

Causas genéticas relacionadas con anomalías en la diferenciación sexual en animales mamíferos

Genetic causes related to anomalies in sex differentiation in mammals

MSc. José Luis Corona Lisboa

Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda". Venezuela.

RESUMEN

La determinación del sexo genético tiene lugar en el momento de la fecundación, mientras que la diferenciación de los sexos gonadal y genital ocurre durante períodos críticos de la vida embrionaria. Los factores que alteran los mecanismos de la diferenciación sexual son múltiples y su estudio anatomopatológico, genético y molecular, ha fascinado a muchos investigadores interesados en esta área. El propósito del presente artículo, es describir las anomalías genéticas relacionadas con el desarrollo involucrado en la morfofisiología sexual en animales mamíferos, al partir desde un enfoque deductivo basado en investigaciones reportadas sobre el tema. Según lo expuesto, se concluyó que las anomalías del sexo cromosómico, gonadal y genital, obedece a una serie de alteraciones genéticas, que involucran un conjunto de cascadas enzimáticas que afectan el normal desenvolvimiento del desarrollo morfofisiológico sexual del animal.

Palabras clave: anomalía, hermafroditismo, intersexo, gónadas, genitales.

ABSTRACT

Determination of genetic sex takes place at the time of fecundation whereas differentiation of gonadal and genital sexes occurs during critical periods of embryonic life. The factors that modify the mechanisms of sex differentiation are varied and their anatomical and pathological, genetic and molecular study have attracted many researchers interested in this topic. The objective of the present

article was to describe the genetic anomalies related to the development in sexual morphophysiology of mammals, starting from a deductive approach on the basis of reported research works on this topic. According to the information, it was concluded that anomalies of the chromosomal, gonadal and genital sex respond to a series of genetic alterations that involve a set of enzymatic cascades affecting the normal course of the sexual morphophysiological development of the animal.

Keywords: anomaly, hermaphroditism, intersex, gonads, genitalia.

INTRODUCCIÓN

Estudios realizados en las últimas tres décadas en diferentes especies domésticas y en el hombre, han demostrado la correlación de ciertas aberraciones cromosómicas con procesos patológicos del desarrollo sexual embrionario, son los más interesantes e intrigantes para los científicos, los individuos "hermafroditas o intersexos".¹

Desde el punto de vista patológico, los animales hermafroditas o intersexuados, incluyen aquellas malformaciones, de carácter congénito del aparato gonadal y genital, de modo que el género del mismo es ambiguo y que afectan el aspecto fenotípico del animal. Se ha presentado la intersexualidad con bastante frecuencia en cerdos, perros, cabras, ovejas, caballos, gatos, entre otros. Son en su mayoría, animales estériles e indeseables para la producción y reproducción.²

El objetivo del presente artículo, es describir las anomalías genéticas relacionadas con el desarrollo sexual en animales mamíferos, basado en un análisis documental crítico y exhaustivo de trabajos científicos publicados respecto a la temática.

Hermafrodita o intersexuado?

El término hermafroditismo, hace referencia a aquellos individuos que presentan unos genitales ambiguos, es decir, poco desarrollados y sin evidencia clara genética e histológica sobre el origen de los mismos, por lo tanto, son sujetos con diferencias anatómicas desde el inicio del desarrollo embrionario, se hace difícil el diagnóstico del sexo por poseer diversos grados de variación en la diferenciación de los órganos reproductivos, o por ser de un sexo genético distinto al sexo fenotípico.³

Por tal motivo, la diferenciación sexual (macho y hembra o masculino y femenino) comparte tres niveles biológicos muy marcados: el sexo genético, gonadal y genital. El sexo genético, hace referencia a los gonosomas (XX, XY) también llamados "cromosomas sexuales", el gonadal; se relaciona con los órganos productores de células germinales o gametos femenino y masculino (ovarios y testículos), mientras que el genital, con los órganos sexuales internos y externos (vulva y pene con sus respectivos anexos). Cuando existe alguna discordancia entre los niveles antes mencionados, el animal presenta un estado intersexuado.³

Morfofisiología sexual cromosómica y gonadal

El desarrollo sexual de un mamífero normal ocurre en tres pasos, donde cada paso depende de la correcta culminación del paso anterior: determinación del sexo cromosómico, desarrollo del sexo gonadal y fenotípico.

La determinación del sexo cromosómico ocurre durante la fertilización de los gametos, para la formación del cigoto. Tanto el cigoto con cromosomas XX y XY se desarrollan de forma similar, es decir, son indiferenciados desde el punto de vista sexual, hasta el inicio de la determinación del sexo gonadal. El sexo gonadal, es el proceso donde se estimula a la gónada indiferenciada a que se convierta en testículo u ovario, con ayuda de las hormonas sexuales. Asimismo, se sabe que la gónada indiferenciada está programada para convertirse en ovario. Sin embargo, este proceso puede desviarse en el camino gracias a controles genético-moleculares, debido a la exposición temprana a señales de inducción testicular.⁴

Existen tres genes primordiales que están implicados en la determinación testicular en mamíferos: el gen Sry (región determinante del sexo en el cromosoma Y), gen Sox9 y el gen supresor del tumor Wilms (WT-1). El primero, codifica el factor determinante-testicular (antes llamado TDF) y es el único gen ligado al cromosoma Y que es necesario y suficiente para iniciar el desarrollo del testículo.⁵

El Sox9, es un gen autosómico recesivo (necesita dos alelos para expresarse) implicado en la determinación testicular en varios animales vertebrados. No obstante, existe otro gen "Dax-1" ligado al heterocromosoma X. Cuando hay una duplicación de la región del gen en dicho cromosoma, el testículo no se desarrolla en individuos con cariotipo XY, a pesar de la presencia de un gen SRY normal, por lo tanto, este gen actúa como supresor del desarrollo testicular. A pesar de ello, el mecanismo genético por el cual Dax-1 interfiere en la determinación testicular, está bajo investigación en la actualidad.⁶

El gen WT-1 consiste en 10 exones que contienen la secuencia de codificación de una proteína con actividad reguladora de la transcripción y supresora de la proliferación tumoral e interviene en la organogénesis del riñón y del testículo. Mutaciones en este gen, se asocian con cuadros patológicos graves en el riñón (esclerosis glomerular), junto con gónadas disgenéticas (que en el varón XY dará genitales ambiguos o inversión de sexo) y riesgo de gonadoblastoma, también llamado "Síndrome de Frasier".⁴

De acuerdo al mismo orden de ideas, el desarrollo del sexo fenotípico es el paso final en el desarrollo sexual prenatal del animal y de nuevo, la vía femenina es el camino "por defecto" en el que el fenotipo indiferenciado se convertirá en hembra en ausencia de señales masculinas.

Por tal motivo, la diferenciación de conductos internos, órganos sexuales accesorios y genitales externos, ocurre en respuesta a la presencia o ausencia de dos hormonas testiculares importantes, la testosterona y la Sustancia Inhibidora Mülleriana (MIS) u hormona Anti-Mülleriana (AMh).¹

Los conductos Müllerianos se atrofian en respuesta a la acción de MIS por las células de Sertoli. A su vez, la testosterona es la responsable de la masculinización de los conductos de Wolff. Igual, con la actividad de la 5-alfa-reductasa en los genitales externos, la testosterona se transforma en dihidrotestosterona (DHT) y masculiniza las estructuras reproductivas del animal. La testosterona y DHT ejercen efectos sinérgicos directos a través, del receptor de andrógeno, y MIS a través del receptor del MIS (MIS-R).⁶

Clasificación de las anomalías relacionadas con la diferenciación gonadal y genital

Al acatar del origen genético y las manifestaciones fenotípicas expresadas, los animales mamíferos con anomalías relacionadas con la diferenciación gonadal y genital, se pueden clasificar en: hermafroditas verdaderos, hembra pseudohermafroditas, macho pseudohermafrodita y las quimeras. Por ello, podemos encontrar animales con tejido gonadal y órganos genitales masculinos y femenino juntos, los que poseen gónadas y órganos genitales distintos al sexo genético (anomalías de la diferenciación gonadal y genital) y los que tienen poblaciones celulares XX/XY en distintos tejidos, llamadas "quimeras y/o quimerismo".⁷

Los animales con hermafroditismo verdadero, pueden ser XX o XY y poseen tejido gonadal de ambos sexos y pueden ser de tres tipos:

- Bilateral: cuando presenta ovotestis (tejido ovárico y testicular juntos) en ambos lados.
- Unilateral: cuando tiene un ovotestis de un lado y tejido ovárico o testicular del otro lado.
- Lateral: cuando presenta tejido ovárico de un lado y testicular del otro lado.⁸ Esta entidad sexual, ha sido reportada en perros y bovinos.^{7,9,10}

En la hembra pseudohermafrodita producto de anomalías en la diferenciación genital, el animal presenta un cariotipo XX, con presencia de testículos (en algunos casos) y características fenotípicas externas bien diferenciadas, con vulva pequeña o grande y clítoris amplio y sobresaliente (virilización), que en ocasiones se abre al canal uretral, con o ausencia de micro-pene.¹¹ Esta entidad sexual, se ha reportado en diferentes especies como: bovinos, felinos, caprinos, aves, caninos, incluyendo la porcina, en la cual se ha detectado hasta un 20 % en algunas camadas, o puede llegar a tener una prevalencia entre 0,2 y 0,6 %.¹²⁻¹⁴

En cambio, el macho pseudohermafrodita con cariotipo XY, las gónadas se diferencian en testículos, pero la diferenciación genital interna y externa masculina está ausente o incompleta, con presencia de genitales ambiguos femeninos.¹ Casos de pseudohermafroditismo masculino, han sido reportados en perros, ovinos, caprinos y cerdos.¹⁴⁻¹⁶

Por último, las quimeras son un conjunto celulares con cariotipo XX/XY-XY/XX en una o varias células. Los animales que presentan esta aberración cromosómica, pueden presentar tejido ovárico, testicular u ovotestis combinados, originan la presencia de órganos genitales externos ambiguos de ambos sexos.¹⁷

El primer caso de quimerismo, fue reportado en quimeras artificiales de ratón, en etapa fetal, por McLaren et al y colaboradores,¹⁸ quien mencionó la ausencia de meiosis XX en este tipo de ratones. Por su parte, Rejduchet et al y colaboradores,¹⁹ reportaron quimerismo XY/XX en células sexuales inmaduras (espermatogonias) mediante fluorescencia en hibridación *in situ* en toros de parto gemelar heterosexual de raza Polaca negra y blanca, producto del intercambio de células germinales durante la etapa embrionaria. También, han sido reportados en gallinas y cerdos.^{13,14}

CONSIDERACIONES FINALES

La mayoría de los autores concuerda en definir a los hermafroditas y/o inter sexos, como aquellos animales que poseen características genéticas, gonadales y genitales de ambos sexos, sin importar si estos son funcionales o no.

Por ello, las anomalías de la diferenciación sexual, constituyen un amplio abanico de patologías causadas por alguna anomalía genética en alguna de las etapas críticas del desarrollo embrionario, imprescindibles para el desarrollo normal del sexo genético, gonadal y del sexo genital interno y/o externo. Una comprensión del desarrollo genético normal, es importante para formular un diagnóstico veraz, sobre todo a través del análisis citogenético y análisis molecular al usar como marcadores genéticos los cromosomas sexuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Audí L, Gracia R, Castaño L, Carrascosa A, Barreiro J, Bermúdez de la Vega J, et al. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protocdiagn ter pediatr*. 2011;(1):1-12.
2. Rey R, Copelli S. Diferenciación sexual embrio-fetal. En: Pombo M (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill- Interamericana. 2009:125-37.
3. Meyers-Wallen V. Recent Advances in Small Animal Reproduction. P. W. Concannon, G. England and J. Verstegen (Eds.). New York, USA: Editorial IVIS. 2001. p. 1-8.
4. Kuiper H, Distl O. Intersexuality in dogs: causes and genetics. *DtschTierarztlWochenschr*. 2004;111(6):251-8.
5. Nowacka J, Nizanski W, Klimowicz M, Dzimira S, Switonski M. Lack of the SOX9 gene polymorphism in sex reversal dogs (78,XX; SRY negative). *J Hered*. 2005;96(7):797-802.
6. Audi L, Fernández M, Pérez G, Castaño L. Disgenesias gonadales y pseudohermafroditismo masculino. *AnPediatr*. 2006;64(Supl 2):23-37.
7. Martín L, Quero A, Ferré D, Albarracín L, Hynes V, Larripa B, et al. Un caso de hermafroditismo verdadero 78, XX en una perra Weimaraner. *ArchMedVet*. 2011;(43):299-302.
8. Corona J, León I. Primer caso de hermafroditismo verdadero en una perra mestiza en Isla de Toas, Venezuela. *Estudio Preliminar*. *REDVET*. 2014;15(2):1-6.
9. Kim K, Kim A. Hermaphrodite dog with bilateral ovotestes and pyometra. *J VetSci*. 2006;(7):87-8.
10. Ayala M, Villagómez D, Galindo J, Sánchez D, Ávila D, Taylor J, et al. Estudio anatomopatológico, citogenético y molecular del síndrome freemartin en el bovino doméstico (*Bostaurus*). *REDVET*. 2013;(9):1-15.

11. Corona J. Primer reporte de Pseudohermafroditismo masculino en *Sus scrofa domestica* en el Estado Zulia, Venezuela. Estudio Preliminar. REDVET. 2013 [citado: 23 de marzo de 2015]; 14(2). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010113.html>
12. Henao F, Gómez G, Uriel J, Castaño G. Evaluación citogenética e histopatológica de un cerdo intersexo. Porcicultura Colombiana. 1997; (52):45-53.
13. Matiello R, Boviez J, Sánchez A, Lacolla D. Intersexualidad en líneas comerciales de gallinas ponedoras. Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias. 2000; (1):66-73.
14. Reinartz M, Márquez M, Ramírez L, López J. Relación entre Quimerismo XX/XY y el fenotipo Pseudohermafrodita Masculino. Medellín: Rev Fac Nal Agr. 2001;54(1-2): 1159-67.
15. Sánchez R, Raiteri L. Pseudohermafroditismo canino: Descripción de un caso. Perú: Rev Inv Vet. 2013; 24(4):551-55.
16. Muñoz M, Medina R. Citogenética aplicada de ovinos y caprinos. Revista Científica FCV-LUZ. 1993; 3(3):283-8.
17. Corredor E, Páez E. Freemartinismo o quimerismo XX/XY en bovinos: Revisión. Revista de Investigación Agraria y Ambiental. 2009; (1):7-12.
18. McLaren A, Chandley A, Kofman-Alfaro S. A study of meiotic germ cells in the gonads of foetal mouse chimaeras. J Embryol Exp Morphol. 1972; (27):515-24.
19. Rejduch B, Slota E, Gustavsson I. 60 XY/60 XX chimerism in the germ cell line of mature bulls born in heterosexual twinning. Theriogenology. 2000; (54):621-7.

Recibido: 5 de agosto de 2015.

Aprobado: 16 de septiembre de 2015.

José Luis Corona Lisboa. Profesor de Bioquímica. Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda". Venezuela.
Correo electrónico: joseluiscoronalisboa@gmail.com