

GENES RELACIONADOS EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

RELATED GENES IN SEXUAL DIFFERENTIATION

Santiago Martin Villarreal Castro¹
Ximena Aguilar Mercado²

¹ Estudiante de Medicina - Universidad Mayor de San Andrés- Auxiliar de Investigación Instituto de Genética UMSA

² Investigadora - Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés

Palabras clave

Diferenciación sexual, genes, interacción génica, gónada bipotencial, células germinales bipotenciales (CGP).

Keywords

Sexual differentiation, genes, gene interaction, bipotential gonad, bipotential germ cells (BGC).

Correspondencia a:

Santiago Martin
Villarreal Castro

E-Mail:

santime17@hotmail.com

scientifica.umsa.bo

RESUMEN

Existen procesos dentro de la evolución de toda especie que son trascendentes para estas permanezcan. La diferenciación sexual es un proceso que identifica a los seres vivos, dando una característica fundamental a lo largo de la vida de cada una de las especies. Por este motivo nos vemos obligados a conocer lo más detalladamente posible este proceso trascendental; del cual día a día se descubren nuevos conocimientos de este proceso biológicamente controlado. Para poder entender este proceso partimos desde las células germinales primordiales (CGP) que son únicas en su clase y contribuyen al establecimiento de la gónada bipotencial. La interacción génica y fisiología revelaba que la diferenciación sexual sólo se debía a la presencia del cromosoma Y en varones y que sus genes dirigían a la gónada bipotencial hacia testículo, y la diferenciación ovárica por tanto, se pensaba, que ocurría por la ausencia de este cromosoma de manera pasiva. Existen estudios donde se nombran a genes candidatos en la participación de este proceso, por lo cual en esta revisión realizamos la agrupación de los genes secuenciados hasta la actualidad que participan en este proceso. El objetivo de esta revisión es hacer conocer a los futuros profesionales en salud y actuales profesionales para una característica tan trascendente se maneja mucha información y esto sirve para poder clasificar de algún modo las anomalías y características que se presentan en la diferenciación sexual.

ABSTRACT

There are processes in the evolution of any species that are transcendent for these remain. The sexual differentiation is a process that identifies living beings, giving a fundamental feature along the life of each of the species. For this reason we have to know as much detail this important process, where every day new knowledge of this process that is controlled biologically manifest. To understand this process we start from the primordial germ cells (BGC) that are unique in its class and contribute to the establishment of the bipotential gonad, gene interaction and physiology revealed that sexual differentiation only due to the presence of the Y chromosome in males genes and their way to the bipotential gonad into testis and ovarian differentiation therefore thought that occurred due to the absence of this chromosome passively. Studies where candidate genes are named in the participation of this process, so in this review we perform the clustering of genes sequenced until now involved in this process. The aim of this review is to inform professionals and health professionals for current futures so transcendent feature much information is handled and this serves to somehow classify anomalies and characteristics presented in sexual differentiation.

INTRODUCCIÓN

Como investigadores el conocer el proceso de diferenciación sexual, considerado dentro de los más importantes desde la concepción del ser humano donde participan docenas de genes y vías génicas, es tan importante ya que nos da un conocimiento de la complejidad y del orden biológico que se sigue para obtener una característica definida para el resto de la vida.

Con el fin de reunir artículos y libros que nos den información clara acerca del proceso de la diferenciación sexual se halló una amplia bibliografía desde la década de los noventa. El libro de “Genética Clínica” de la doctora Victoria Del Castillo¹, y la disertación de la doctora Elba Martínez Picabea⁴ son una referencia para poder entender los aspectos genéticos, moleculares y celulares de la diferenciación sexual.

Actualmente se está estudiando con mucho ímpetu los desórdenes en la diferenciación sexual dando lugar a nuevos conceptos, nuevos términos y sobre todo nuevos genes; en la publicación de Makoto Ono and Vicent R. Harley², se toca estos aspectos. Para este tema son distintas las especialidades que nos brindan información ya que diferenciación sexual es un tema multidisciplinario donde participan pediatras, endocrinólogos, genetistas entre otros. Esta publicación está dirigida a los genes que participan en el proceso de diferenciación sexual normal y en algunas de sus anomalías.

DESARROLLO

Es un hecho ampliamente reconocido por la ciencia que mecanismos genéticos participan en el proceso de diferenciación sexual. Existen numerosos genes tanto en cromosomas sexuales y en cromosomas autosómicos cuyos productos dirigen de manera específica diferenciación sexual adecuada.

Desde el punto de vista semántico la Dra. Elba Martínez Picabea en la Biología de la Diferenciación Sexual⁴, habla de lo imprescindible de distinguir los conceptos de “determinación” y “diferenciación” sexual.

En nuestra especie la determinación está dada por el completo que un cigoto pueda tener XX para femenino y XY para masculino.

La diferenciación sexual es el conjunto de hechos que siguen una secuencia a partir del complemento que este dado por la determinación sexual inicial. Estos eventos “secundarios” se inician a partir del momento de la fecundación y continúan en la vida posnatal hasta la completa feminización y masculinización de la persona adulta.

Para facilitar la comprensión de este tema se lo divide en: 1) sexo cromosómico; 2) formación y desarrollo de la gónada bipotencial; 3) determinación de esta a testículo u ovario y 4) diferenciación fenotípica^{1,2,3,5}. Otros autores consideran que la masculinización y feminización durante la pubertad y la fertilidad, como consecuencia de que las gónadas de producir gametos normales, entran dentro de los procesos para la diferenciación sexual normal.

El sexo cromosómico está dado por la determinación sexual, es decir la carga del completo de cromosomas sexuales de un cigoto.

Hacia la cuarta semana de vida intrauterina se constituyen los pliegues genitales a causa del engrosamiento de una porción denominada epitelio celómico. Hacia estos pliegues migran unas células procedentes del endodermo denominadas células germinales primordiales (CGP). Debido a la dificultad de realizar estudios en humanos, estas son una población de células que suelen observarse en embriones de ratón a partir de 7.5 dpc días y migran por varios tejidos hasta alojarse en las gónadas^{9, 18}. Contribuyen al establecimiento de la gónada bipotencial, bipotencial porque constan de una porción de tejido medular central y otra de tejido cortical periférico, y son únicas en su clase, en el sentido de que sólo ellas tienen la habilidad de realizar meiosis para producir los gametos. En el embrión ratón las células germinales se diferencian a los 6.5 dpc y a los 8.5 dpc. Hasta el momento las CGP son bipotenciales y en los días siguientes, bajo la influencia del ambiente gonadal se comprometen hacia uno u otro sexo, lo cual implica entrar o no en meiosis.

Cuando el complemento sexual es X, se inicia hacia la cuarta semana, el desarrollo de un testículo a par-

tir de la proliferación de la zona medular y de la atrofia de la zona cortical de esta estructura bipotencial. Cuando el cigoto es XX, comienza a proliferar la zona cortical y atrofiarse la medular⁴.

La formación temprana de las CGP, tiene un origen compartido junto con las células troncales hematopoyéticas^{11,12}, y depende de la expresión de varios genes, entre ellos las señales generadas por las proteínas morfogenéticas de hueso (BMP)¹. La expresión de la vía Wnt3 en el epiblasto parece hacer competentes a las células para responder a las BMP. El factor intrínseco Lin28, una proteína de unión a RNA que evita la maduración del miRNA let-7, es necesario para la expresión de Prdm1 (Pr-domain containing 1, with ZNF domain, BLIMP1) que reprime la expresión de los genes somáticos y Prdm14, que restablece el potencial pluripotencial a través de Sox2. Las proteínas con dominio PR son represores transcripcionales de la subfamilia de metiltransferasas de histonas, que llevan a la adquisición de cambios estructurales de la cromatina y en el programa epigenético¹.

Estos cambios activan la expresión de genes marcadores de CGP: 1) Dppa3, 2) Alpl, 3) Nanos 3 (gen específico del linaje de CGP), 4) Kit y 5) Dnd1.

Cuando las CGP entran a la cresta gonadal hay cambios morfológicos y en la expresión de genes.

Para el inicio de la meiosis se requieren factores del mesonefros o de Wolff y que se active por una molécula de señalización, el ácido retinoico (RA)⁷. La elevación de RA es suficiente para que las CGP en el ovario entren en meiosis por la vía de activación Stra8 (stimulated by retinoic acid gene 8) lo cual conduce a la expresión de genes para la entrada a profase I como: 6) Sycp3 y 7) Dmc1.

En el testículo las CG conservan la expresión de genes que mantienen el arresto mitótico en G1/Go: 8) Gcna1, 9) Ddx4 y 10) Dazl.

En la tabla 1 se describen genes candidatos para el desarrollo de la gónada bipotencial tanto en humanos como en murinos, que se expresan e interactúan entre en diferentes estadios de la diferenciación sexual, durante la determinación

gonadal e incluso expresarse en la gónadas diferenciadas del adulto^{1,2,20}.

Tabla 1. Genes relacionados con desarrollo de la gónada bipotencial

WT1	En región 11p13, con 10 exones y codifica para una proteína con cuatro dominios de dedos de zinc. Es un gen supresor tumoral que se encuentra inactivado en algunos tumores de Wilms. Hay evidencias que también actúa como oncogen al potenciar la supervivencia y la proliferación celular (gen camaleónico).
PAX2	
GATA4	Se unen a secuencias de DNA WGTAR y ejercen funciones en varios procesos del desarrollo que incluyen hematopoyesis, diferenciación de células T, desarrollo vascular cardíaco, coronaria y morfogénesis de hígado, pulmón e intestino. Se requiere interacción con múltiples factores de la familia Fog (Friends of Gata), la expresión gonadal de Fog2 es por lo general paralela a la de Gata4.

Fuente: Omim.org [internet].⁽¹³⁾

Se ha señalado la importancia de la presencia y acción de RNA piwi y miRNA en el ambiente de la gónada en desarrollo, abriendo nuevas áreas de estudio⁽⁸⁾.

El tercer periodo en el proceso de diferenciación sexual es la determinación de la gónada bipotencial hacia testículo u ovario.

En este punto de la diferenciación sexual también interviene la acción hormonal. Existen genes que aumentan o disminuyen esta acción^{3,16}.

En el cromosoma Y se encuentra el gen determinante del sexo masculino, el gen SRY (sex determining región Y), que se encarga de iniciar el proceso de diferenciación sexual masculino. Dentro de las atribuciones al gen SRY, está la represión de la región promotora de la aromatasa P450 que da lugar a la inhibición de esta enzima impidiendo la conversión de testosterona a estradiol, facilitando de esta manera el

desarrollo fenotípico masculino. El dominio HMG (High Mobility Group) se considera como el elemento indispensable para la función del gen y se encuentra evolutivamente conservado^{1,9,14}.

Otros genes que participan en la diferenciación testicular se mencionan en la tabla 2, donde interactúan junto con el SRY.

Tabla 2. Genes relacionados con la formación testicular

GEN	FUNCIÓN	PRODUCTO	LOCUS	ALTERACIÓN
SRY	Gen determinante masculino con dominio HMG y encargado de iniciar el proceso de diferenciación sexual. Reprime la región promotora de la aromataasa P450 inhibiendo esta enzima e impide la conversión de testosterona a estradiol, facilitando el desarrollo fenotípico masculino.	Factor de transcripción	Yp11.3	Reversión sexual XY por pérdida de función, Reversión sexual XX por ganancia de función.
SOX9	Se presenta en gónadas indiferenciadas, sin embargo se ve incrementado después de la acción del SRY que activa su elemento central TESCO. Induce la diferenciación de las células de pre-Sertoli a Sertoli.	Factor de transcripción	17q24.3-q25.1	Displasia campomélica. Reversión sexual XX por ganancia de función.
TCF1	Asociados a la diferenciación de células de Sertoli. Coincide con la expresión de los anteriores	Factor de transcripción		Reversión sexual de masculino a femenino.

	genes.			
SF1/NR5A1	Regulador transcripcional de las citocromos P450 esteroide hidroxilasas. Regula genes clave en el desarrollo de la gónada y la suprarrenal, la reproducción y la esteroidogénesis.		9q33	Pacientes 46,XY con virilización, insuficiencia suprarrenal primaria y derivados mullerianos. Insuficiencia ovárica primaria y agenesia gonadal 46,XX.
DMRT1	Regulador crítico del desarrollo gonadal. Es represor y activador transcripcional del inductor de meiosis de STRA8.	Factor de transcripción	9p24.3	Reversión sexual XY.
DAX1 NROB1	Regulador negativo que interactúa con SF1 para inhibir la transactivación mediada por SF1 de numerosos genes involucrados en el desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales-gónadas, así como en la biosíntesis de hormonas esteroides.	Receptor nuclear N	Xp21.3-p21.2	Hipogonadismo.
DHH		Molécula de señalización	12q13.1	Disgenesia gonadal XY.
ARX		Factor de transcripción	Xp22.13	Lisencefalia ligada al X con genitales anormales.
ATRX	Codifica para una proteína remodeladora de la cromatina.	Helicasa	Xq13	Síndrome de talasemia alfa y retraso mental ligado al X.

Fuente: Omim.org ⁽¹³⁾.

Para la diferenciación de la gónada bipotencial hacia ovario se tenía el concepto clásico de al estar ausente el gen SRY este proceso se iniciaba de una forma pasiva. En la actualidad existen evidencias que demuestran que la diferenciación de esta gónada está promovida por genes determinantes femeninos que antagonizan el desarrollo testicular para favorecer específicamente la formación del ovario^{1,2}.

El gen RSPO 1 fue postulado como el determinante de ovario por degradar a genes que interactúan junto con el SRY y al no existir este gen cumple la función de controlar el proceso hacia ovario^{1,5,9,10,17,19}.

Existe otra teoría acerca del gen SRVX el cual induce a la diferenciación ovárica por un efecto de doble dosis. Esto quiere decir que la determinación femenina al ser XX este gen se halla en doble dosis. (Tabla 3)

Tabla 3. Genes relacionados con la formación ovárica

GEN	FUNCIÓN	PRO-DUC=TO	LOCUS	ALTERACIÓN
RSPO1	Actúa mediante la activación de las vías de señalización WNT y beta-catenina, que degradan a la SOX9, por lo que fue postulado como gen determinante de ovario. Su expresión esta incrementada durante la sexta a novena semanas de gestación, etapas críticas del desarrollo ovárico temprano en el humano.	6	1p34.3	Reversión sexual XX por pérdida de función. Predisposición a carcinoma de células escamosas de la piel.
SRVX	Induce la diferenciación de la gónada bipotencial a ovario. Actúa por un efecto umbral de doble dosis.		Xp21	
FOXL2	Coopera para asegurar la expresión correcta del gen FST, que codifica para una glucoproteína necesaria	Factor de transcripción	3q23	Síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso. Tumor de células de la granulosa en

	para la determinación sexual femenina y el desarrollo ovárico temprano. Una función central es el mantenimiento de las células de la granulosa (15). A través de la represión de genes específicos del testículo. Es activador directo de CYP19 que codifica a la aromatasa, responsable de la biotransformación de andrógenos a estrógenos.			adultos.
WNT4	Consta de tres vías de señalización. Actúa como factor de crecimiento de forma parácrina en procesos de desarrollo. Se subexpresa en la gónada masculina. Interviene en la supervivencia de las células germinales femeninas en proceso de formación y mantenimiento del ovario.	Molécula de señalización	1p36	Reversión sexual XY por ganancia de función. Síndrome de SERKAL.

Fuente: Omim.org. ⁽¹³⁾.

Estudios apoyan la función de la beta-catenina como un factor importante proovario y antitesitico^{1,2,3}. La beta-catenina es una proteína de unión adherente. Las uniones adherentes son críticas para el establecimiento y mantenimiento de las capas epiteliales, tales como las superficies de revestimiento de órganos. Media la adhesión entre las células, comunican señales entre células vecinas, y anclan el citoesqueleto de actina¹³.

Discusión El proceso de diferenciación sexual con el paso de los años apunta a ser uno de los procesos biológicos más estudiados por la trascendencia que representa. Desde la publicación del genoma humano se hallaron genes que participan en diferentes mecanismos bioló-

gicos controlando el desarrollo normal de los seres vivos. La diferenciación sexual desde el nacimiento se concatena, inevitablemente, con la asignación de sexo y con la identidad y conducta del ser humano. Así como está demostrada la existencia de genes que participan en el desarrollo del proceso de diferenciación sexual, biológicamente controlado, con el paso del tiempo y con el avance del conocimiento y tecnología podría descubrirse nuevos datos y nuevas funciones de los genes involucrados demostrando nuevamente el falso dogma de “un gen una proteína”. Es conocido que en condiciones de normalidad biológica que el sexo es siempre un carácter bimodal. Se es hombre o se es mujer. Es imprescindible conocer la diferenciación sexual normal para poder entender mejor los trastornos de diferenciación sexual (TDS) que puedan presentarse y la implicación de los genes que participan en este proceso.

REFERENCIAS

- 1) Victoria Del Castillo R., Rafael D. Uranga H., Gilardo Zafra de la Rosa. GENÉTICA CLÍNICA. Capítulos 9 y 10, pags 269 y 281. Editorial El Manual Moderno. México. 2012.
- 2) Makoto Ono and Vicent R. Harley. “Disorders of sex development: new genes, new concepts”. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013.
- 3) Ganka Nikolova and Eric Vilain. “Mechanisms of Disease: transcription factors in sex determination-relevance to human disorders of sex development”. *Nature Clinica Practice Endocrinology & Metabolism.* April 2006.
- 4) Dra. Elba Martinez Picabea de Giorgiutti. Disertación “Biología de la Diferenciación Sexual”. Anales de la Academia Nacional de ciencias Morales y Políticas. Septiembre, 2010.
- 5) Austin Larson. “Disorders of Sex Development: Clinically revelant genes involvet in gonadal differentiation”. *Discov. Med.* 14(78): 301-309. 2012.
- 6) Sema Erdogan, et al. “Etiological Classification and Clinical assessment of Children and Adolescents with Disorders of Sex Development”. Department of pediatric endocrinology, Ondokuz Mayis University, Samsun, Turkey. 2011.
- 7) Liu Xuemen M.D., Ph.D., Yue Jing M.D., Ph.D., et al. “Retinoic acid Improve germ cell differentiation from human embryonic stem cells”. *Iran J. Reprod Med vol. 11.* November 2013.
- 8) Itzel Sifuentes-Romero, Horacio Merchant-Larios, Sarah L. Milton, et al. “RNAi-Medated Gene Silencing in a Gonad Organ Culture to Study Sex Determination Mechanisms in Sea Turtle”. *Open Access GENES.* 7 june, 2013.
- 9) Rey, R. A., Grinspon. R. P. normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25, 221-238. 2011.
- 10) Dr. Raúl Calzada León, et al. “Diferenciación sexual normal”, *Acta Pediatrica de México*, volumen 21, num 2, marzo – abril, 2000.
- 11) Catalina C. Bianchi de Di Risio, Pablo Argibay. Características de las células primordiales murinas y su relación con la hematopoyesis. Instituto de ciencias básicas y Medicina Experimental (ICBME), Hospital Italiano, Buenos Aires. 2001.
- 12) Enrique Montiel-Eulefi, Juan F. Montiel. Origen y migración de células troncales. *Int J. Morphol.* 30(4): 1332-1337. 2012
- 13) Omim.org [internet].
- 14) Sekido R, Lovell-Badge R. Genetic Control of Testis Development. *Sex Dev [Internet.]*2013 [Citado 20 de feb 2014];7:21–32. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/342221>.
- 15) Adrien G, Bessie`re L, Vanet A, Todeschini AL, Veitia R. FOXL2: a central transcription factor of the ovary. *JME* 2014 52: P17–33.
- 16) Olaf Hiort. The differential role of androgens in early human sex development. *BMC Medicine* 2013, 11:152- 159.
- 17) Lavery R, Chassot A-A, Pauper E, Gregoire EP, Klopfenstein M, et al. (2012) Testicular Differentiation Occurs in Absence of R-spondin1 and Sox9 in Mouse Sex Reversals. *PLoS Genet* 8(12): e1003170. doi:10.1371/journal.pgen.1003170
- 18) Schlessinger D, Garcia-Ortiz JE, Forabosco A, Uda M, Crisponi L, Pelosi E. Determination and Stability of Gonadal Sex. *J Androl.* 2010; 31(1): 16–25.
- 19) Tanaka SS, Nishinakamura R. Regulation of male sex determination: genital ridge formation and Sry activation in mice. *Cell Mol Life Sci.* 2014
- 20) Biason-Lauber A. Control of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24 (2):163-186.