

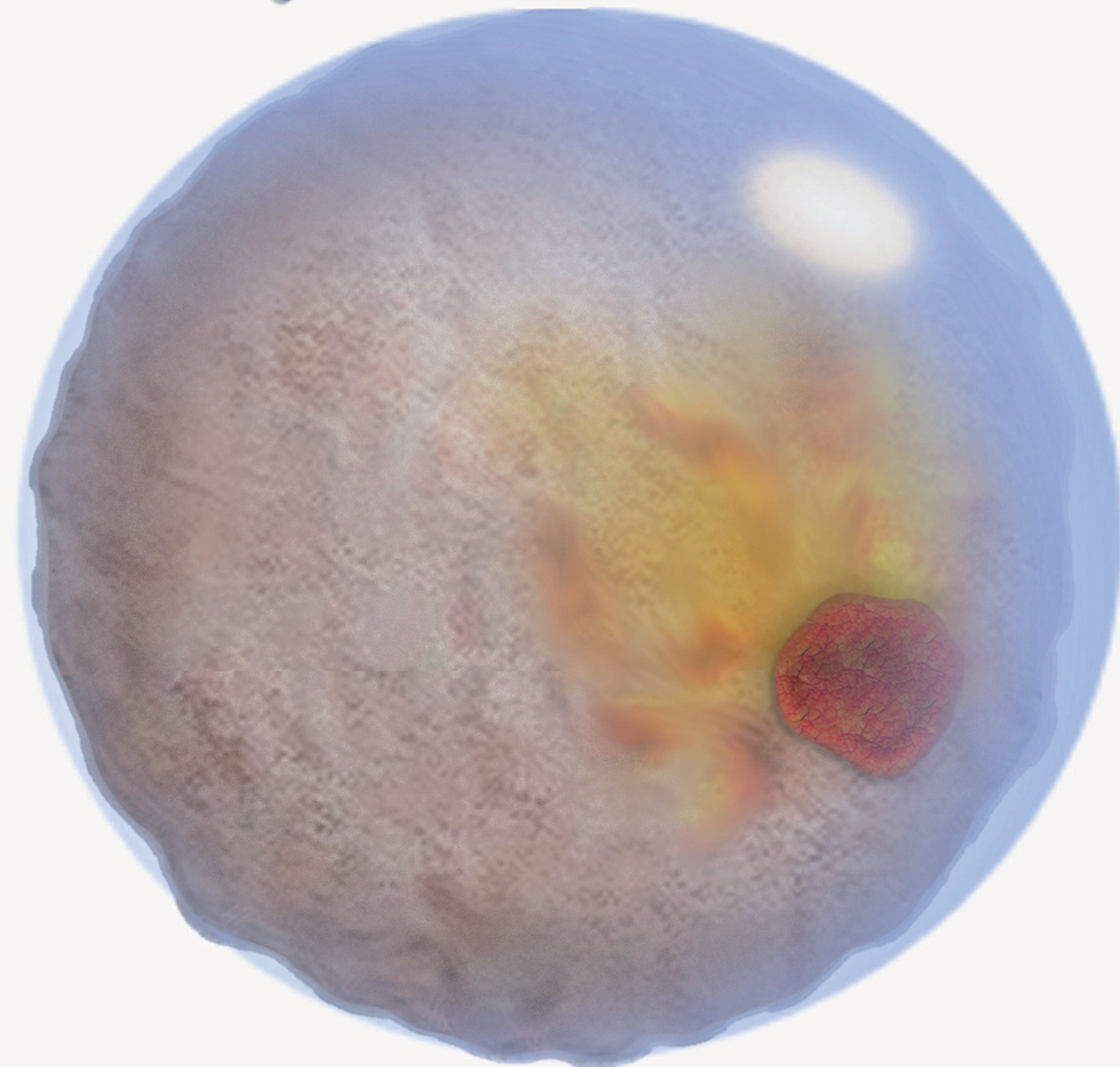
TERTULIAS GONADALES

IRMA VILLALPANDO FIERRO

La diferenciación sexual en los mamíferos es una cascada de eventos moleculares y fisiológicos iniciados por el *SRY/Sry* (gen primario de la determinación y diferenciación testicular en el humano y el ratón, respectivamente, el cual se encuentra presente desde los 10.5 días de gestación (d.g.) en el ratón. En esta fase, la cresta genital o primordio de la gónada está formada por una capa de células epiteliales y células germinales primordiales; en ella se expresan los genes que son fundamentales para el desarrollo del testículo. Además, del *Sry* existen otros genes que se observan en etapas previas a la diferenciación sexual. Entre éstos está el llamado factor esteroideogénico uno (*Fs1*) y la proteína del tumor de Wilms1 (*Tw1*), aunque no se sabe qué hacen estos dos genes a los 10.5 d.g. en la región donde se desarrollará el ovario o el testículo.

Más tarde, en la etapa de gónada indiferenciada, se detecta el *Sox9*. Este es un factor que regula la síntesis de moléculas o RNA mensajeros de la gónada; y continúa la expresión o síntesis del *Sry*. Este gen potencia la formación de otras moléculas como la hormona anti-miulleriana (*HAM*) que inhibe el desarrollo de genitales femeninos en los machos. Asimismo, induce la producción de la testosterona que es necesaria para el desarrollo de los genitales internos masculinos y la 5α dihidrotestosterona,

hormona sexual que viriliza los genitales externos.¹ (figura 1). Todos los eventos moleculares inducidos por la presencia de los genes mencionados ocurren antes de la síntesis del RNA mensajero del factor de crecimiento similar a insulina (*IGF-I*), para que este sea transformado en proteína. Este gen está presente desde los 12 d.g; edad a la que ocurre la diferenciación sexual en el ratón. Sabemos que las mujeres desarrollan ovarios y los hombres testículos, pero muy pocas personas saben cómo ocurre este proceso. Aquí describimos los aspectos generales del desarrollo testicular en el ratón, y se menciona algunas funciones de la familia de proteínas relacionadas con la insulina, la insulina misma y los factores de crecimiento similares a insulina tipo I y II (*IGF-I*) e (*IGF-II*) respectivamente, definidos con base en sus siglas en Inglés (Insulin like-growth factor I y II).



El primer evento de la diferenciación sexual es el establecimiento del sexo cromosómico, esto depende de qué tipo de espermatozoide fecundó el ovocito o gameto femenino, pues el ovario produce normalmente sólo gametos X; en cambio, los testículos producen dos tipos de espermatozoides X o Y; de tal forma que, durante la fertilización, la fórmula cromosómica XX origina hembras y la XY machos. La segunda etapa de la diferenciación sexual está representada por el sexo gonadal, en la cual se forman los ovarios o testículos y, en la tercera etapa, se establece el sexo fenotípico, es decir, se desarrollan las características internas y externas masculinas gracias a la testosterona y a la hormona 5α dihidrotestosterona, producidas en el testículo.¹

RESUMEN DEL DESARROLLO TESTICULAR

El establecimiento y diferenciación del testículo ocurre muy temprano durante la gestación en los mamíferos. En el humano, este proceso se lleva a cabo alrededor de los tres primeros meses de la vida intrauterina, y en el ratón, tiene lugar a los 12 d.g. (figura 2). Toda esta historia se inicia con la formación de la cresta genital o primordio gonadal,¹ la cual está formada por diferentes tipos celulares (figura 2 A y B), y está orientada hacia la cavidad abdominal. La división de las células del primordio gonadal da origen a la gónada indiferenciada; es decir, al presunto territorio donde se desarrollará el ovario o testículo en los individuos, y está presente en hembras y machos de ratón, entre los 11 y 11.5 d.g. (figura 2 C).

La diferenciación testicular ocurre a los 12 d.g. en el ratón, por invasión de células indiferenciadas de la región, en la que se desarrollará el riñón embrionario o mesonefros. Si el individuo posee un cromosoma "Y", se manifestará el SRY/Sry y potenciará la diferenciación de testículos; de tal forma que, en ausencia del SRY, los hombres también desarrollarían ovarios. Sin embargo, la sola presencia de este gen no es suficiente. Ahora sabemos que se requiere de otros genes y sus proteínas para inducir la diferenciación testicular completa a través de una estrecha comunicación cruzada entre los genes, incluidos los factores de crecimiento similares a insulina (IGF-I, IGF-II), así como la insulina y sus receptores.

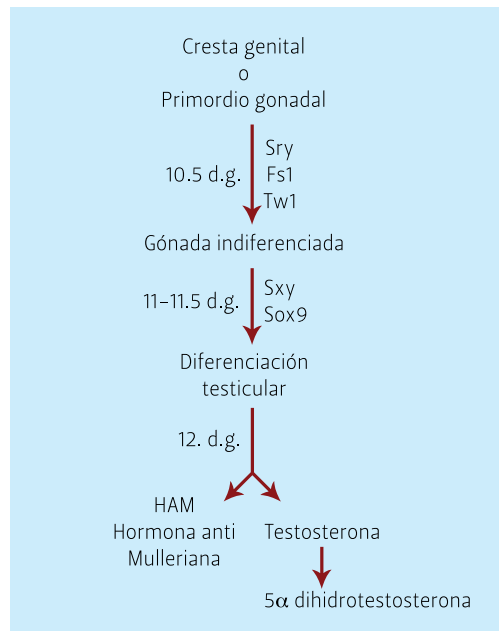
¿QUÉ SON Y DÓNDE SE ENCUENTRAN LOS FACTORES DE CRECIMIENTO IGF-I E IGF-II?

El IGF-I e IGF-II son moléculas muy pequeñas, de 67 a 70 aminoácidos (moléculas con las que se forman las proteínas), y son estructuralmente parecidas a la insulina. El IGF-I se detecta en la etapa adulta, en muchos tejidos, como útero, sistema nervioso, células del ovario, células de Leydig del testículo,

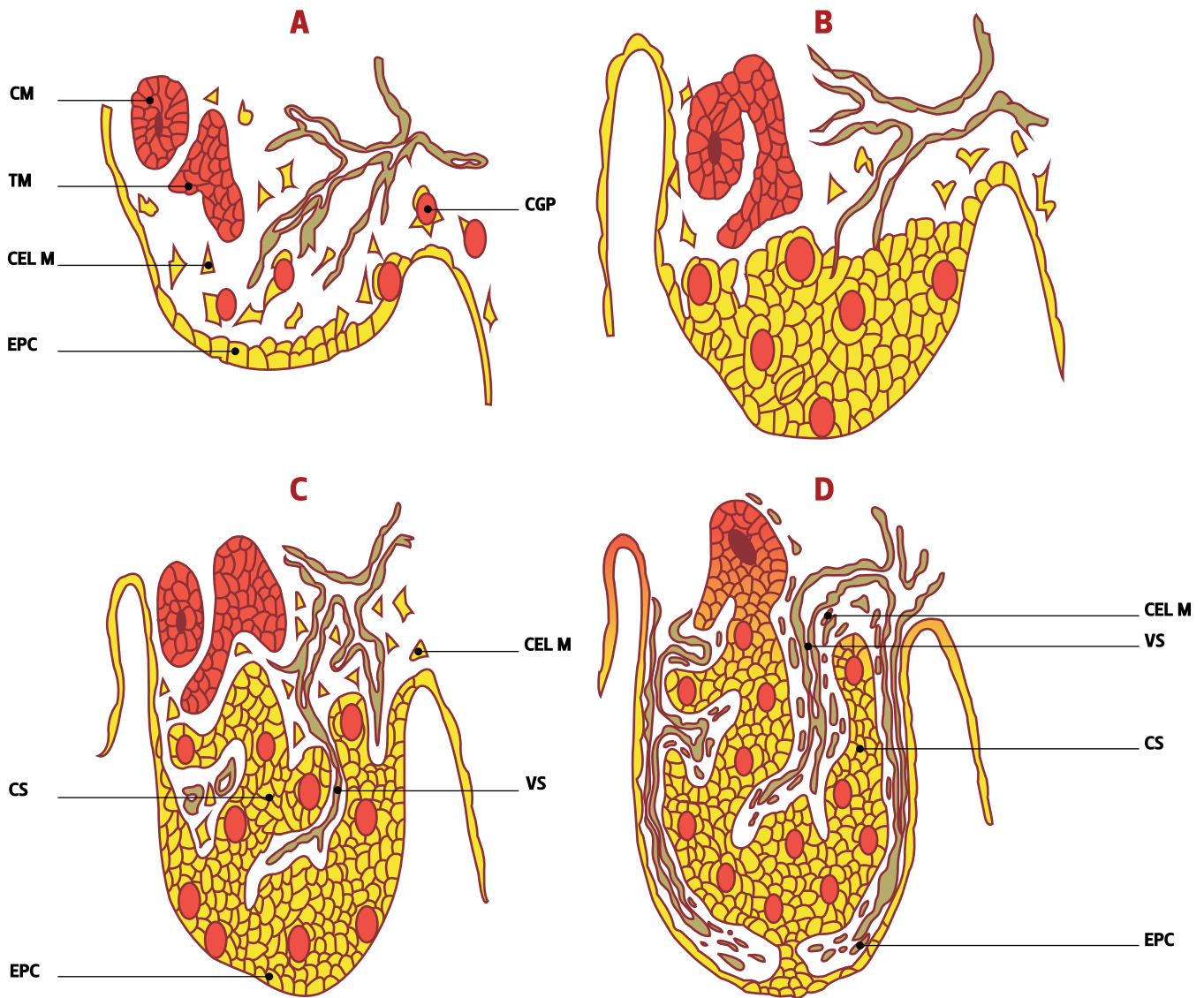


hígado y riñón. El IGF-I y el IGF-II, embrionariamente, se localizan en los testículos desde los 16 d.g., en el ratón. EL IGF-II se ubica en el testículo y el sistema nervioso, en el adulto, además de otros tipos celulares mencionados más adelante en el texto.

Nef y colaboradores¹ estudiaron ratones a los cuales se les impidió, con técnicas de Biología molecular, que la molécula receptora que enlaza moléculas específicas de las proteínas de la familia de receptores a la insulina en el testículo embrionario, se produjeran. Los ratones carentes o mutantes de genes de la familia de receptores a la insulina son de vital importancia para la diferenciación testicular, como se menciona adelante, pues su ausencia afecta la diferenciación sexual.



» **FIGURA 1.** Se muestran las etapas de diferenciación sexual en el ratón, así como los genes más estudiados en estas fases. Sry, factor determinante de la diferenciación testicular en el ratón. Fst, factor esteroideogénico con función desconocida en esta etapa gonadal en esta especie. Tw1, gen del tumor de Wilms cuya función en esta etapa es también desconocida. HAM. Hormona inhibidora del desarrollo de genitales femeninos en los machos. La testosterona produce la masculinización de los genitales internos y la 5α dihidrotestosterona es necesaria para la virilización de los genitales externos.



El factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-I) e IGF-II induce la división celular en el testículo embrionario del ratón, y los mutantes de sus respectivos receptores causan la muerte de los ratones

» FIGURA 2. Se muestra el esquema de un corte que ilustra la evolución del testículo en el ratón. En la cresta genital se observan los cordones mesonéfricos (CM) del riñón embrionario. Los túbulos mesonéfricos (TM) que constituyen también este órgano. Las células mesenquimáticas (CEL M) a partir de las cuales se forman las células productoras de hormonas sexuales, como las células de Leydig. El epitelio celómico (EPC) está constituido por las células epiteliales orientadas hacia la cavidad abdominal, y dan origen a las células de Sertoli o de soporte del testículo. Se muestran también las células germinales (CGP) a partir de las cuales se diferenciarán los espermatozoides en la vida adulta (figura 2 A). Se observan los mismos elementos en el blastema gonadal que es la fase siguiente en el desarrollo de la cresta genital. (figura 2 B). En la gónada indiferenciada se muestran también los cordones sexuales (CS) que contienen las células de Sertoli y las CGPs (figura 2 C). Durante la diferenciación del testículo son visibles los vasos sanguíneos en el testículo (VS) y las (CEL M) definidas arriba. Asimismo, se observan los cordones sexuales unidos por una pequeña región al epitelio celómico. Durante la diferenciación del testículo los cordones se ubican en la zona central de la gónada y se separan completamente del epitelio celómico. (figura 2 D). Publicado con permiso del Dr. Horacio Merchant-Larios.

En el ratón,^{1,2} la mutación o ausencia de un alelo –es decir de uno de los genes, ya sea el de origen materno o paterno, que contiene la información para las moléculas receptoras o captadoras de la familia de la insulina– produce una reversión parcial del testículo como se menciona abajo. Entre las moléculas mutadas de la familia de la insulina, están la del receptor a insulina (Ir), la del gen para el receptor parecido al de la insulina, (Irr), así como para el receptor del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (Igf-1r). Estos ratones, en la ausencia de los genes mencionados, muestran características morfológicas ambiguas de hembra y macho en el testículo, en la etapa embrionaria, es decir sufren una reversión sexual parcial. Sin embargo, en los ratones a los que les impidieron la expresión o manifestación de los dos genes o alelos, el de origen materno y el paterno de las moléculas receptoras de insulina (Ir), del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (Igf-1r) y la molécula relacionada al receptor a insulina (Irr), el testículo sufrió una reversión sexual morfológica completa hacia ovario, y se expresaron o sintetizaron los genes característicos de este órgano, motivo por el cual se desarrollaron genitales femeninos en la fase embrionaria.² Esto indica la importancia de la participación de la insulina en la diferenciación testicular.

LA INSULINA Y EL IGF-I Y II INDUCEN LA SECRECIÓN DE HORMONAS SEXUALES

La insulina, y los factores de crecimiento similares a insulina, conocidos como IGF-I e IGF-II, definidos anteriormente en la fase embrionaria, promueven la división celular y la producción de hormonas sexuales, como la testosterona en las células de Leydig en los testículos del ratón.^{3,4} El IGF-I induce el crecimiento de la gónada a través de una molécula aceptora, denominada receptor que, al ser estimulado, activa proteínas asociadas a la mitosis o división celular, las que, a su vez, inducen a otros genes para

La triple mutación o ausencia de la familia de receptores a insulina causan reversión sexual hacia la hembra, en el desarrollo embrionario

ejercer su función, estimulando la mitosis y la diferenciación celular en las células y tejidos.^{4,5} La insulina en el testículo también participa en la diferenciación celular y se desconoce si actúa de forma autocrina; esto es, que la insulina se produzca en la célula y actúe en la misma, y/o paracrina, es decir que esta hormona actúe en otra célula.

Por otra parte, el IGF-II también ejerce su acción a través de una molécula que enlaza a este factor y estimula el transporte de proteínas específicas y la degradación de otras; su función en la producción de testosterona en el adulto no es clara hasta el presente. El IGF-II se observa en la placenta, células óseas y sistema nervioso, entre otros tejidos y, embrionariamente, se ubica en el testículo, y está involucrado en la división celular³ y en el crecimiento testicular. La mutación o carencia del IGF-II disminuye 60% del crecimiento en los ratones. Éstos son enanos y la mayoría mueren a los pocos días del nacimiento; aunque algunos sobreviven hasta la fase adulta; pero los genitales internos y externos de estos ratones son normales.

Los factores de crecimiento similares a insulina tipo I y II (IGF-I e IGF-II) e insulina promueven la secreción de hormonas sexuales masculinas en las células de Leydig, en el testículo embrionario del ratón





Aunque ya se conoce alguna información sobre la familia relacionada con las proteínas de la insulina embrionaria, falta investigar en esta área para conocer más sobre el papel de la insulina en la diferenciación sexual

LA AUSENCIA DEL IGF-I Y II CAUSA PROBLEMAS DE FERTILIDAD Y CRECIMIENTO EN LOS ADULTOS

El testículo embrionario del ratón crece por acción de los factores IGF-I e IGF-II anteriormente definidos. La ausencia de la proteína del IGF-I en la fase embrionaria produce un desarrollo anormal en los testículos.

En la vida adulta el ratón posee testículos pequeños y desarrolla problemas de fertilidad; produce pocos espermatozoides y posee niveles bajos de testosterona; la hormona sexual masculina, necesaria para la masculinización de los genitales, la conducta sexual y la reproducción. El IGF-II, participa en la diferenciación celular en la etapa embrionaria y, en los animales adultos, aumenta la respuesta biológica a la hormona de crecimiento GH (del inglés *growth hormone*) para regular el aumento de tamaño en los individuos.

A pesar, de la información que se conoce de la familia relacionada con las proteínas de la insulina embrionaria, falta realizar investigación en esta área para conocer más sobre el papel de la insulina en la diferenciación sexual. ●

María Irma Villalpando Fierro es investigadora titular de tiempo completo, en el Departamento de Biología Celular y Fisiología, del Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM, e investigadora nacional, nivel I.