero no única, de un embrión 45, X (Hassold, 2001).

Muchas líneas de trabajo defienden la hipótesis de un error mitótico así como errores meióticos en este síndrome como son:

- 1) La falta de asociación con edad materna avanzada, en contraste con el síndrome de Klinefelter XXY, de hecho la incidencia de fetos 45, X está aumentada en los embarazos de adolescentes,
- 2) prevalencia de mosaicismo de los cromosomas sexuales;
- 3) frecuencia aumentada de gemelaridad en los hermanos de un individuo 45, X y
- 4) la aparición de un gemelo monocigoto 46XY de un individuo 45, X (Grumbach y Conte, 1998).

Estudios familiares de rasgos ligados al cromosoma X indican que la pérdida del cromosoma X proveniente del padre es más frecuente de lo que cabría esperar por pérdida al azar del cromosoma X procedente de la madre. En árboles genealógicos informativos, el 77% de los individuos 45, X tienen pérdida del cromosoma sexual

paterno (45, XP) y el 23% pérdida del cromosoma X materno (45, XM) (Jara, 2001).

El resultado de varios estudios en sangre periférica ha demostrado que 40-60% de las pacientes con síndrome de Turner son monosómicas para el cromosoma X, el resto presenta un cromosoma X o Y estructuralmente anormal o son mosaicos 45,X con una segunda línea celular con un cromosoma sexual normal o anormal (Hall, 1998). No obstante, el estudio citogenético y molecular en linfocitos y fibroblastos de 87 casos reveló que 66.7% eran mosaicos, particularmente debido a la presencia de cromosomas marcadores, 18.4%, y que sólo 20.7% eran 45,X. Estos resultados llevaron a sugerir que el mosaicismo ejerce un efecto protector y que los casos 45,X que sobreviven a la etapa embrionaria y fetal, corresponden a mosaicos crípticos con pérdida gradual, o incapacidad de la detección citogenética, de la segunda línea cromosómica (Held, 1992).

Actualmente se considera que el fenotipo Turner se debe a una haploinsuficiencia de uno o más genes en el cromosoma X y no a la monosomía de este cromosoma (Zinn, 1998). De acuerdo a este modelo, el locus responsable debe tener un homólogo en el cromosoma Y, debe escapar el mecanismo de inactivación del cromosoma X y transcribe activamente durante el desarrollo. Entre los genes que han sido propuestos están *ZFX/ZFY* y *RPS4X/RPS4Y*; sin embargo, evidencias posteriores no los apoyan como

responsables del fenotipo Turner (Page, 1990 y Just, 1992). Por otro lado se propuso que la haploinsuficiencia del gen homeótico *SHOX*, localizado en la región pseudoautosómica, fuera responsable de la talla baja observada en el síndrome de Turner (Kosho, 1999).

Recientemente se describió la expresión de *SHOX* en la formación de las extremidades y en el primero y segundo arco faríngeo, durante el desarrollo embrionario humano. Además, observaron mutaciones sin sentido de *SHOX* en individuos con talla baja y características esqueléticas dismórficas asociadas al fenotipo Turner. Estos datos aportan la primera evidencia de que este gen esté implicado tanto en estatura baja como en algunas anormalidades esqueléticas observadas en el síndrome de Turner: cubitus valgus, metacarpianos cortos, paladar alto y arqueado, entre otras (Clement-Jones, 2000).

REVERSIÓN SEXUAL

La discordancia entre el sexo cromosómico y gonadal fenotípico se conoce como reversión sexual. En las últimas tres décadas el conocimiento acerca del proceso de diferenciación sexual se ha desarrollado en forma considerable, particularmente debido a los estudios genéticos y moleculares realizados en pacientes con estados intersexuales y a la identificación y clonación del gen *SRY*. Además, en los últimos años se han reconocido diversas alteraciones que se asocian a reversión sexual parcial o completa y el estudio de estas patologías ha permitido identificar diversos genes, autosómicos o

ligados al cromosoma X, que participan activamente en el proceso de diferenciación testicular, entre ellos *WT1*, *SOX9*, *DAX1* y *SFI*. Existen otros genes, aún no bien caracterizados, implicados también en el proceso de la determinación testicular.

Durante el desarrollo embrionario la gónada indiferenciada tiene como característica singular la posibilidad de formar dos órganos: testículo u ovario y las mutaciones en los genes responsables de este proceso no son letales y pueden conducir a reversión sexual. Es por esto que el desarrollo gonadal es un modelo biológico excelente para estudiar procesos de diferenciación celular y organogénesis y que además permite establecer una jerarquía en la cascada génica que conduce a la diferenciación gonadal.

Existen dos tipos bien definidos de reversión sexual completa: los varones XX que carecen de un cromosoma Y pero desarrollan testículos bilaterales y tienen fenotipo masculino y su contraparte, las mujeres 46, XY que en presencia de un cromosomas Y no presentan desarrollo testicular y, en consecuencia, el fenotipo es femenino. La reversión sexual incompleta o parcial incluye varones XX con ambigüedad genital y el hermafroditismo verdadero 46, XX ó 46, XY.

DISGENESIA GONADAL PURA 46, XX

La disgenesia gonadal 46,XX se caracteriza por estatura normal, infantilismo sexual, cintillas gonadales bilaterales, genitales internos y externos femeninos normales, amenorrea primaria o secundaria, niveles elevados de gonadotrofinas, ausencia de estigmas somáticos del síndrome de disgenesia gonadal y un cariotipo 46,XX (Tabla 7) (Kennet, 2001).

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DGP 46, XY

Parámetro	
Cariotipo	46,XX
Herencia	<i>Autosómica recesiva en casos familiares sordera neurosensorial en alrededor del 10%, mutación del receptor de FSH en algunos casos</i>
Genitales	<i>Hembra normal</i>
Derivados del conducto de Wolff	<i>Ausentes</i>
Derivados del conducto de Müller	<i>Ausentes Hembra normal</i>
Gónadas	<i>Gónadas en cintilla bilaterales</i>
Aspecto	<i>Talla normal, no estigmas somáticos de disgenesia gonadal</i>
Perfil hormonal	<i>Concentración plasmática aumentada de FSH y LH</i>

(Tomada y modificada de: Grumbach y Conte, 1998)

El hábito es con frecuencia eunucoide y algunos pacientes presentan pocas anomalías somáticas, entre ellas cúbito valgo, sin que presenten el fenotipo clásico de disgenesia gonadal.

En ocasiones las mujeres pueden presentar hipertrofia del clítoris, hirsutismo y otros signos de virilización, que se producen como consecuencia de niveles de testosterona elevados. Las

cintillas gonadales segregan testosterona, presumiblemente por nidos de células de hilio. Al parecer la elevada concentración de gonadotrofinas conduce a hiperplasia de células hiliares y a un aumento modesto de las concentraciones de andrógenos circulantes, que, en presencia de una producción escasa de estrógenos, tienen una potente acción biológica (Jara, 2001).

Es posible la afectación de múltiples hermanas en una familia, y la expresión de la enfermedad puede variar en los distintos miembros de la misma familia.

Se asignó un locus para la disgenesia gonadal XX en el brazo corto del cromosoma 2 en un gran grupo de mujeres finlandesas. Se detectó una mutación con error de sentido homocigota en el gen codificador de la FSH. Esto condujo a una sustitución de alanina por valina en el residuo 189 de la proteína del receptor de FSH con lo que la actividad del receptor está disminuida, pero no ausente, en las células transfectadas. Las mujeres afectadas con disgenesia gonadal XX tenían amenorrea primaria o secundaria, desarrollo variable de las características sexuales secundarias y gonadotrofinas elevadas. Sin embargo, las mujeres con mutación del receptor de FSH tenían folículos primarios en los ovarios, mientras que aquellas con insuficiencia ovárica primaria debida a otras causas presentaban pocos folículos ováricos o ninguno. Los varones homocigotos para la misma mutación del receptor FSH presentaban grados variables de insuficiencia espermatogénica, pero no azoospermia.

La foliculogénesis en pacientes sin mutación del receptor de FSH se puede deber al efecto de un gen mutado sobre la migración de las células germinales, el blastema gonadal o la tasa de desgaste de las células germinales, un defecto en el posible factor organizador del ovario o su receptor o a atresia acelerada (Aittomäki, 1995 y Aittomäki, 1996).

La disgenesia gonadal 46, XX familiar se ha asociado con sordera neurosensorial. En estos casos familiares debe existir una cierta heterogeneidad genética, presentándose una asociación entre casos de sordomudez; en otras familias se asocia a talla baja, microcefalia, aracnodactilia y blefarofimosis. Se ha descrito el síndrome BPES tipo 1, que consiste en la presencia de disgenesia gonadal 46 XX, blefarofimosis/ptosis/epicanto inverso, cuyo locus genético es 3q22- q23. Muchos casos de disgenesia gonadal 46, XX familiar representan una alteración transmitida como forma autosómica recesiva, lo cual hace que las hermanas de los casos afectados tengan un 25% de posibilidades de desarrollar el síndrome (Kennet, 2001).

Los casos esporádicos de disgenesia gonadal 46 XX son muy heterogéneos, habiéndose asociado la hipoplasia ovárica a aneuploidismo, especialmente a la trisomía 13 y trisomía 18. Estos pacientes deben distinguirse de otros casos de fallo ovárico primario, ya sea por infecciones virales o de causa autoinmune, de aquellos casos producidos por anticuerpos contra el receptor

de gonadotrofinas, por FSH inactiva, galactosemia o errores biosintéticos que afectan a la formación de estrógenos (Grumbach y Conte, 1998).

En contraste la disgenesia gonadal 46, XY, las neoplasias gonadales son infrecuentes en la disgenesia gonadal 46, XX. El diagnóstico de disgenesia gonadal 46, XX se basa en el hallazgo de un cariotipo normal en una hembra fenotípica sexualmente infantil con hipogonadismo hipergonadotropo. En los casos esporádicos es importante confirmar la presencia de cintillas gonadales o hipoplásicas (Grumbach y Conte, 1998).

DISGENESIA GONADAL PURA 46,XY

El termino Disgenesia Gonadal Pura 46, XY fue utilizado originalmente en pacientes que presentan estrías fibrosas bilaterales sin estigmas somáticos de síndrome de Turner (Tabla 8). Dicho padecimiento se presenta en forma completa o parcial, en la primera, los individuos afectados se caracterizan por presentar fenotipo femenino, amenorrea primaria, estrías fibrosas bilaterales, ausencias de desarrollo de caracteres sexuales secundarios y talla normal (Pombo, 1997).

TABLA 8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DGP 46, XY

Parámetro	Síndrome completo
Cariotipo	46,XX
Herencia	<i>Casos familiares sugestivos de herencia ligada al cromosoma X o autosómica dominante limitada a varones; mutación SRY o delección en el 15%</i>
Genitales	<i>Femeninos</i>
Derivados del conducto de Wolff	<i>Ausentes</i>
Derivados del conducto de Müller	<i>Normales</i>
Gónadas	<i>Gónadas en cintilla bilaterales</i>
Aspecto	<i>Infantilismo sexual en la pubertad. El desarrollo de las mamas sugiere la presencia de tumor gonadal</i>
Perfil hormonal	<i>Aumento de las concentraciones plasmáticas de FSH y LH y disminución de la testosterona después de la pubertad.</i>

(Tomada y modificada de: Grumbach y Conte, 1998)

Existen variantes conocidas como disgenesias parciales, en los individuos las alteraciones fenotípicas podrían ser diversas y heterogéneas dependiendo el momento exacto de la degeneración testicular y si ambos compartimentos testiculares están total o parcialmente afectados (Gimelli, 2007). En la forma clásica existe la presencia de trompas de Falopio y útero pequeño, hallazgos que son variables en las formas parciales (Kofman, 1989). La propensión de desarrollo de tumores en el síndrome de Swyer es importante, ya que se ha reportado una incidencia de 20-30%, la más común es el Gonadoblastoma pero el Disgerminoma e incluso el carcinoma embrionario también se han visto (Behtash, 2007).

La mayoría de las mutaciones del gen *SRY* han podido ser identificadas en mujeres XY y se localizan en la caja HMG, sin embargo también han sido descritas mutaciones fuera de la caja HMG las cuales se cree actúan alterando la expresión del *SRY* (Grumbach y Conte, 1998).

Se han encontrado mutaciones puntuales en el gen *SRY*, sin embargo esto ha sido solo en el 10-15% de los casos con DGP 46, XY lo cual sugiere que mutaciones en genes blanco o activados por *SRY* podrían causar reversión sexual. Se cree que los genes que determinan la expresión correcta de *SRY* proveen un ambiente gonadal adecuado para que el gen se exprese en el momento apropiado, algo similar ocurriría en los genes que están por debajo de *SRY* los cuales darán lugar a las estructuras testiculares apropiadas, pero debido a la falta de especificidad de unión de la proteína *SRY*, aún no es posible saber cuales son los genes activados por ella. En los últimos años se reconoció que mutaciones en genes responsables de síndromes genéticos bien definidos tales como *WT1*, *SOX9* y *SF1*, resultan en reversión sexual.

Por lo tanto estos datos muestran la heterogeneidad genéticas y la variabilidad clínica de la reversión sexual XY y permiten reconocer la participación y la jerarquía de cada uno de estos genes en la cascada de diferenciación sexual (López, 1998 y Roberts, 1999).

Otra de las causas asociadas a la reversión sexual en mujeres 46, XY con una copia intacta de *SRY* es la presencia de microduplicaciones de Xp21 (Bardoni, 1994). Posteriormente se logro identificar esta región al gen *DAX1*, cuyas mutaciones causan hipoplasia adrenal congénita (Muscatelli, 1994), por lo tanto esto hace a *DAX1* un candidato para explicar el mecanismo por el cual las duplicaciones de Xp21 suprimen la formación de testículo. Y aunque muchas evidencias apoyan la hipótesis de que *DAX1* es responsable de

la reversión sexual XY sensible a dosis génica, esto no ha sido comprobado en estudios transgénicos en ratones XY, que solo presentan retraso en el desarrollo a nivel testicular pero sin sufrir reversión sexual, a menos que el transgen sea analizado contra alelos débiles de *SRY* se presenta reversión sexual completa, lo que sugiere que *DAX1* podría antagonizar el efecto de *SRY* (Roberts, 1999 y Swain, 1999).

El sexo de crianza de los pacientes con la forma incompleta de disgenesia gonadal 46, XY se determina por la extensión de la ambigüedad genital y la edad al establecer el diagnóstico. Los sujetos criados como hembras deben recibir tratamiento estrogénico sustitutivo a los 12-13 años, que más adelante se cambiará por una pauta cíclica mensual con estrógenos y progesterona. En los individuos criados como varones el tratamiento sustitutivo con testosterona se debe iniciar a la edad de la pubertad (Grumbach y Conte, 1998).

HERMAFRODITISMO VERDADERO

El hermafroditismo verdadero (HV) se caracteriza por el desarrollo de tejido testicular y ovárico en un mismo sujeto, ya sea de forma separada o pueden coexistir en una sola gónada llamada ovotestes (Berkovitz, 1982). La gónada más comúnmente encontrada es el ovotestes en un 60%, seguida de ovario y con menor frecuencia el testículo.

Los pacientes con este síndrome pueden ser subclasificados de acuerdo con el tipo y la localización de las gónadas en: a) Lateral: existe un testículo en un lado y un ovario en el otro en alrededor del 20% de los pacientes y es frecuente que el ovario esté en el lado izquierdo; b) Bilateral: tejido testicular y tejido ovárico en ambos lados, de modo habitual como ovotestes, en alrededor del 30% de los pacientes; c) Unilateral: existe tejido testicular y tejido ovárico en un lado y un testículo o un ovario en el otro lado en algo más de la mitad de los casos (Grumbach y Conte, 1998).

La localización de las gónadas también es variable, pueden situarse intrapélvicas, inguinales o labioescrotales, todo dependerá de la cantidad de tejido ovárico y testicular presente (Van Niekerk, 1981). En la gran cantidad de los casos el ovario y la porción ovárica del ovotestes son funcionales y en la vida adulta puede presentarse incluso ovulación.

El desarrollo de los ductos Wolffianos y Müllerianos depende del tipo de gónada presente y del grado de desarrollo testicular. En la mayoría de los casos el útero está presente pero éste es hipoplásico (Berkovitz, 1982).

La diferenciación del tracto genital y el desarrollo de las características sexuales son variables (Tabla 9). Los genitales externos pueden simular los de un varón o los de una hembra o pueden ser ambiguos.

La mayoría de estos pacientes son criados como varones debido al tamaño del falo y a causa de factores sociales. Casi todos tienen hipospadias, criptorquidia y fusión escrotal, y en los casos femeninos, los labios mayores son grandes, suele apreciarse hipertrofia de clítoris y hernias inguinales, que suelen contener una gónada o el útero, y en la mayoría de los pacientes existe vagina y útero, éste puede ser subdesarrollado, rudimentario o estar ausente (Grumbach y Conte, 1998).

TABLA 9. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL HERMAFRODITISMO VERDADERO.

Parámetro	
Cariotipo	<i>46XX(más frecuente), 46,XX/46,XY ó 46,XY (raro)</i>
Herencia	<i>Infrecuentes casos familiares herencia autosómica recesiva o dominante</i>
Genitales	<i>Ambiguos; frecuente criptorquidia; ovoteste, posiblemente localizado en pliegue labioescrotal</i>
Derivados del conducto de Wolff	<i>Diferenciación del conducto después que la gónada homolateral</i>
Derivados del conducto de Müller	<i>Diferenciación del conducto después que la gónada homolateral.</i>
Gónadas	<i>Gónadas en Testículo, ovario u ovoteste cintilla bilaterales</i>
Aspecto	<i>Frecuentemente, desarrollo mamario y virilización en la pubertad</i>
Estudios moleculares	<i>Aproximadamente el 10% de los hermafroditas verdaderos 46, XX son SRY –positivos.</i>

(Tomada y modificada de: Grumbach y Conte, 1998)

Considerando la fisiología de la formación de los genitales externos, no es extraño que existan malformaciones, siendo las gónadas bisexuales y con lógicas alteraciones hormonales en su producción y/o en el tiempo crítico de su acción; a la vez se entiende el predominio masculino, al existir testosterona y DHT,

cuya acción en periné es bilateral. Al llegar la pubertad, los supuestos varones desarrollan ginecomastia e incluso supuestas hematurias periódicas que realmente son menstruaciones más o menos irregulares. Las consideradas mujeres presentan signos de virilización en grado variable, siendo excepcional el embarazo (21 casos descritos), ya que aunque existen ocasionales ovulaciones es difícil que coexistan genitales internos lo suficientemente funcionales para que la fecundación pueda tener lugar. Otro tanto ocurre en los “varones”, que poseen diversos grados de función testicular, virilizándose parcialmente y con capacidad a veces, de formar espermatozoides que suelen degenerar (Jara, 2001).

En el 60% de los casos el cariotipo es 46, XX, 33% presenta quimeras 46, XX/46, XY y otros mosaicos y el 7% restante es 46, XY (Krob, 1994). Sólo una minoría de hermafroditas verdaderos 46, XX son SRY positivos y se ha sugerido que en el resto el desarrollo testicular sea resultado de: (1) mutaciones en otros genes, autosómicos o ligados al X, implicados en la diferenciación gonadal; (2) mosaicismo o quimerismo críptico o circunscrito a la gónada, con una línea celular con cromosoma Y (Pereira, 1991 y McElreavy, 1993). Lo anterior se explica debido a que estudios moleculares revelan que el 10% de los paciente HV 46, XX presentan SRY en su genoma debido a un intercambio desigual entre el cromosoma X y el Y durante la meiosis paterna y en el 90% (46, XX SRY negativo), por lo que se sugirieron mutaciones en genes autosómicos o ligados al X que participan en la determinación

gonadal (Ramsay, 1988 y McElreavy , 1993). El mosaicismo de los cromosomas sexuales procede de errores mitóticos o meióticos. Por el contrario, el quimerismo 46, XX/46, XY suele ser una consecuencia de la fertilización doble o, posiblemente, la fusión de dos óvulos normalmente fertilizados. Los individuos quiméricos tienen dos poblaciones de células distintas, cada una de ellas con un origen genético diferente, en contraste con el mosaicismo (Grumbach y Conte, 1998).

Recientemente se han propuesto varios mecanismos que conducen al desarrollo de tejido ovárico y testicular en un mismo individuo: (1) se identificaron mutaciones puntuales en la región codificante de *SRY* en tres casos esporádicos de HV con cariotipo 46,XY (Braun, 1993 y Hiort, 1995), (2) se reconoció una duplicación en 22q en un HV 46,XX *SRY* negativo (Aleck, 1999), (3) se han informado mosaicos para *SRY* en dos casos de HV 46,XX *SRY* negativo en sangre periférica y positivo en tejido gonadal (Inoue, 1998). Y ya se reportó un tercer caso de HV 46, XX *SRY* negativo en DNA obtenido de sangre periférica y en células de mucosa oral, pero positivo y parcialmente deletado en DNA obtenido de la porción testicular del ovotestes



VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

•En la especie humana el proceso biológico, genético y embriológico de diferenciación sexual se lleva a cabo mediante pasos que inician tempranamente en la vida embrionaria, estos eventos no son cronológicamente precisos y hay cierta sobreposición entre uno y otro, sin embargo, suelen dividirse en diferentes etapas: a) etapa cromosómica, b) etapa gonadal y c) etapa fenotípica.

•La mayoría de los genes implicados en la determinación y diferenciación sexual en humanos han sido identificados a través del estudio de diversas patologías entre ellas los síndromes de reversión sexual a los que se les atribuye una mayor importancia, por lo tanto el análisis de estas patologías ha permitido además de conocer los genes, a su vez conocer el entendimiento de los mecanismos moleculares, endocrinos y genéticos involucrados en la diferenciación sexual, abriendo una puerta al futuro para que los pacientes con padecimientos relacionados con la diferenciación sexual se les pueda brindar un mejor diagnóstico, tratamiento y asesoramiento genético para incrementar su calidad de vida.

• Aunque de manera poco frecuente algunas anomalías pueden ocurrir en el desarrollo sexual fetal, con la consecuente aparición de ambigüedades sexuales, o desarrollos parcial o totalmente incompletos de los caracteres sexuales, una clara comprensión de los mecanismos que intervienen en el desarrollo sexual normal del feto permitirá una mejor interpretación de los estados intersexuales y proveerá los elementos fundamentales para realizar un diagnóstico y un tratamiento acertado.



VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

AITTOMÄKI, K. 1994. The genetics of XX gonadal dysgenesis. *Am. J. Hum. Genet.* **58**:844-851.

AITTOMÄKI, K., Luccena, J. y Pakarinen, P. 1995. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* **82**:959-968.

AITTOMÄKI, K., Herva, R., Stenman, U., Juntunen, K., Ylostalo, P., Hovatta, O. y De la Cahapelle, A. 1996. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**:3722-3726.

ALECK, K., Argueso, L., Stone, J., Hackel, J. y Erickson, R. 1999. True hermaphroditism with partial duplication of chromosome 22 and without SRY. *Am. J. Med. Genet.* **102**:157-160.

AMSTRONG, J., Pritchard-Jones K, Bickmore, W, Hastie, N. y Bard, J. 1992. The expression of the Wilms' tumor gene, WT1, in the developing mammalian embryo. *Mech. Dev.* **40**:85-97.

ARCECI, R., King, A., Simon, C., Orkin, S. y Wilson, D. 1993. Mouse GATA-4: a retinoic acid-inducible GATA-binding transcription factor expressed in endodermally derived tissues and heart. *Mol. Cell. Biol.* **13**:2235-2246.

BAILEY, A., Carrel, L., Chakravat, A. y Eichler, E. 2000. Molecular evidence for a relationship between LINE-1 elements and X chromosome inactivation; The Lyon repeat hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**:6634-6639.

BARDONI, B., Zanaria, E., Guioli, S., Florida, G., Worley, K., Tonini, G., Ferrante, E., McCabe, E., Fraccaro, M., Zuffardi, O. y Camerino, G. 1994. A dosage sensitive locus at chromosome XP21 is involved in male to female sex reversal. *Nature Genet.* **7**:497-501.

BECKER, W., Lewis, J. y Hardin, J. 2007. "El mundo de la célula". Sexta edición, Ed. Pearson Addison Wesley, Madrid, España.

BEHTASH, N., Mojgan, K. 2007. Dysgerminoma in three patients with Swyer syndrome. *World Journal of Surgical Oncology* **5**:71-76.

BERKOVITZ, G., Rock, J., Urban, M. y Migeon, C. 1982. True hermaphroditism. *Johns Hopkins Med. J.* **151**:290-297.

BICKMORE, W., Oghene, K., Little, M., Seawright, A, van Heyningen, V. y Hastie, N., 1992. Modulation of DNABinding specificity by alternative splicing of the Wilms' tumour wt1 gene transcript. *Science* **257**:235-237.

BINDER, G., Schwarze, C. y Ranke, M. 2000. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of

recombinant human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**:245-249.

BLANCO, J. y Bullon, M. 1994. "Genética General". Segunda edición. Ed. Marban, Madrid, España.

BOTELLA, J. y Fernández, A. 1998. "La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales". Ed. Diaz de Santos, Madrid, España.

BRAUN, A., Kammerer, S., Cleve, H., Lohrs, U., Schwarz, H. y Kuhnle, U. 1993. True hermaphroditism in a 46,XY individual, caused by a postzygotic somatic point mutation in the male gonadal sex-determining locus (SRY): molecular genetics and histological findings in a sporadic case. *Am. J. Hum. Genet.* **52**:578-585.

BUKOVSKY, A., Caudle, M., Svetlikova, M. y Upadhyaya, N. 2004. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reproductive Biology and Endocrinology* **2**:20-50.

CALZADA, R., Ruiz, M., García, M., Altamirano, N. y Del Castillo, V. 2000. Diferenciación sexual normal. *Acta Pediatr. Mex.* **21** (2):34-45.

CAPEL, B. 2000. The battle of the sexes. *Mech. Dev.* **92**:89-103.

CAPEL, B. 1998. Sex in the 90s: SRY and the switch to the male pathway. *Ann Rev, Physiol.* **60**:497-523.

CHAN, Y. y Rennert, O. 2002. Molecular Aspects of sex differentiation. *Current Molecular Medicine* **2(1)**:25-37.

CHARLESWORTH, B. 2003. The organization and evolution of the human Y chromosome. *Genome Biology* **4**:226.

CHEN, A., Chan, Y. y Falek, A. 1971. The effects of chromosome abnormalities on birth weight in man. I: sex chromosome disorders. *Hum. Hered.* **21**:543-556.

CHU, C., Connor, J. 1995. Molecular Biology of Turner's syndrome. *Archives of Disease in Childhood* **72**:285-286.

CLEMENT-JONES, M., Schiller, S., Rao, E., Blaschke, R., Zuniga, A., Zeller, R., Robson, S., Binder, G., Glass, Y., Strachan, T., Lindsay, S. y Rappold, G. 2000. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum. Mol. Genet.* **9**:695-702.

DA SILVA MORAIS, S., Hacker, A., Goodfellow, P. y Lovell- Badge, R. 1998. Sox9 expression during gonadal development implies a conserved role for the gene in testis differentiation in mammals and birds. *Nat. Genet.* **14**:62-68.

FORD, C., Jones, K., Miller, O., Mittwoch, U., Penrose, L., Ridler, M. y Shapiro, A. 1959. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* **1**:711-713.

GARDNER, J., Simmons, M. y Snustad, P. 2005. "Principios de genética". Cuarta edición. Ed. Limusa Wiley. México, DF.

GARRON, D. y Vander, L. 1969. Personality and intelligence in Turner's syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* **21**:339.

GIMELLI, G., Gimelli, S., Dimasi, N. Bocciardi, R., Battista, E., Pramparo, T. y Zuffardi, O. 2007. Identification and molecular modelling of a novel familial mutation in the SRY gene implicated in the pure gonadal dysgenesis. *European Journal of Human Genetics* **15**:76-80.

GOODFELLOW, P. y Lovell-Badge, R. 1993. SRY and sex determination in mammals. *Annu. Rev. Genet.* **27**:71-92.

GREENSPAN, F. y Gordan, J. 2000. "Endocrinología básica y clínica". Cuarta edición. Ed. El Manual Moderno. México, D.F.

GRUMBACH, M. y Conte, F. 1998. "Disorders of sex differentiation. En: *Williams Textbook of Endocrinology*". Novena edición, Ed. Saunders. Philadelphia, USA.

GUBBAY, J., Vivian, N., Economou, A., Jackson, D., Goodfellow, P. y Lovell-Badge, R. 1992. Inverted repeat structure of the Sry locus in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **89**:7953-7957.

GUIZAR, J. 1994. “ Genética Clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias” . Segunda edición, Ed. El Manual Moderno, México, D.F.

GUTTMACHER, A. y Collins, F. 2002. Genomic medicine – a primer. *N. Engl. J. Med.* **347(19)**:1512-1520.

HALL, J. y Gilchrist, D. 1990. Turner syndrome and its variants. *Pediatr. Clin. North. Am.* **37**:1421-1440.

HARLEY, V., Clarkson, M. y Argentaro, A. 2003. The molecular action and regulation of the testis determining Factors, SRY (Sex-Determining Region on the Y Chromosome) and SOX9 (SRY- Related high-mobility group (HMG) box9). *Endocrine Reviews* **24**:466-487.

HASSOLD, T. y Hunt, P. 2001. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat. Rev. Genet.* **2**:280-291.

HATANO, O., Takamaya, T., Waterman, M., Takakusu, A., Omura, T. y Morohashi, K. 1994. Sex-dependent expression of a transcription factor, Ad4BP, regulating steroidogenic P-450 genes in the gonads during prenatal and postnatal rat development. *Development* **120**:2787-2797.

HELD, K., Kerber, S., Kaminsky, E., Singh, S., Goetz, P., Seemanova, E. y Goedde, A. 1992. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosome? *Hum. Genet.* :288-294.

HIORT, O., Gramss, B. y Klauber, G. 1995. True hermaphroditism with 46,XY karyotype and a point mutation in the SRY gene. *J. Pediatr.* **125**:738-744.

HIORT, O. y Holterhus, P. 2000. The molecular basis of male sexual differentiation. *Eur. J. Endocrinol.* **142**:101-110.

IKEDA, Y., Lala, D., Ikeda, y Parker, K. 1994. The nuclear factor 1 acts at múltiple level of the reproductive axis. *Genes and Dev.* **8**:2302-2312.

INGRAHAM, H., Lala, D., Ikeda, Y., Luo, X., Shen, W., Nachtigal, M., Abbud, R., Nilson, J. y Parker, K. 1994. The nuclear receptor steroidogenic factor 1 acts at multiple levels of the reproductive axis. *Genes and Dev.* **8**:2302-2312.

INOUE, H., Nomura, M., Yanase, T., Ichino, I., Goto, K., Ikuyama, S., Takayanagi, R. y Nawata, H. 1998. Rare Case of 46, XX True Hermaphroditism with Hidden Mosaicism with Sex-determining Region Y Chromosome-bearing Cells in the Gonads. *Int. Medicine* **37**:467-471.

JARA, A. 2001. "Endocrinología". Ed. Médica Panamericana, Madrid, España.

JIMÉNEZ, A., Kofman, S., Berumen, J., Hernández, E., Canto, P., Mendez, J. y Zenteno, J. 2000. Partially deleted SRY gene confined to testicular tissue in a 46,XX true hermaphrodite without SRY in leukocytic DNA. *Am. J. Med. Genet.* **2**:164-166.

JOST, A. 1953. Problems of fetal endocrinology . The gonadal and Hypophyseal hormones. *Rec Progr Horm Res.* **8**:379-418.

JUST, W., Geerkens, C., Held, K. y Vogel, W. 1992. Expression of RPS4X in fibroblasts from patients with structural aberrations of the X- chromosome. *Hum. Genet.* **89**:240-242.

KARL, J. y Capel, B. 1998. Sertoli cells of the mouse testis originate from the coelomic epithelium. *Developmental Biology* **203**: 323-33.

KENNETH, L. y Bilezikian, J. 2001. "Principles in endocrinology and metabolism". Tercera edición, Ed. Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, USA.

KLUG, W. y Cummings, M. 1999. "Conceptos de Genética". Quinta edición. Ed. Prentice Hall Iberia, Madrid, España.

KOBAYASHI, A. Shawlotw, W., Kania, A. y Behringer, R. 2004. Requiriment of Lim1 for female reproductive tract development. *Development* **131**:539-549.

KOFMAN, A. y Queipo, G. 2005. Diferenciación sexual normal y patológica. *Mensaje Bioquímico* **29**:109-118.

KOFMAN, S., Ulloa, A., Mendez, J., Angeles, A., Schiavon, R. y Pérez-Palacios, G.1989. Studies on gonadal dysgenesis: variable expressivity of the XY testicular dysgenesis syndrome., two case reports. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **32**:625-674.

KOOPMAN, P., Gubbay, J., Vivian, N., Goodfellow, P. y Lovell-Badge, R. 1991. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* **351**: 117-121.

KOOPMAN, P. 1999. Sry and Sox9: mammalian testis-determining genes. *Cell. Mol. Life. Sci.* **55**:839-856.

KOSHO, T. Muroya, K. y Nagai T. 1999. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner Syndrome.. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**:4613-4621.

KROB, G., Braun, A. y Kuhnle, U. 1994. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings and gonadal histology. *Eur. J. Pediatr.* **153**:2-10.

LAHN, B. y Page, D. 1997. Functional coherence of the human Y. *Science* **278**:675-680.

LOBO, R. 2003. Early ovarian ageing: a hypothesis What is early ovarian ageing?. *Human Reproduction* **18**:1762-1764.

LÓPEZ, M, Zenteno, J., Méndez, J. y Kofman, S. 1998. Heterogeneidad genética y variabilidad fenotípica en la reversión sexual 46,XY. *Rev Invest. Clin.* **50**:171-176.

LOVELL-BADGE, R. y Robertson, E. 1990. XY female mice resulting from a heritable mutation in the primary testis determining gene, Tdy. *Development* **109**:635-646.

LUO, X., Ikeda, Y. y Parker, K. 1994. A cell- specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* **77**:481-490.

MANOLAKOU, P., Lavranos, G. y Agelopoulou, R. 2006. Molecular patterns of sex determination in the animal kingdom: a comparative study of the biology of reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology* **4**:59-91.

MC ELREAVEY, K., Vilain, E., Abbas, N., Herskowitz, Y., Fellous, M. 1993. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **90**: 3368-3372.

MACLAUGHLIN, D. y Donahoe, K. 2004. Sex determination and Differentiation. *N. Engl. J. Med.* **350**:367-378.

MC LAREN, A. 1995. Germ cells and germ cell sex. *Phil,Trans R. Soc. Lon. B.* **322**:3-9.

MARSHALL, J. y Shetty, S. 2001. Sex from W to Z: Evolution of vertebrate sex chromosome and sex determining genes. *Journal of Experimental Zoology* **290**:449-462.

MARTINEAU, J., Nordquis, K., Tilman, C., Lovell-Badge, R. y Capel, B. 1997. Male-specific cell migration into the developing gonad. *Current Biology* **7**:958-968.

MERCHANT, L. y Moreno, M. 1998. Mesonephric stromal cells differentiate in to Leydig cells in the mouse fetal testis. *Exp. Cell. Res.* **244**:230-238.

MOROHASI, K., Zanger, U., Honda, M., Watermant, M. y Omura, T. 1993. Activation of CYP11A and CYP11B gene promoters by the steroidogenic Cell- specific transcription Factor, Ad4BP.*Mol. Endocrinol.* **7**:1196-1204.

MUSCATELLI, F., Strom, T., Walker, A., Zanaria, E., Récan, D., Meindl, A., Bardoni, B. y Monaco, A. 1994. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X- linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* **372**:672-676.

NAVARRO, P., Pichard, S., Ciaudo, C., Avner, P. y Rougeulle, C. 2005. Tsix transcription across the Xist gene alters chromatin conformation without affecting Xist transcription: implications for X- chromosome inactivation. *Genes and Development*. **19**:1474-1484.

NEI, M. 2006. Selectionism and Neutralism in Molecular Evolution. *Mol. Biol. Evol.* **22(12)**:2318-2342.

OREAL, M., Mazaud, S., Picard, J., Magre, S. y Carre, D. 2002. Different Patterns of Anti- Mullerian Hormone expresión, as related to DMRT1, SF1, WT1, GATA4, Wnt4 and Lhx9 expression in the chick differentiating gonads. *Developmental Dynamics* **225**: 221-232.

PAGE, D., Fisher, E., McGuillivary, B. y Brown, L. 1990. Additional deletion in sex determining region of human Y chromosome resolves paradox of X, t(Y;22) female. *Nature* **346**:279-281.

PALMER, S. y Burgoyne, P. 1991. In situ analysis of fetal prepuberal and adult XX/XY chimeric mouse testes: Sertoli cells are predominantly but not exclusively XY. *Development* **112**:265-268.

PANIAGUA, R., Nistal, M. y Sesma, P. 2007. "Biología Celular". Tercera edición, Ed. Mc Graw Hill Interamericana, Madrid, España.

PASK, A. y Marshall, G. 2001. Sex chromosomes and sex determining genes: insights from marsupials and monotremes. *Cell. Mol. Life Sci.* **55**:864-875.

PASQUINO, A., Passeri, F., Pucarelli, Y., Segni, M. y Municchi, G. 1997. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **82**:1810-3.

PASSARGE, E. 2004. "Genética texto y atlas". Segunda edición. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.

PELLETIER, J., Schalling, M., Buckler, A., Rogers, A., Haber, D. y Housman, D. 1991. Expression of the Wilms' tumor gene WT1 in the murine urogenital system. *Genes y Dev.* **5**:1345-1356.

PEREIRA, E., Cabral de Almeida, J., Guhna, A., Patton, M., Taylor, R. y Jeffery, S. 1991. Use of probes for ZFY, SRY, and the Y pseudoautosomal boundary in XX males, XX true hermaphrodites, and an XY female. *J. Med. Genet.* **28**:591-595.

POMBO, M. y Argemí, J. 1997. "Tratado de Endocrinología Pediátrica". Ed. Díaz de Santos. Madrid, España.

PUCCIARELLI, H., Carnese, F. y Guimarey, L. 1996. Desnutrición y dimorfismo sexual. Revista de divulgación científica ciencia Hoy **6**:34-37.

PUERTAS, M. 1992. "Genética, fundamentos y perspectivas". Ed. Interamericana Mc Graw Hill. Madrid, España.

QUINTANA, L. y Fellous, M. 2001. The human Y chromosome: the biological role of a "functional wastelan". Journal of Biomedicine and biotechnology **1**:18-24.

RAMSAY, M., Berstein, R., Zwane, E. y Page, D. 1988. XX true hermaphroditism in southern African blacks: an enigma of primary sexual differentiation. Am. J. Hum. Genet. **42**:4-13.

RANKE, M., Perece, M. y Grant, D. 1985. Growth curve for girls with Turner syndrome. Archives of Disease in Childhood **60**:932-935.

REDDY, J. y Licht, J. 1996. The WT1 Wilms tumor supressor gene: How do we really know?. Biochem. Biophys. Acta. **1287**: 1-28.

ROBERTS, L., Shen, J. y Ingraham, H.1999. New solutions to an ancient riddle: defining the differences between Adam and Eve. Am, J. Hum. Genet. **65**:933-942.

ROOT, A. 1999. Genetic errors of sexual differentiation. *Adv Pediatr.* **46**:67-99.

SHANKS, N. y Pyles, R. 2007. Evolution and medicine: the long reach of Dr. Darwin. *Philos Ethics Humanit Med.* **2**:4-18.

SCHERER, G., Schemp, W., Baccichetti, C., Lenzini, E., Bricarelli, F., Lamba y Wolf, U. 1989. Duplication of an Xp segment that includes the ZFX locus causes sex inversion in man. *Human Genet.* **81**:291-294.

SCHMAHL, J., Eicher, E., Washburn, L. y Capel, B. 2000. Sry induces cell proliferation in the mouse gonad. *Development* **109**:635-646.

SINGH, R., Carr, D. 1966. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Res* **155**:369-84.

SINGH, L. y Jones, K. 1982. Sex reversal in the mouse (*Mus musculus*) is caused by a recurrent nonreciprocal crossover involving the X and an aberrant Y chromosome. *Cell* **28**:205-216.

SKUSE, D., James, R., Bishop, D., Coopin, B., Dalton, P., Aamodt, L., Bacarese-Hamilton, M., Creswell, C., McGurck, R. y Jacobs, P. 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* **387**:705-8.

SMITH, C. y Wood, E. 1997. "Biología Celular". Ed. Addison-Wesley Iberoamericana, USA.

SWAIN, A. y Lovell-Badge, R. 1999. Mammalian sex determination: a molecular drama. *Genes Dev.* **13**:755-767.

TEIXERIA, J. y Donahoe P. 1996. Molecular Biology of MIS and its receptor. *J. Androl.* **17**:336-341.

TEVOSIAN, S., Albrecht, K., Crispin, S., Fujiwara, Y., Eicher, E. y Orkin, S. 2002. Gonadal differentiation, sex determination and normal Sry expresión in mice require direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2. *Development* **129**:4627- 4634

TILMAN, K. y Capel, B. 1999. Mesonephric cell migration induces testis cord formation and Sertoli cell differentiation in the mammalian gonad. *Development* **126**:2883-2890.

VAN NIEKERK, W. y Retief, A. 1981. The gonads of human true hermaphrodites. *Hum. Genet.* **58**:117-122.

VENTER, J. y cols. 2001. The sequence of the Human Genome. *Science.* **291**: 1304-1351.

VIGER, R., Mertineit, C., Trasler, J. y Nemer, M. 1998. Transcription factor GATA-4 is expressed in a sexually dimorphic pattern during mouse gonadal development and is a potent activator of the mullerian inhibiting substance promoter. *Development* **125**: 2665-2675.

ZINN, A. y Ross, J. 1998. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Curr. Genet. Dev.* **8**:322-327.

ZINN, A., Roetgen, D., Stefanatos, G., Ramos, P., Elder, F., Kushner, H., Kowal, K. y Ross, J. 2007. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav. Brain Funct.* **3**:24.