

## DETERMINACIÓN SEXUAL PRIMARIA O SEXO GENÉTICO. REVISIÓN.

Adán Rafael Colina Chirinos<sup>1</sup>, Carlos Elí A. Moncada Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Embriología Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. <sup>2</sup>Residente de Obstetricia y Ginecología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

[adan.colina@gmail.com](mailto:adan.colina@gmail.com). [moncadaro\\_carlos@hotmail.com](mailto:moncadaro_carlos@hotmail.com)

### *Resumen*

Antiguamente se atribuyó la determinación del sexo a factores sin nexo causal con la misma. Actualmente se acepta que la diferenciación sexual primaria es estrictamente cromosómica. La combinación XX o XY es la responsable del sexo genético. El cromosoma Y, contiene el gen SRY y a sus operadores, que codifican la proteína sry, inductora del desarrollo testicular a partir de la gónada bipotencial indiferenciada. SRY activa también la proteína sf-1 con importancia demostrada en el desarrollo testicular y la regulación de la hormona antimulleriana. El cromosoma X tiene una región específica cuyos loci incluyen algunos genes cruciales para la diferenciación sexual y otros esenciales para la supervivencia. Existen también genes autosómicos como el SOX-9, que comparten la responsabilidad en la determinación del sexo. DAX-1 es otro gen importante por su posible antagonismo con la función del gen SRY y la disminución de la expresión DAX-1. Por último WNT-4 es un gen crítico en la diferenciación del ovario.. A medida que se comprende bien el desarrollo sexual humano se explican mejor las aberraciones genéticas y hormonales que se presentan en la clínica

**Palabras clave:** Determinación del sexo, diferenciación sexual, sexo genético, desarrollo sexual.

### *Abstract*

#### **Primary sexual determination or genetic sex: A revision.**

The determination of sex to factors without causal nexus with the same one was attributed formerly. At moment it is accepted that primary sexual's differentiation is strictly chromosomic. Combination XX or XY is the person in charge of genetic sex. The chromosome Y, contains gene SRY and to its operators, witch codify protein sry, inductive of the testicular development from the indifferent gonad. SRY also activates protein sf-1 with importance

demonstrated in the testicular development and the regulation of the antimulleriana hormone. Chromosome X has a specific region whose loci includes some crucial genes for the sexual differentiation and other essentials for the survival. Autosomic genes like the SOX-9 also exist, that shares the responsibility in the determination of sex. DAX-1 is another important gene by their possible antagonism with SRY function and the diminution of expression DAX-1. Finally WNT-4 is a critical gene in the differentiation of the ovary. As it is included/understood well human the sexual development the genetic and hormonal aberrations are explained better that appear in the clinic

**Key words:** Determination of sex, sexual differentiation, genetic sex, sexual development.

## INTRODUCCIÓN.

La determinación del sexo de un individuo, ha sido una de las grandes interrogantes de la Embriología desde la antigüedad. Aristóteles, expresó que el sexo era determinado por el calor de la pasión del progenitor masculino durante el coito. Álvarez (2002). A mayor fuego pasional, crecía la probabilidad de un descendiente masculino, Aristóteles aconsejaba a los hombres jóvenes, fecundar a sus esposas en el verano, si deseaban tener hijos varones. Así mismo, promulgó una teoría sobre la determinación del sexo: las mujeres serían hombres en los cuales el desarrollo de sus estructuras (sobre todo genitales) se detuvo muy temprano. La mujer sería “un hombre mutilado”, en quien el desarrollo se había detenido, porque el frío de las entrañas de la madre había prevalecido sobre el calor del semen paterno. Diagnosticar sobre el sexo del futuro bebé fue también tarea que el autor acometió. En efecto, según Álvarez (2002) dicho autor escribió en el *Corpus Hipocraticum*, que todas las mujeres que quedan embarazadas y tienen pecas en la cara, dan a luz una niña, y las que conservan su buen color, dan a luz un varón en la mayoría de los casos. Cuando los pechos se les vuelven hacia arriba, dan a luz un varón y si es hacia abajo, una hembra. Al mezclar leche de la mujer con harina y hacer un panecillo y cocinarlo a fuego lento: si se quema por completo, parirá un varón, y si se entreaire, una niña. Poner esa misma leche en hojas y asarlas: si esta se coagula, dará a luz un varón, y si se disuelve, una niña.

“En el siglo V a. C. la medicina en Grecia manejaba que los niños se formaban del lado derecho del útero, y las niñas del lado izquierdo. Se inicia entonces la era terapéutica, y el tratamiento para la elección del sexo era recostarse sobre el lado del sexo deseado durante las relaciones. También se afirmaba que el semen del testículo derecho producía varones y el del izquierdo, hembras. En la edad media se creía que para tener un varón, la madre podía tomar, antes de tener relaciones, una bebida hecha con vino y sangre de león.” Álvarez (2002).

El punto de vista aristotélico según el cual la mujer sería “un hombre mutilado” fue aceptado por la iglesia católica y por Galeno, cuyos textos de Anatomía fueron la normativa en esa materia por más de mil años. Esta creencia se mantuvo hasta que en el año de 1543,

Andreas Vesalius, citado por Shiebinger (1989), le dio independencia anatómica a la anatomía genital femenina y la consideró un ente completamente formado y no un estado de hipodesarrollo masculino.

En 1889, Gedder y Thomson, citados por Gilbert (2000), en su texto sobre la evolución del sexo, resumieron todos los datos para el momento existentes sobre la determinación sexual y concluyeron que “la constitución física, edad, nutrición y medio ambiente de los padres deben ser especialmente considerados en todos los análisis sobre tal aspecto”. Argumentaron que los factores que favorecían el acumulación de energía y nutrientes predisponían a tener descendencia femenina, mientras que los factores que favorecían la utilización de la energía y nutrientes influían para obtener una prole masculina.

Este enfoque ambiental de la determinación del sexo se mantuvo hasta entrado el siglo veinte cuando fue redescubierto el trabajo de Mendel, y el de los cromosomas sexuales por McClung, en el año 1902. Sin embargo, no fue sino hasta 1905, cuando se correlacionó (en insectos) al sexo femenino con los cromosomas sexuales XX y al sexo masculino con la presencia del par cromosómico sexual XY. (Steven y Wilson, 1905. citados por Yen y Jaffe, 1993). Estos hallazgos sugirieron fuertemente que existía un componente nuclear específico que era responsable directo del fenómeno del desarrollo sexual. Al fin se encontró la evidencia de que la determinación sexual ocurría por participación del núcleo, más que por sucesos ambientales.

En torno a la predicción de sexo del producto, en el siglo XX, las asociaciones se hicieron con otros factores. Así, en México, en la facultad de medicina de la UNAM, se escribieron dos tesis doctorales en relación con factores predictivos del sexo del producto, la primera en 1933 basándose en el número de latidos fetales, la segunda, en 1934, basada en la prueba de Dorn y Sugarman. Álvarez (2002). Esta consiste en inyectar en la vena marginal de la oreja de un conejo en periodo de migración testicular 10 ml de orina de mujer embarazada de 5 meses por lo menos. Si al cabo de 48 horas no hay ningún signo de congestión testicular, el feto es masculino, y femenino si los testículos están congestionados y en actividad espermatógena. En la actualidad la predicción del sexo del futuro bebé se

hace en base a estudios ecográficos, de líquido amniótico mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa y otras más con muy buen índice de seguridad.

Con el avance de la ciencia, el interés por el conocimiento del desarrollo del aparato genital se ha incrementado y más en estos tiempos en los cuales el cariotipo se ha hecho más accesible como estudio paraclínico. Cada vez se encuentran con más frecuencia mujeres con cariotipo 46,XY; 45,X0 etc, y/u hombres 46,XX, con problemas de índole reproductivo.

En consecuencia, el estudio del desarrollo del aparato genital se considera fundamental para los médicos, ya que permite conocer su evolución desde la etapa indiferente (cuarta a octava semana), en la cual las gónadas, vías genitales y genitales externos son exactamente iguales en ambos sexos, hasta la diferenciación morfológica definitiva de estas estructuras.

En la última década, las investigaciones sobre la biología molecular y la genética han ampliado y/o cambiado muchos conceptos sobre este campo, razón por la cual se ha hecho necesario actualizar estos temas en los textos de Embriología tradicionales, con el fin de comprender con más amplitud las alteraciones que pueden producirse en el desarrollo del aparato genital (estados de intersexualidad).

Esta actualización para algunos especialistas como los gineco-obstetras es necesaria, ya que se ha comprobado la influencia de genes autosómicos que intervienen en la diferenciación sexual, también la acción de hormonas que pueden inducir el aumento o la disminución de receptores de membranas, indispensables en la diferenciación sexual y la influencia del micro ambiente.

Por estas razones, se ha considerado importante realizar una revisión actualizada sobre el desarrollo del aparato genital, que permita al gineco-obstetra, al médico orientado hacia la medicina reproductiva o al sexólogo, ampliar los conocimientos sobre el desarrollo del aparato genital, indispensables para la práctica clínica.

## **DETERMINACIÓN SEXUAL PRIMARIA O GENÉTICA.**

Determinación del sexo genético.

En los humanos (como en todos los mamíferos), la diferenciación sexual primaria es estrictamente cromosómica y usualmente no está influenciada por el medio ambiente.

Las moléculas del ADN que contienen la información genética característica de la especie humana, se ponen de manifiesto en el curso de las divisiones celulares bajo la forma de 46 cromosomas: 44 autosomas y 2

sexuales, designados por las letras XX en el sexo femenino y XY en el sexo masculino (Czyba 1978). Los gametos masculino y femenino durante su maduración realizan el proceso de meiosis para reducir la carga cromosómica a la mitad.

Estos gametos (tanto femeninos como masculinos), contienen sólo la mitad de la carga cromosómica humana: 22 autosomas y un cromosoma sexual. En el momento de la fecundación, por la fusión de los dos gametos, se forma el cigoto o huevo fecundado, con una carga cromosómica diploide, en el que se reúnen los cromosomas de origen materno y paterno. Como consecuencia, con la fusión de los pronúcleos femenino y masculino se determina el sexo genético, ya sea la fórmula característica del sexo femenino XX que es homogamética, o la fórmula XY característica del sexo masculino que es heterogamética (Marx, 1995; Birk, et al. 2000). El cromosoma Y porta el gen que determina el desarrollo testicular y por lo tanto su presencia es crucial en la determinación gonadal. Painter, en 1923, citado por Sánchez (1997), identificó el cromosoma Y en secciones de testículo y demostró que este cromosoma era la base de la determinación sexual.

El cromosoma Y es acrocéntrico, polifórmico, cuenta con 1184 genes y 152634 bases, de las cuales están determinadas 147686 y tiene varias regiones estructurales y funcionales. En la parte distal del brazo corto del cromosoma Y existe una pequeña zona de 2,5 Mb, que se llama región pseudoautosómica (llamada así porque hace entrecruzamientos con la misma facilidad que un cromosoma autosómico). En esta región pseudoautosómica hay procesos de recombinación entre los cromosomas X e Y durante la meiosis celular. Entre la región pseudoautosómica y el centrómero, se encuentra la región necesaria para determinar la función del testículo. La figura 1 y su respectiva leyenda, muestran la representación del cromosoma Y, la localización de FDT y la evolución del conocimiento acerca de su participación en la diferenciación gonadal.

Esta región es conocida como el Factor de Determinación Testicular (FDT), ya que contiene al gen de la determinación sexual (SRY) y a sus operadores, que codifican la proteína sry, que es la verdadera inductora del programa que desarrollará al testículo a partir de una gónada bipotencial indiferenciada (Sinclair et al. 1991, Gubbay et al. 1990).

La sry es un péptido de 273 aminoácidos, miembros de una familia de proteínas que se ligan al ADN y son un grupo de proteínas de alta movilidad (HMG). Goodfellow (1994). Distintos estudios estructurales y bioquímicos revelan que la proteína sry se liga a

secuencias específicas del ADN y tiene la habilidad de intercalarse en sus pliegues obligando al ADN a doblarse. El SRY es activado por el gen WT1 que además activa otros genes (MIS, SF1 y DAX) que contribuyen a la diferenciación sexual. (Hernández et al. 2004). La sry sólo se produce durante un corto período de tiempo en las células somáticas de los cordones gonadales, durante este tiempo se diferenciarán las células de Sertoli, necesarias para los pasos siguientes del desarrollo gonadal.

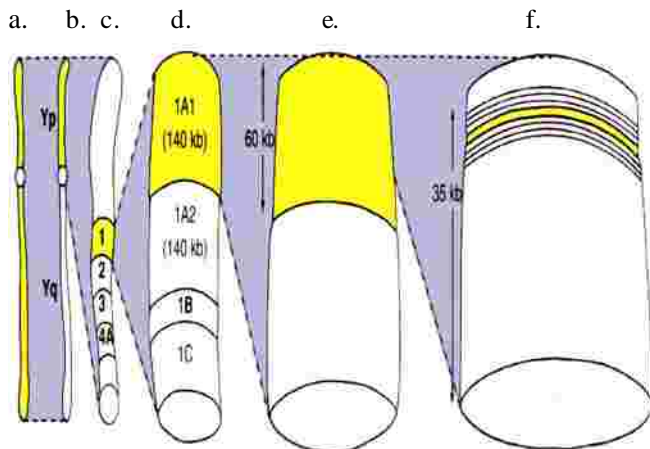


Figura 1. Cromosoma Y. Se señala la banda FDT con el número 1. Evolución del conocimiento: a) En 1959 se afirmó que el cromosoma induce el desarrollo de los testículos. b) En 1966, se evidenció, que sólo el brazo corto del cromosoma Y, era indispensable en la determinación testicular. c) En 1986, se señaló que la región 1 del brazo corto del cromosoma Y es la que contiene los genes de la masculinidad. d) En 1987, se publicó que sólo una región de los 140 kilobases, llamada 1A1, es la que contiene los genes masculinos. e) En 1989, se descubrió que no es toda la región 1A1 sino sólo su segmento inicial de 60 kilobase. f) En 1990, se indicó que el gen SRY, sólo ocupa una región de 35 kilobases en la región 1, del brazo corto del cromosoma Y. (McClaren 1990, modificado, Carlson 2000)

Se demostró que la expresión de la hormona antimulleriana (AHM) depende del SRY. El gen que determina la expresión de la AHM está localizado en el cromosoma 19 (Josso et al 1992, Haqq 1994). Estos hallazgos indican que la función genética del gen SRY en la diferenciación testicular, requiere que su producto se ligue específicamente al ADN y que esto active una serie de genes necesarios para el proceso embrionario de la diferenciación sexual masculina (Esquema N° 1).

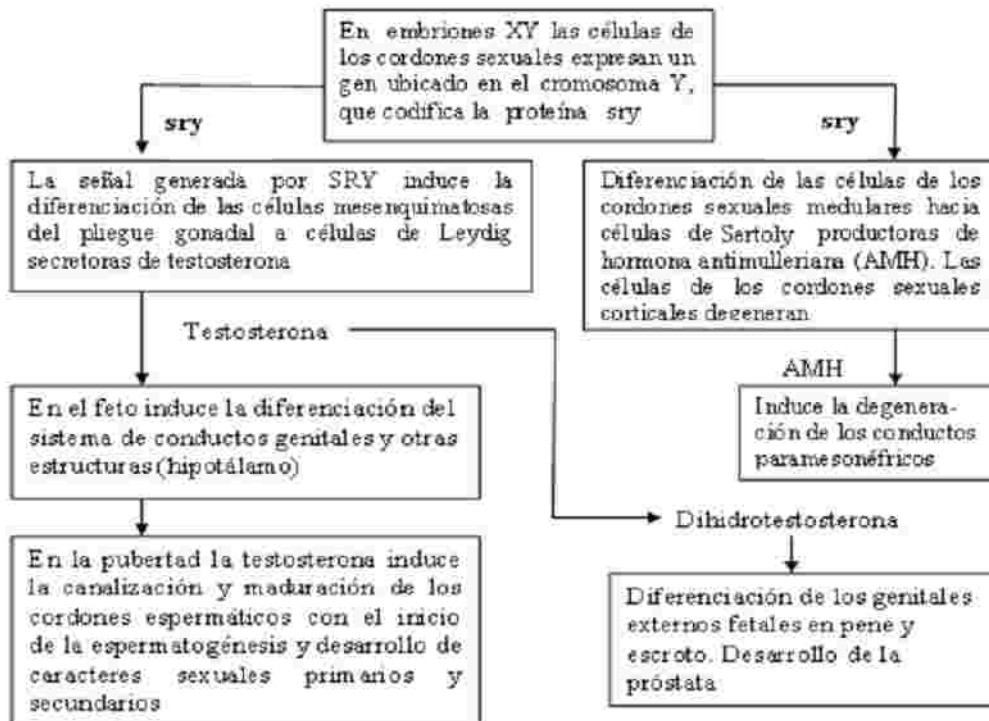
El cromosoma Y contiene una región acromática que se extiende desde la parte proximal de su brazo corto, a través de centrómero y hacia su brazo largo, esta región contiene genes necesarios para la espermatogénesis. Finalmente, en la porción distal del brazo largo del cromosoma Y existe una región heterocromática que cuando está parcialmente ausente puede producir anomalías en el proceso de la espermatogénesis.

El cromosoma X es más grande que el Y, pero está organizado de una forma parecida. El cromosoma X tiene una región pseudoautosómica y una región X específica con muchos loci genéticos (Brown 1991, Riggs 1992). Estos loci incluyen algunos genes cruciales para la diferenciación sexual y otros esenciales para la supervivencia. Se sabe que el genotipo 45Y es letal, sin mosaicismo y sólo sobrevive el 0.5% de los productos de concepción, para el término de la gestación (Jorde 2002).

Si un ovocito normal es fecundado por un espermatozoide normal con cromosoma sexual X, el cigoto tendrá dos cromosomas X (46, XX). Esta doble cantidad de genes X específicos podría ocasionar diferencias en cantidades de proteínas específicas, si se comparan individuos 46,XX con individuos 46,XY. Para equilibrar la expresión de genes X específicos, los embriones 46, XX inactivan un cromosoma X (Riggs 1992). La inactivación de un cromosoma X ocurre al azar en las células femeninas de embriones de 12 a 18 días y se mantendrá en todas las generaciones celulares subsiguientes hasta el momento de la ovogénesis. Durante la ovogénesis la actividad de los dos cromosomas X vuelve a ser necesaria y de no ocurrir, no se podrá completar el proceso de la meiosis. Durante el desarrollo, el cromosoma X queda transitoriamente inactivado formando el corpúsculo de Barr, pero en las fases finales de desarrollo del blastocisto, en cada célula se realiza al azar la inactivación de uno de los miembros del par que en las fases iniciales se habían activado. (Strachan y Read 2005). Este fenómeno ocurre por un proceso que se cree mediado por una región (Xq13) del cromosoma X llamado Centro de Inactivación del X (Brown 1991), en la cual se encuentran los genes Xist y Tsix. El primero de estos dos genes desencadena la inactivación por producción de un RNA, que unido al cromosoma X lo hace inoperante. El segundo, es un gen antagonista, cuyo producto genera un RNA antisentido que bloquea la expresión Xist, evitando por tanto, la inactivación de cromosoma X.

Estos avances han proporcionado una mejor comprensión del desarrollo sexual humano, lo que abre puertas para explicar las aberraciones genéticas y hormonales que se encuentran en la clínica,

permitiendo así mejoras en el consejo genético de aquellas parejas consanguíneas que buscan orientación médica para planificar su descendencia.



Esquema 1. Etapas de la diferenciación del sistema genital masculino. (Larsen 2003. Modificado).

### Genes que actúan en la determinación sexual primaria: cromosomas sexuales y autosomas

La investigación sobre los fenotipos mutantes, en humanos que padecen de esterilidad, los estudios clínicos y la manipulación experimental en animales, han determinado que la función de diversos genes es necesaria para la diferenciación sexual normal.

Wertz y Herrmann (2000), han señalado que en los análisis moleculares del desarrollo gonadal se han encontrado al menos 12 genes, los cuales podrían jugar algún rol en el desarrollo de las gónadas o de los conductos sexuales, pero que faltan aún muchas investigaciones para entender el papel que podría cumplir cada uno de ellos en dichos procesos.

SRY: El cromosoma Y como determinante del testículo.

En humanos, el gen con mayor influencia como factor responsable de la determinación testicular se encuentra en el brazo corto del cromosoma Y (Strachan y Read 2005). Los individuos que poseen el brazo corto, pero no el brazo largo de este cromosoma son masculinos, mientras que aquellos individuos con el brazo largo pero sin el corto de dicho cromosoma, son mujeres (Yen y Jaffe 2000).

La mayor evidencia del gen SRY, como factor de determinación testicular, se ha realizado en estudios de ratones transgénicos. Si el gen SRY induce la formación testicular, entonces la inserción del gen sry dentro del genoma de un cigoto de rata XX, debería causar que la rata XX forme testículos.

Koopman et al. (1990), tomaron una región de 14 kilobases de ADN que incluía el gen sry (y presumiblemente algunos de sus elementos reguladores) y por microinyección introdujeron la secuencia dentro del pronúcleo de un cigoto de un ratón hembra XX recién fertilizado. En varias ocasiones, los embriones XX inyectados en su secuencia de desarrollo con el factor sry desarrollaron testículos, glándulas accesorias del aparato reproductor masculino y pene. No se encontró función espermática (espermatogénesis), pero tampoco se esperaba, ya que la presencia de dos cromosomas XX evita tal función, tal como se ha visto en ratones y hombres XXY.

Si bien SRY/sry es necesario para la determinación testicular, él solo no es suficiente. Estudios hechos en ratones, mostraron que el gen sry de algunas estirpes fracasaba en formar testículo cuando se les inyectaba el gen de una estirpe diferente. (Eicher y Washburn

1983, Washburn y Eicher 1989, Eicher et al. 1996). Cuando la proteína sry se une a un sitio en el ADN, éste probablemente crea una larga conformación de cambios espaciales (Pontiggia 1994; Werner et al. 1995). Esta unión podría alterar la relación entre las proteínas y el aparato interno de transcripción, afectando su interacción e influyendo de alguna manera en su transcripción. La identidad de estas proteínas, necesarias para la determinación testicular, aún no se conoce.

Se decía que el modo de actuar el gen SRY, para influir en una gónada bipotencial y convertirla en testículo era directo, es decir, el SRY actuaba sobre la cresta genital y convertía este epitelio en células de Sertoli, específicas del sexo masculino. Sin embargo, Capel et al. (1999), han sugerido que el SRY actuaría por un mecanismo indirecto: El gen SRY en las células de la cresta gonadal induciría que las células secretaran un factor quimiotáctico que permitiría la migración de células mesonéfricas al interior de la gónada XY. Estas células mesonéfricas inducirían al epitelio gonadal a transformarse en células de Sertoli. Los mismos investigadores demostraron que la presencia del gen SRY en las células gonadales y de las células mesonéfricas, son condición indispensable para la formación de cordones testiculares.

Sólo el 25% del sexo reverso en las mujeres XY pueden explicarse por una mutación discapacitante de SRY. De hecho, la delección cromosómica autosómica de 9p y 10q y las duplicaciones de Xp pueden determinar un fenotipo femenino en individuos XY con SRY intacto. Estas personas no sólo pueden tener trompas, útero y vagina normales, sino también ovarios con ovocitos normales Mittwoch (1992).

**SOX-9: Sexo inverso autosómico.**

Uno de los genes autosómicos involucrados en la determinación del sexo es el SOX-9, el cual está relacionado con el SRY y codifica un factor de transcripción optativo que está también contenido en las proteínas de alta movilidad (HMG) de unión al ADN similar. Los humanos que tienen una copia extra del gen SOX-9 se desarrollan como hombres, aunque ellos no posean el gen SRY (Huang et al. 1999). Este es el gen más importante, después del SRY, para la determinación testicular. Su expresión se limita a las células de Sertoli poco después de la expresión de SRY en el testículo. Según Najera et al (2006), en ausencia de SRY, este gen es capaz de desencadenar la determinación testicular. Los individuos que tienen solamente una copia funcional de este gen portan un síndrome llamado displasia campomélica, una enfermedad autosómica dominante, del desarrollo óseo que involucra

numerosos trastornos esqueléticos y de órganos y sistemas (Baltaxe, et al 2005). Cerca del 75% de los pacientes XY con este síndrome desarrollan su fenotipo femenino o hermafrodita lo que indica que es esencial el gen SOX-9 para la formación testicular. (Wagner et al. 1994, Foster et al. 1995, Mansour et al. 1995). Pero además, la dosis del gen SOX-9 es clave para su funcionamiento: Las duplicaciones de SOX-9, DAX-1 y WNT4, que llevan a reversión sexual, evidencian que la modificación de la dosis génica altera el destino de la gónada. (Najera et al 2006). Los individuos XX con una copia extra del SOX-9 se desarrollan hacia el sexo masculino, incluso aunque no tengan el cromosoma Y. Este gen se expresa en niveles bajos en las crestas genitales iniciales de ambos sexos, pero pronto desaparece en los ovarios en desarrollo. El gen SRY es específico de los mamíferos, pero el SOX-9 es más amplio y está difundido entre los vertebrados, lo cual hace creer que es más antiguo y más importante en la determinación sexual, aunque en los mamíferos debe primero ser activado por el gen SRY.

SF-1 y la hormona mulleriana.

Otra proteína que puede ser directa o indirectamente activada por el gen SRY es el factor sf-1 (factor esteroideogénico 1), este es un receptor nuclear, cuyas funciones mejor conocidas son la unión a los elementos promotores que regulan la expresión de los enzimas hidrolasas esteroideas. Además, la pérdida dirigida del sf-1 provoca la ausencia de gónadas en los ratones transgénicos, tanto machos como hembras. La importancia del sf-1 para el desarrollo testicular y la regulación de la AMH, se demuestra en los pacientes XY, quienes son heterocigotos al gen SF-1. Aunque los genes SRY y SOX-9 sean normales, estos individuos tienen gónadas fibrosas malformadas y presentan persistencia completa de los conductos mullerianos (Achermann et al. 1999).

El gen SF-1 en las células de Sertoli, trabaja en colaboración con el gen SOX-9 y ambos son necesarios para elevar los niveles de transcripción de AMH. (Shen et al. 1994; Arango et al. 1999). En las células de Leydig, el gen SF-1 activa los genes que codifican las enzimas sintetizadoras de testosterona (hidrolasas esteroideas). Así, el SRY (directa o indirectamente) activa el gen SF-1, el cual produce la proteína sf-1, que a su vez actúa activando las células de Sertoli para producir la AMH y las células de Leydig, para generar testosterona.

**DAX-1: Un gen potencial determinante del ovario en el cromosoma X.**

Bernstein, et al (1980). reportaron el caso de dos hermanas quienes genéticamente son XY; sus cromosomas Y son normales, pero tienen una

pequeña porción duplicada del brazo corto del cromosoma X. Subsecuentemente, se encontraron más casos, concluyéndose que si hay dos copias de esta región en el cromosoma X activo, la señal del SRY podría ser anulada o contrarestanda. Bardoni, B. y sus colegas en 1994, propusieron que esta región contenía un gen cuya proteína competía con el factor SRY y que tiene importancia directa en el desarrollo del ovario. Este gen, el DAX-1 (Dosage dependent sex reversal), ha sido clonado y presentado como un miembro de la familia de los receptores nucleares hormonales (Muscatelli et al. 1994; Zanaria 1994).

El DAX-1 se expresa en la cresta gonadal de los embriones de ratones, por corto tiempo, luego de la expresión del SRY. Además en el ratón XY, el sry y el dax-1, se expresan en las mismas células. El dax-1, parece antagonizar la función del SRY y disminuye la expresión del sf1-1 (Nachtigal et al. 1998, Swain et al. 1998), lo que causa feminización en los genitales en los individuos XY al estar duplicado el gen. Por todo esto se propone que el gen DAX-1 está involucrado en la diferenciación ovárica.

WNT-4: Un gen autosómico determinante del potencial ovárico.

El WNT-4 es otro gen que puede ser crítico en la diferenciación del ovario. Este gen es expresado en la cresta gonadal de los ratones que son de sexo cromosómico XX mientras están en estado indiferenciado. En ratones transgénicos, en los que ha sido retirado el gen wnt-4, los ovarios no se forman adecuadamente (Vainio et al. 1999). El gen SRY (responsable de la diferenciación testicular) forma testículos si la expresión del gen WNT-4 es reprimida en la cresta gonadal.

Es importante indicar que para la diferenciación del ovario es necesaria la presencia activa de genes somáticos (DAX-1 y WNT-4), en contraposición con las teorías antiguas que indicaban que el ovario se formaba sólo por ausencia del cromosoma sexual.

#### REFERENCIAS.

Achermann J, Ito M, Ito M et al. 1999. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nature Genet.* 22: 125-126.

Álvarez, J. 2002. Diagnóstico genético reimplantación (PGD) y selección de sexo. *Gac. MédMex.* 138: 0016-3813.

Arango N, Lovell-Badge R, Behringer R. 1999. Targeted mutagenesis of the endogenous mouse *Sox9* gene promoter. In vivo definition of genetic pathways of vertebrate sexual development. *Cell.* 99: 409-419.

Baltaxe E, Suárez F, Zarante I. 2005. Displasia

Campomélica. Descripción de un caso. *Colombia Médica.* 36: 266-270

Bardoni B, Zanaria E, Guioli S et al. 1994. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nat. Genet.* 7:497-501.

Bernstein R, Jenkins T, Dawson B et al. 1980. Female phenotype and multiple abnormalities in sibs with a Y chromosome and partial X chromosome duplication: H-Y antigen and Xq blood group findings. *J. Med. Genet.* 17: 291-300

Birk O, Casiano, Wassif C et al. 2000. The LIM homeobox gene *Lhx9* is essential for mouse gonad formation. *Nature.* 403: 909-913.

Brown C. 1991. Localization of the X inactivation center on the human X chromosome is Xq13. *Nature.* 349: 82-84.

Carlson B. 2000. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo.* Harcourt. Madrid.

Capel B, Albrecht K, Washburn L et al. 1999. Migration of mesonephric cells into the mammalian gonad depends on SRY. *Mech. Dev.* 84: 127-181.

Chao W, Huynh, K, Spencer R et al. 2001. CTF, a candidate Trans-Acting Factor for X-Inactivation Choice. *Science* 10:1126.

Czyba J. 1978. *Ontogénesis de la sexualidad humana.* Eunibar. Barcelona. España.

Eicher E, Eicher L, Washburn N et al. 1996. Sex determining genes on mouse autosomes identified by linkage analysis of C57BL/6J-Y<sup>POS</sup> sex reversal. *Nature Genet.* 14: 206-209.

Eicher, E. y Washburn, L. 1983. Inherited sex reversal in mice: Identification of a new sex determining gen. *J. Exp. Zool.* 228: 297-304.

Foster J, Domínguez S, Guioli S et al. 1994. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature.* 372: 525-530.

Gilbert S. 2000. *Developmental Biology.* Sinauer Associates, INC., Publishers. Sunderland. Massachusetts. USA.

Gubbay J, Collignon J, Koopman P et al. 1990. A gene mapping to the sex determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature.* 346: 245-250.

Goodfellow, P. 1994. The biochemical role of SRY in sex determination. *Mol Reprod. Dev.* 39: 184-193.

Haqq C, King C, Ukiyama E et al. 1994. Molecular basis of mammalian sexual determination: activation of Mullerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science.* 266: 1494-1500.

Hernández, A, Aguirre A, Fuentes H et al. 2004. WT1: Sexo, vida y muerte. *Ciencia UANL.* 7: 342-347.

- Huang B, Wang S, Y Ning, A et al. 1999. Autosomal XX Sex reversal caused by duplication of SOX9. *Am J. Med. Genet.* 87:349-353.
- Jorde, L. 2002. *Pathophysiology. The biologic basic for disease in adults & children.* 4th ed. Mosby. St. Louis. USA.
- Josso N. 1992. Hormonal regulation of sexual differentiation. *Semin Perinatol.* 16: 279-288.
- Koopman P, Munsterberg A, Capel B et al. 1990. Expresion of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. *Nature.* 348: 450-452.
- Larsen, W. 2003. *Embriología Humana.* Elsevier Science. Madrid. España.
- Mansour S, Hall C, Pembrey M et al. 1995. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *J. Med. Genet.* 32: 415-420.
- Marx, J. 1995. Mammalian sex determination: snaring the genes that divide sexes for mammals. *Science.* 269: 1824-1825.
- McClaren, A. 1990. What makes a men a man?. *Nature.* 346: 216.
- Mittwoch, W. 1992. Sex determination and sex reversal genotype, phenotype dogma and semantics. *Hum Genet.* 89: 467-479.
- Muscatelli F, Strom T, Walker A et al. 1994. Mutations in the DAX1 gene give rise to both x-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature.* 372: 672-676.
- Nachtigal M, Hirokawa D, Enyeart-VanHouten J. 1998. Willm's tumor 1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex specific gene expression. *Cell.* 93: 445-454-
- Najera N, Kofman S, Queipo G. 2006. Estudio de duplicaciones de SOX-9 en 16 pacientes con reversión sexual XX-SRY negativos. *Revista de Salud Pública y Nutrición.* 7: CG 12.
- Pontiggia A, Rimini R, Harley V et al. 1994. Sex-reversing mutations affect the architecture of SRY/DNA complexes *EMBO J.* 13: 6115-6124.
- Riggs A, Pfeifer G. 1992. X-chromosome inactivation and cell memory. *Trends Genet.* 8: 169-174.
- Sánchez, B. 1997. *Ginecología infanto-juvenil.* Editorial Ateproca. Caracas. Venezuela.
- Shen W, Moore C, Ikeda Y et al. 1994. Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the müllerian-inhibiting substance gene: A link to the sex determination cascade. *Cell.* 77: 651-661
- Shiebinger, L. 1989. *The mind has no sex?* Harvard University Press. Cambridge. Massachussets. USA.
- Sinclair A, Berta P, Palmer M et al. 1991. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA binding motif. *Nature.* 346: 240-244.
- Stracharn, T, Read A. 2005. *Genética Molecular Humana.* McGraw Hill. México.
- Swain A, Narvaez V, Burgoyne P et al. 1998. Dax1 antegonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature:* 391: 761-767.
- Vainio S, Heikkila M, Kispert A et al. 1999. Female development in mammals is regulated by Wnt4 signalling. *Nature.* 397: 405-409.
- Wagner T, Wirth J, Meyer J et al. 1994. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX-9. *Cell.* 79: 1111 – 1120.
- Washburn L, Eicher E. 1989. Normal testis determination in the mouse depends on genetic interaction of a locus on chromosome 17 and the Y chromosome. *Genetics.* 123: 173-179.
- Werner M, Huth J, Gronenborn A et al. 1995. Molecular basis of human 46X,Y sex reversal revealed from the three-dimensional solution structure of the human SRY-DNA complex. *Cell.* 81: 705-714.
- Wertz K, Herrmann B. 2000. Large-scale screen for genes involved in gonad development *Mech. Dev.* 98: 51-70.
- Yen S, Jaffe R. 1993. *Endocrinología de la Reproducción.* Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina.
- Zanaria E. 1994. Inusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X linked adrenal hypoplasia congenital. *Nature.* 372: 635- 641.

Recibido: 1 dic 2006. Aceptado: 21 abril 2007.

**MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.**

**Apartado 870. Mérida. Venezuela. [medula@ula.ve](mailto:medula@ula.ve)**