

Diferenciación sexual normal

DR. RAÚL CALZADA LEÓN,* DRA. MARÍA DE LA LUZ RUIZ REYES,* DRA. MARITZA GARCÍA FLORES,*
DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE,* DRA. VICTORIA DEL CASTILLO**

RESUMEN

La diferenciación sexual normal depende de la interacción de las proteínas producidas por diversos genes, contenidos tanto en autosomas como en los cromosomas sexuales. Una vez establecido el complemento cromosómico XX o XY, la diferenciación del tejido gonadal a partir del mesodermo, requiere la participación de los genes LIM y WT-1 para posteriormente producirse el desarrollo de la gónada bipotencial hacia testículo (mediante la acción de los genes SOX-9 y SRY) o hacia ovario (regulada por el gen DAX-1). La diferenciación de los genitales internos es dependiente de la acción de la hormona antimülleriana y de testosterona para producir un fenotipo masculino, en tanto que la diferenciación pasiva lleva a la constitución de un fenotipo femenino.

Palabras clave: Gónada, genitales, determinación sexual, genes, complemento cromosómico.

ABSTRACT

Normal sexual differentiation is regulated by several protein interaction, which are synthesized by different autosomal and sexual genes. Once XX or XY chromosomal complement is established, LIM and WT-1 genes produce gonadal tissue differentiation from mesodermal tissue, and from this point, SOX-9 and SRY genes are involved in testicular development and DAX-1 gene in ovarian differentiation. Internal and external genitalia requires antimüllerian hormone and testosterone actions to produce a male phenotype, meanwhile, female phenotype is acquired in a passive way.

Key words: Gonad, genitalia, sexual determination, genes, chromosomal complement.

La diferencia entre géneros, no es sólo indispensable con fines de reproducción, sino que además es probablemente la característica fenotípica más apreciada y fácil de identificar entre los humanos.

De hecho, para el establecimiento de cualquier tipo de relación interpersonal, es la primera condición en ser identificada y en base a ésta se modifican los patrones conductuales sobre los que se desarrollará el comportamiento individual.

En la vida adulta, la identificación del sexo psicosocial de un individuo depende primariamente del reconocimiento de las características sexuales secundarias que expresa y se espera que el comportamiento biológico sea acorde con ellas.

Sin embargo, desde el punto de vista reproductivo, legal, educativo y moral, son las características sexuales primarias, representadas por la apariencia de los genitales externos, el determinante de la asignación del

género en el momento del nacimiento, asumiéndose entonces que el sexo cromosómico y el funcionamiento gonadal son armónicas con respecto a ellas.

Cuando los genitales externos de un neonato presentan modificaciones cualitativas o cuantitativas, se produce un desbalance en las esferas afectiva y social del niño y sus padres. Se generan entonces dos urgencias médicas, ya que por un lado se debe establecer un abordaje diagnóstico que permita la identificación de la causa y con ello poder definir el sexo de asignación definitivo y por otro se inicia un abordaje terapéutico que conlleva aspectos funcionales psicológicos y reproductivos para el paciente y psicológicos para su familia.

La definición etiológica del trastorno, debe fundamentarse en una comprensión adecuada de los mecanismos involucrados en el proceso de diferenciación sexual y dado que en años recientes se han producido avances importantes en este campo, consideramos conveniente hacer una revisión extensa que permita la actualización de los conocimientos de la comunidad médica.

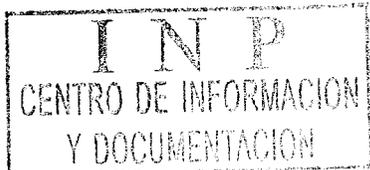
El desarrollo de un fenotipo sexual determinado, está condicionado por cuatro estadios consecutivos:

* Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría

** Departamento de Genética

Correspondencia: Dr. Raúl Calzada León. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: junio de 1999. Aceptado: diciembre de 1999.



1. Determinación cromosómica: Se establece a partir del momento de la fecundación y condiciona no sólo el complemento cromosómico XX o XY, sino también los genes contenidos en los cromosomas autosómicos y que se encuentran involucrados en el proceso de diferenciación sexual.
2. Diferenciación gonadal: Regula el desarrollo de una gónada bipotencial hacia testículo u ovario.
3. Diferenciación sexual primaria: Dirige el desarrollo de los órganos reproductivos internos y externos del embrión, también llamadas características sexuales primarias.
4. Diferenciación sexual secundaria: Responsable de la respuesta en tiempo y lugar de múltiples tejidos a las hormonas gonadales.

DETERMINACIÓN CROMOSÓMICA

En condiciones fisiológicas, el óvulo tiene siempre una fórmula cromosómica 23,X, por lo que la determinación del complemento sexual en este estadio depende del espermatozoide, que puede ser 23,X o 23,Y. El huevo fecundado, puede entonces tener un complemento XX que dará origen a el desarrollo de un individuo del sexo femenino, o bien XY que dirigirá la diferenciación hacia el sexo masculino.

La ausencia de cromosoma X en el óvulo, que da origen a una fórmula cromosómica 45, Y0 es incompatible con la vida y todos los productos son abortados en el primer trimestre de la gestación.

Sin embargo, los fetos con una fórmula cromosómica 45,X0, se diferencian hacia el sexo femenino, con desarrollo de derivados Mülllerianos a pesar de que la estructura gonadal es anormal y ocasiona disgenesia del ovario. No obstante, una monosomía 45,X0 universal, es difícilmente compatible con la vida por lo que los fetos son habitualmente abortados en el primer trimestre del embarazo. Cuando la monosomía involucra a las células sexuales pero no a todas las células somáticas, la viabilidad del producto es mayor y un porcentaje considerable completan su desarrollo intrauterino y son identificados como portadores de un síndrome de Turner en la vida extrauterina.

En algunos casos, existe un complemento cromosómico anormal, ya sea por exceso o por falta de uno o más de los cromosomas sexuales, lo que frecuentemente da origen a alteraciones en las etapas consecutivas de la diferenciación sexual. Así por ejemplo, individuos con complementos 45,X0/46,XY, 46,XX/46,XY, 47,XXY y otras fórmulas, presentan diferentes tipos de

severidad de alteración en la diferenciación gonadal que ocasiona a su vez modificaciones en la diferenciación sexual primaria y secundaria.

La mayoría de los individuos con fórmulas 47,XXX y 47,XYY, corresponden respectivamente a mujeres y varones con fenotipos aparentemente normales desde el punto de vista de la diferenciación sexual.

A partir de la fertilización, además de quedar establecido el sexo genético del embrión, es importante considerar la constitución autosómica, ya que cada vez son más los genes contenidos en éstos que se identifican como participantes activos del proceso de diferenciación sexual y cuya deficiencia puede dar lugar a alteraciones fenotípicas y reproductivas.

DIFERENCIACIÓN GONADAL

La constitución de una gónada primaria, tanto en el aspecto histológico como ultraestructural es idéntica en los fetos XX y en los XY, por lo que no parece ser dependiente del sexo. Sin embargo, una vez que existe la gónada bipotencial, deben interrelacionar diversos genes para dirigir la diferenciación hacia testículo u ovario.

En una primera etapa, a partir de la quinta semana de gestación, existe un engrosamiento del área celómica o del epitelio mesodérmico en el borde medioventral de la cresta urogenital. La proliferación de las células de este epitelio, junto con el mesénquima subyacente (mesodermo intermedio), produce un agrupamiento celular en el lado medial del mesonefros, conocido como cresta urogenital, en donde se van alojar proyecciones epiteliales llamadas cordones sexuales y que contiene a las células germinales primordiales que han migrado desde el mesodermo extraembrionario, para constituir a la gónada bipotencial durante la sexta semana de gestación. Las células germinales son fundamentales para asegurar la fertilidad, pero sin embargo, no lo son para la diferenciación de la gónada en testículo ni para el desarrollo posterior de la diferenciación sexual primaria ni secundaria del varón, en tanto que si no se encuentran presentes, no se formará tejido ovárico. Para la octava semana, el número de células germinales ha aumentado hasta cerca de 500,000¹.

Hay una diferencia en tiempo para la diferenciación gonadal entre los sexos. Bajo la influencia de los genes testículo-determinantes, la configuración histológica del testículo inicia entre la sexta y séptima semanas, en tanto que el ovario permanece en estado indiferenciado hasta la 12 semana.

Cuadro 1. Localización y función de genes involucrados en la diferenciación sexual

Nombre	Cromosoma	Efecto propuesto durante la vida embrionaria
ZFY	Yp	Diferenciación del mesodermo intermedio en el blastocisto Calidad y cantidad de las células germinales Formación del epidídimo
ZFX	X	Diferenciación del mesodermo intermedio en el blastocisto Calidad y cantidad de las células germinales Prevención de estigmas de síndrome de Turner
LIM-1	11p12-13	Diferenciación del mesodermo intermedio a mesonefros
WT-1	11p13	Diferenciación del mesonefro a cresta urogenital y riñón
FTZ-F1	9q33	Síntesis del factor de esteroidogénesis-1 (SF-1) Diferenciación de la cresta urogenital a gónada indiferenciada Diferenciación de la cresta urogenital a glándula suprarrenal Síntesis de hormona antimülleriana en células de Sertoli Regulación de P ₄₅₀ para la síntesis de esteroides suprarrenales
DAX-1	Xp21	Diferenciación de la cresta urogenital a gónada indiferenciada Diferenciación de gónada indiferenciada a ovario Crecimiento y desarrollo de la corteza suprarrenal Antagoniza la función del gen SRY (dosis dependiente) Reprime la expresión del gen que sintetiza a la proteína StAR
SOX-9	17q24-25	Diferenciación de gónada indiferenciada a testículo Activa al gen que sintetiza a la colágena tipo II
SRY	Yp	Diferenciación de gónada indiferenciada a testículo Activa la expresión del gen que sintetiza a la proteína StAR Favorece la síntesis de SF-1

A partir de 1986 se han descrito una serie de genes que codifican la síntesis de proteínas reguladoras de la diferenciación de la gónada en testículo o en ovario. Si bien algunos trabajos muestran datos aún contradictorios y diversos, la mayoría de las investigaciones apoyan aspectos funcionales bien definidos que permiten establecer secuencias de regulación en el proceso de desarrollo gonadal. Los principales genes involucrados en este proceso se presentan en el cuadro 1.

Los genes ZF

En 1986, al establecer un mapa genético del cromosoma Y, se identificó un gen en la región pseudoautosómica del brazo corto (cercano a la localización del gen SRY), que codifica para una proteína de 404 aminoácidos que contiene 13 motivos de “dedos de zinc”, similar estructuralmente a lo informado para diversos factores de transcripción. Se le denominó ZFY (Zinc Finger gene on Y chromosome) y aunque al principio se pensó que únicamente estaba contenido en este cromosoma, pronto se identificó un homólogo en el cromosoma X, al que se le dio el nombre de ZFX (Zinc Finger gene on X chromosome)².

Aunque inicialmente se pensó que ZFY jugaba un papel importante en el proceso de diferenciación de la gónada bipotencial hacia testículo, diversos estudios han puesto en duda esta función, debido a que tanto éste como ZFX se expresan en distintas líneas celulares entre la etapa de dos células y la formación del blastocisto, en lo que corresponde a un período pregonadal, además del hecho de que en otros mamíferos está contenido en cromosomas autosómicos y de que también se expresa en reptiles. Su función en la diferenciación gonadal de humanos parece radicar en la regulación de la diferenciación del mesodermo intermedio, del que se originará posteriormente la cresta genital. Sin embargo, ya formados los ovarios o los testículos, mantienen la viabilidad, crecimiento y cantidad de células germinales en ambas gónadas. En etapas embrionarias posteriores ZFY está involucrado

en la formación del epidídimo y en la vida adulta continúa expresándose en los testículos, mientras que ZFX parece estar implicado en la prevención de algunos estigmas del síndrome de Turner³⁻⁹.

WR-1

Localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13) este gen determina la síntesis de una proteína que contiene “dedos de zinc” y cuya función es regular la transcripción de DNA, particularmente durante las etapas de interacción entre los tejidos mesenquimatosos y epitelial¹⁰

Su nombre deriva de la asociación con individuos que desarrollan tumor de Wilms, aunque también se han descrito casos de síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental)¹¹.

Se expresa en el epitelio germinal y en los cordones sexuales (células de Sertoli en el varón y células de la granulosa en la mujer), pero no en las células germinales y es indispensable para el desarrollo inicial de las gónadas y de los riñones¹².

Cuando existe una mutación homocigota, su expresión ocasiona una falla casi total para el desarrollo de

riñones y de gónadas, en tanto que en heterocigotos para la mutación se presenta el síndrome de Denys-Drash (síndrome nefrótico congénito, tumor de Wilms y anomalías genitales) ^{13,14}.

En México se han descrito pocos casos de síndrome de Denys-Drash, se menciona la asociación de testículos abdominales disgenéticos y gonadoblastoma bilateral con esclerosis mesangial difusa y nefroblastoma ¹⁵.

Las alteraciones genitales son específicas de individuos XY y varían de manera considerable, en tanto que las alteraciones gonadales, particularmente estrías, gónadas inmaduras y ovotestis, aunque son más frecuentes con cariotipo XY, se pueden encontrar en pacientes XX ¹⁶.

LIM-1

El gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 (11p12-13) y codifica para la síntesis de una proteína de 384 aminoácidos que contiene dos dominios ricos en cisteína unidos por zinc y un dominio de caja, necesarios para la regulación de la transcripción de DNA ¹⁷.

Está involucrado en la diferenciación inicial del tejido mesonéfrico que dará origen a las gónadas y se expresa en el mesodermo intermedio y en los cordones mesonéfricos, para posteriormente limitarse a estructuras encefálicas, al conducto mesonéfrico y los túbulos renales ¹⁸.

La delección homocigota produce una falla total para el desarrollo de riñones y gónadas ¹⁹.

FTZ-F1

Este gene se localiza en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33) y contiene varias regiones funcionales: dos dedos de zinc, una caja reguladora y dos sitios involucrados en la unión del ligando y en la dimerización y el dominio AF-2, que sintetiza una proteína conocida como factor de esteroidogénesis-1 (SF-1) que es un receptor nuclear de hormonas ²⁰.

Se expresa en la cresta urogenital de la que derivarán las glándulas adrenales y las gónadas, siendo indispensable para la formación de estos órganos. Su expresión continúa activa en la corteza adrenal diferenciada y en las células de Sertoli del testículo (favoreciendo la síntesis y secreción de hormona antimülleriana), pero en el ovario se deja de expresar durante todo el desarrollo embrionario y no se reactiva sino hasta que la diferenciación del folículo primario se completa ²¹.

La mutación homocigota produce un fallo completo para el desarrollo de las gónadas (con regre-

sión rápida hacia la apoptosis), las adrenales y el hipotálamo ²².

Las funciones de SF-1 son: regulación de la expresión de los genes involucrados en la síntesis de las hidroxilasas de esteroides y de la aromatasas P-450, aumento en la síntesis de testosterona y disminución de la conversión de andrógenos a estrógenos. Además se piensa que este gen regula el inicio de la transcripción de la hormona antimülleriana ²³.

A nivel hipotalámico es necesario para la formación del núcleo ventromedial y la síntesis de la hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias (FnRH), en tanto que en la hipófisis juega un papel importante en la capacidad de producir LH y FSH ²⁴.

SRY

Inicialmente denominado factor determinante testicular, consiste en un gen único (con sólo un intrón y sin exones), que se encuentra localizado cerca de la región pseudoautosómica del brazo corto del cromosoma Y. Su nombre deriva de la Región del cromosoma Y involucrada en la determinación del Sexo ²⁵.

Su expresión se observa en las células somáticas de la gónada pero no en las células germinales y sintetiza una proteína de 204 aminoácidos, en cuya región central se encuentra una caja HMG (proteínas de alta movilidad) constituida por 79 aminoácidos, que corresponde a su dominio funcional, la cual se une a la estructura del DNA tanto en una secuencia no específica como al reconocer la secuencia 5'-AACAAAG-3', induciendo un giro de 80° en la hélice de DNA, que permite la expresión de una región "permanentemente" oculta del genoma, que entre otras funciones actúa como gen promotor para la expresión de los genes de la hormona antimülleriana y de la aromatasas P450 ^{26,27}.

La importancia del papel que juega este gen en la diferenciación sexual, deriva de los siguientes estudios:

- a) Si a huevos fertilizados de ratones transgénicos XX se les inyecta el gen SRY, se obtienen productos con testículos y genitales externos masculinos ²⁸,
- b) En el 15 a 20% de los casos de varones XX se presentan mutaciones del gen SRY ²⁸,
- c) Con excepción de dos mutaciones que se presentaron en pacientes con hermafroditismo verdadero, todas las demás se observan en pacientes con disgenesia gonadal completa que tienen una falla total en la determinación testicular y cuyo resultado es la formación de ovarios que muestran una degeneración rápida hacia estrías de tejido conectivo, totalmente carentes de células germinales ³⁰.

Dado que entonces las mutaciones se asocian a infertilidad, se asume que todos los casos informados corresponden a mutaciones de novo.

La función de SRY parece ser competir con el gen SOX3 para su unión con el gen SOX9 y producir un cambio conformacional que facilita la transcripción de este último, al impedir que SOX9 se una a la proteína producida por el gene SOX3, que la inhibiría ³¹.

SOX9

Pertenece a los genes relacionados con SRY (SRY-box-related), con el que muestra una homología estructural de 71% a nivel de la caja HMG, por lo que se piensa que es un regulador de la transcripción de DNA. Probablemente codificado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q24-25) su identificación se debió al estudio de pacientes SY con displasia campomélica que presentaban reversión sexual (fenotipo femenino) y malformaciones gonadales y genitales ³².

La expresión en la cresta urogenital, túbulos colectores del riñón metanéfrico en desarrollo y en las zonas de formación de cartílago, se encuentra en ambos sexos, pero a partir del momento en que se inicia la expresión del gene SRY, cesa en la gónada femenina, en tanto que se incrementa en el testículo (particularmente en las células de Sertoli, en la rete testis y en los túbulos seminíferos), así como alrededor de los conductos Müllermanos y en los túbulos mesonéfricos que originarán al epidídimo ³³.

La mayoría de los casos de displasia campomélica son heterocigotos para una mutación, lo que sugiere su carácter dominante y dado que no se han encontrado mutaciones en individuos SY que no presentan la asociación de anomalías óseas y alteraciones gonadales, se asume que son inseparables la función sobre el desarrollo del testículo y en la condrogénesis. En esta última, es un factor activador del gen para la colágena tipo II (COL2A1), que sintetiza una proteína constituyente de la matriz extracelular del cartílago ³⁴.

DAX-1

Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma X (Xp21) y se expresa en el hipotálamo y en las células somáticas de la cresta urogenital que formará a las glándulas adrenales, pero al contrario de lo que sucede con el gen SOX9, su expresión cesa en el testículo al momento en el que se expresa el gen SRY, pero continúa en el ovario durante todo el proceso de su diferenciación ³⁵.

Pertenece al tipo de genes DSS, cuya función depende del número de copias que se expresan (locus de

reversión sexual sensible a la dosis) y dado que alteraciones en la misma región del cromosoma X producen hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia adrenal por falta de desarrollo de la corteza suprarrenal definitiva conocida como hipoplasia adrenal congénita (HAC) ligada al X, se propuso el nombre de gen 1DSS de la región crítica del cromosoma X, para el desarrollo de HAC ³⁶.

Las principales funciones de la proteína sintetizada por este gene son:

- Antagonizar las funciones de la proteína sintetizada por el gene SRY de manera cuantitativamente competitiva. Es decir, cuando existe una copia del gen DAX-1 (organismos XY), el SRY es capaz de reprimirlo, por lo que se favorecerá la diferenciación de la gónada bipotencial hacia testículo ³⁷.
- Al unirse al gen promotor de la proteína reguladora de la esteroidogénesis (StAR), actúa como represor de la expresión de ésta, que es la encargada de transportar el colesterol a través de la membrana de la mitocondria (evitando que se una SRY que es un estimulador) ³⁸.
- Compite con SRY por la unión con SF-1. El complejo SF-1/DAX-1 tiene un efecto bloqueador sobre la actividad de la proteína StAR, en tanto que SF-1 libre (cuya síntesis es favorecida por SRY) tiene acciones estimuladoras ³⁹.
- Regula la expresión del gen DAX-1, de tal manera que al aumentar la cantidad de proteína, se une al DNA de manera independiente de la secuencia de nucleótidos y reprime la expresión del gene.

Así entonces, en un individuo XY sano, el SRY favorece la transcripción y síntesis de StAR y la síntesis de SF-1, el cual potencia la acción de esta proteína, garantizándose consecuentemente la síntesis de andrógenos. Al mismo tiempo, al evitarse competitivamente la unión de la proteína DAX-1 con el gen que codifica para la síntesis de StAR, se produce un exceso de la proteína DAX-1 libre, que bloqueará la transcripción de su propio gen, por lo que su concentración sérica disminuirá significativamente y favorecerá el aumento de la relación SRY:DAX-1.

Otros genes involucrados en la diferenciación gonadal

Deleciones de la región terminal del brazo corto del cromosoma 9 (9p) se observan en un gran porcentaje de pacientes que presentan disgenesia gonadal sin alteraciones extragonadales, así como en pacientes 46,XY con reversión sexual pero sin alteraciones gonadales.

Es interesante mencionar que un gen homólogo a ZFY, pero autosómico, ha sido encontrado en la región 9p22-pter⁴⁰.

Los pacientes 46,XY 9p-, sin otras alteraciones cromosómicas asociadas presentan microcefalia, genitales femeninos aparentemente normales incluso con derivados müllerianos normales, pero con útero muy hipoplásico, remanentes de estructuras wolffianas, estrías gonadales, síntesis normal de esteroides adrenales y función adrenohipofisaria normal⁴⁰.

Por otro lado, en pacientes con delección 18p se puede presentar disgenesia de las gónadas, en tanto que la delección 10q (especialmente 10q25.3-q26.2 o 10q26-qter) se asocia a reversión sexual en individuos con cariotipo XY, con un fenotipo que puede ser femenino o bien ambiguo, constituido por gónadas no descendidas (100%) o micropene (66%), retraso de crecimiento intrauterino (33%), microcefalia, malformación de pabellones auriculares, micrognatia y clinodactilia (50%) y limitación para la extensión del codo y sindactilia (20%)^{41,42}.

En el brazo largo del cromosoma X se encuentran otros dos genes asociados a alteraciones gonadales: En la región Xq28 se localiza el gen **MTM-1**, cuya delección produce una **Miopatía MioTubular** y genitales ambiguos, en tanto que en la localización Xq13.3 está el gen **XH2**, que codifica para la síntesis de una helicasa de DNA, que produce disgenesia gonadal, atrofia óptica y retraso mental severo si muestra una estructura anormal^{43,44}.

En resumen, los genes **LIM-1**, **WT-1** y **FTZ-F1** actúan sobre los estadios iniciales de la formación de la cresta urogenital para permitir la organización tisular que ocasionará la formación de la gónada bipotencial. La diferenciación de ésta en testículo requiere de la actividad de **SRY**, **SOX9** y **StAR**, en tanto que la presencia de **DAX-1** favorece la formación de un ovario (Fig. 1). Estos genes pueden dividirse en tres grupos, de acuerdo a su mecanismo de acción:

- Genes que codifican la síntesis de proteínas con dedos de zinc que se unen al DNA como reguladores de la transcripción: **LIM-1** y **WT-1**.
- Genes que producen proteínas que se contactan con la región de unión entre las cadenas de nucleótidos del DNA e intervienen en su plegamiento: **SRY**, **SOX9**.

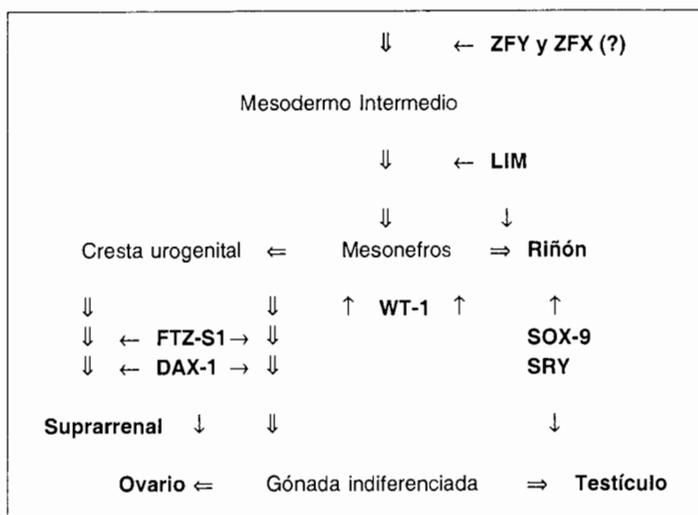


Figura 1. Genes involucrados en el desarrollo de gónadas, suprarrenal y riñón.

- Genes que codifican receptores nucleares para hormonas: **DAX-1** y **FTZ-F1**.

Bajo la dirección en tiempo y espacio de los genes mencionados y muy probablemente de otros aún no descritos, se produce la diferenciación de ambas gónadas.

DIFERENCIACIÓN TESTICULAR

Histológicamente es ya evidente en la séptima semana de gestación, cuando los cordones sexuales primitivos (cordones seminíferos) se han condensado y extendido en la región central o medular, conformando el rete testis, que contiene tanto células germinales primitivas como células de Sertoli (derivadas del epitelio superficial). Los cordones seminíferos son separados entre sí por tejido mesenquimatoso que más tarde dará origen a las células de Leydig o intersticiales. En este momento, coincidiendo con la formación de la túnica albugínea (cápsula fibrosa gruesa), que rompe el contacto entre los túbulos seminíferos y el epitelio superficial, cesan la meiosis y la proliferación y se detiene la maduración de las células germinales en estado de espermatogonias primitivas. Aunque evidentemente existe una sustancia inhibidora de la meiosis, existe discrepancia sobre si ésta es producida por las células de Sertoli o por la separación física de las espermatogonias y el rete testis. Durante la octava semana de gestación aparecen las células de Leydig, que una semana después inician la producción de testosterona por efecto de la gonadotropina coriónica y más tarde por la hormona luteinizante

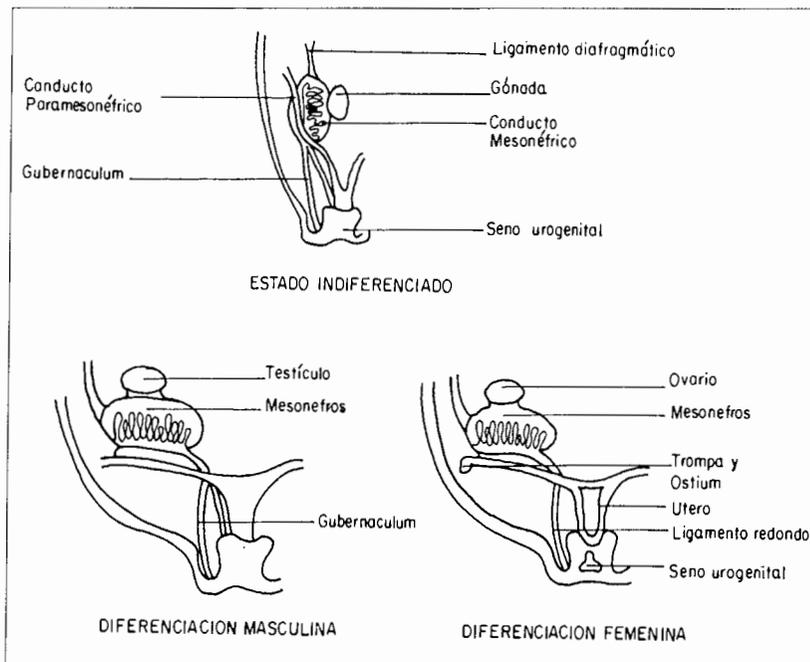


Figura 2. Diferenciación de genitales internos.

(LH) producida por la hipótesis fetal; estas células proliferan durante el tercer y cuarto meses de vida intrauterina, momento en el que se alcanza el pico máximo de producción de testosterona (semana 16), para posteriormente disminuir hasta que al nacimiento se encuentran concentraciones séricas similares a las observadas en la etapa prepuberal ⁴⁵.

DIFERENCIACIÓN OVÁRICA

Ante la ausencia de genes testículo-determinante, la gónada indiferenciada se desarrolla inherentemente hacia ovario. A partir de la decimasegunda semana, en tanto existan células germinales presentes y ambos cromosomas X mantengan intacta la región crítica Xq1-Xq27, éstas proliferan y bajo la influencia de una substancia inductora de la meiosis (producida por el rete ovarii), se transforman en oogonias y posteriormente en oocitos. En la semana 16, los cordones corticales rodean grupos celulares y forman los folículos primordiales. Bajo la influencia de la hormona estimulante del folículo (FSH), producida por la hipófisis fetal, se alcanza la máxima formación folicular entre las semanas 20 y 25, hasta alcanzar una población de 6 a 7 millones (en varios estados de diferenciación y degeneración), al séptimo mes de gestación. A partir de este momento empieza a disminuir su número y los oocitos

detienen su diferenciación en estado de profase de la primera división meiótica (dictioteno), en la que permanecen hasta que se produce un ciclo ovulatorio al término de la pubertad ⁴⁶.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL PRIMARIA

Desarrollo común en varones y mujeres

A las siete semanas de gestación, asociadas con el mesonefros, existen dos pares de estructuras conocidas como mesonéfricas o derivados Wolffianos y paramesonéfricas o derivados Müllerianos. Después de que la diferenciación gonadal se llevó a cabo, estas estructuras se desarrollan o no, de acuerdo a la acción de la hormona antimülleriana y de la presencia de testosterona, formando los genitales internos (Fig. 2). En el varón, a partir

de las estructuras mesonéfricas y de la acción de estas dos hormonas, se forman el conducto deferente y el epidídimo, en tanto que en las mujeres, ante la ausencia de las dos hormonas, los derivados Müllerianos dan origen a parte de la vagina, el útero y las trompas de Falopio ⁴⁷.

En el extremo inferior los derivados Wolffianos alcanzan la pared lateral de la cloaca y forman el seno urogenital primitivo, separado del recto por la cresta alantoidea. La parte frontal del seno urogenital primitivo da origen al primordio vesicoureteral, mientras que la porción caudal al seno urogenital definitivo. Por su parte, el extremo celómico de los derivados Müllerianos dan lugar al ostium de las trompas de Falopio. En su porción superior éstos están localizados externamente con respecto a los derivados Wolffianos, pero a nivel del polo inferior de la gónada primitiva, cruzan ventralmente, de tal manera que su extremo inferior es interno con respecto a los derivados paramesonéfricos. En su porción terminal inferior las dos estructuras Müllerianas se fusionan para formar el conducto uterovaginal, que toma contacto con la pared posterior del seno urogenital y forma el tubérculo Mülleriano ⁴⁷.

Los genitales externos derivan de un primordio bipotencial. La porción terminal del intestino posterior o cloaca está cerrado por la membrana cloacal que tiene

dos porciones: anterior o membrana urogenital y posterior o anal. Lateralmente a la membrana urogenital se desarrollan los pliegues uretrales, que se encuentran envueltos por los cojinetes labioescrotales. La membrana urogenital termina frontalmente en el tubérculo genital, localizado en la región infraumbilical del abdomen en desarrollo ⁴⁷.

Desarrollo masculino

Cuando los testículos han terminado su diferenciación, las células de Sertoli empiezan a producir una glucoproteína (codificada en el brazo corto del cromosoma 19), conocida como hormona antimülleriana (AMH), que es responsable de la regresión de las estructuras Müllerianas, al producir apoptosis o muerte programada de las células que las constituyen ⁴⁸.

La AMH se une a los receptores de membrana de las células mesenquimatosas que rodean a los conductos Müllerianos e induce la involución en dirección apical-caudal. Este evento no es sólo dependiente de la cantidad de hormona, sino también limitado a un momento determinado del desarrollo, como lo demuestran los siguientes estudios:

- a) El grado de regresión anatómica de las estructuras Müllerianas muestra una correlación directa con los niveles de AMH y se requieren concentraciones locales elevadas para que el efecto de la AMH sea completo. En individuos con disgenesia gonadal mixta, en los cuales una o ambas gónadas presentan disminución de la función, se observa la persistencia de estructuras müllerianas ipsilaterales a la gónada más afectada ^{49,50}.
- b) Sin embargo, al término de la octava semana, las estructuras paramesonéfricas dejan de ser sensibles a esta hormona porque son incapaces de continuar sintetizando al receptor específico (proteína cinasa serina/treonina con un solo dominio transmembrana). La producción de AMH por las células de Sertoli está favorecida por SF-1 (que se une a una secuencia de 20 pares de bases del gen para AMH, induciendo su transcripción) y probablemente también por SRY, aunque la función de éste como activador transcripcional directo se ha puesto en duda ⁵¹.
- c) Cuando existen mutaciones del gen de AMH o bien resistencia a su acción por alteraciones a nivel del receptor o eventos postreceptor, se observa persistencia de las estructuras Müllerianas en individuos con fenotipo masculino y fórmula cromosómica XY ⁵².

A la sexta u octava semanas de gestación, las células de Leydig aparecen en el testículo, producto de la diferenciación de células mesenquimatosas del neuroectodermo que migraron a la cresta gonadal y debido al efecto de la gonadotropina coriónica (que actúa a través de un receptor de membrana cuyo dominio transmembrana está acoplado con el sistema de las proteínas G) empiezan a secretar andrógenos, cuya acción es fundamentalmente la masculinización del feto ⁵³.

La existencia de alteraciones estructurales de los dominios extracelular o transmembrana del receptor para gonadotropina coriónica o para LH en las células de Leydig, produce aplasia de estas células con la consecuente falta de producción de andrógenos. El fenotipo de los pacientes afectados puede variar desde genitales externos femeninos, testículos inguinales con pocas células de Leydig inmaduras, presencia de epidídimo y vasos deferentes pero ausencia de próstata y vesículas seminales, una vagina pequeña que termina en fondo de saco y falta de desarrollo mamario, hasta genitales externos masculinos pero con micropene (con o sin hipospadias), testículos inguinales con células fibroblásticas pero sin células de Leydig o incluso varones fenotípicamente normales pero infértiles ⁵⁴⁻⁵⁶.

Los defectos en el receptor para FSH producen sólo oligospermia moderada a severa, pero el desarrollo gonadal y genital corresponde a un fenotipo masculino ⁵⁷.

El efecto de la gonadotropina coriónica a partir de la octava semana y de esta hormona y de LH combinadas a partir de la duodécima semana, ocasiona no sólo un incremento en la biosíntesis de andrógenos, sino la diferenciación y proliferación de las células de Leydig, las cuales son más intensas en las semanas 14 y 15 de la gestación, llegando a ocupar la totalidad del espacio intersticial. Si bien se requiere sólo de testosterona para que se produzca desarrollo de los conductos Wolffianos entre las semanas 9 y 13 de la gestación, su conversión a dihidrotestosterona (DHT) por la enzima 5- α -reductasa es esencial para la virilización del seno urogenital y de los genitales externos, ya que esta hormona tiene mayor afinidad por el receptor de andrógenos y una vez unida a éste, el complejo hormona-receptor es más estable y mantiene consecuentemente una vida media mayor. Las células de Leydig fetales difieren de las del adulto en que tienen una menor actividad de la aromatasa y una capacidad reducida para desensibilizarse a la acción de LH y HCG, lo que ocasiona una elevada producción de

andrógenos aún con concentraciones elevadas de estas hormonas ⁵⁸⁻⁶⁰.

Por efecto directo de la testosterona se desarrollan los conductos eyaculadores, los vasos deferentes, las vesículas seminales y el epidídimo, en tanto que se requiere de la acción de DHT para la constitución del escroto, pene y próstata ⁶⁰.

La síntesis de andrógenos por las células de Leydig inicia en la décima semana alcanzando su máximo entre las semanas 14 y 16 y aparentemente está regulada por la presencia de SF-1 que induce en esta misma etapa la expresión de los genes de las enzimas esteroideogénicas P450scc, P450c17 y P450c21 ⁶⁰.

La acción de los andrógenos sobre cada conducto wolffiano es responsable de la formación y desarrollo del epidídimo en su extremo distal, cerca de los testículos. El resto de las estructuras mesonéfricas da origen a los vasos deferentes, a partir de los cuales se forman las vesículas seminales en su extremo proximal, cerca de la uretra. El segmento que se encuentra entre la vesícula seminal y la uretra forma el conducto eyaculador.

Los genitales externos empiezan a masculinizarse a partir del día 65 de la concepción, observándose los siguientes eventos (Fig. 3):

- a) La distancia anogenital aumenta.
- b) Se fusionan los cojinetes labioescrotales, de tal manera que cada uno forma la mitad ipsilateral del escroto.
- c) Los bordes del pliegue uretral se fusionan para formar el pene y el orificio uretral externo se mueve hacia el glande.
- d) Los cuerpos cavernosos y esponjoso derivan del tejido mesenquimatoso del falo.

Si bien el proceso de masculinización está completo a las 14 semanas de gestación, no se observan diferencias entre el tamaño del pene y el del clítoris sino hasta después de la semana 16, aunque el crecimiento más importante ocurre entre la semana 20 y el término de la gestación.

Cualquier defecto en la síntesis de andrógenos produce alteraciones tanto en los genitales internos como en los externos, en tanto que la deficiencia en la formación de DHT afecta sólo a los genitales externos.

Después del nacimiento, hay una regresión funcional de las células de Leydig cuya causa es aún desconocida y no se sabe aún si las células fetales inactivas permanecen en el testículo, se diferencian o si degeneran. Aproximadamente al segundo mes de vida postnatal, se observa un incremento en el desarrollo de células de Leydig, asociado con un incremento en la producción de testosterona, dependiente de la producción hipofisiaria de LH, pero a partir de este momento y hasta el final del primer año de vida decrece el número de células y no es sino hasta el inicio de la pubertad cuando se presenta otra oleada de diferenciación de células mesenquimatosas hacia células de Leydig ⁶¹.

El descenso del testículo, localizado inicialmente a nivel abdominal, se lleva a cabo en dos fases:

1. No dependiente de andrógenos: El testículo diferenciado permanece cercano a lo que posteriormente será la región inguinal (mientras el abdomen crece en sentido craneocaudal), anclado en ese lugar por el ligamento suspensorio caudal o gubernáculo, que se acorta y engruesa, siempre y cuando el ligamento suspensorio craneal que mantiene al tracto urogenital cercano al diafragma en desarrollo, presente una regresión progresiva ⁶².
2. Dependiente de andrógenos: A partir de la semana 24 de la gestación, el testículo alcanza el anillo inguinal interno y en el séptimo mes pasa a través del canal inguinal hacia el escroto, de tal manera que en el 97% de los recién nacidos a término ambos

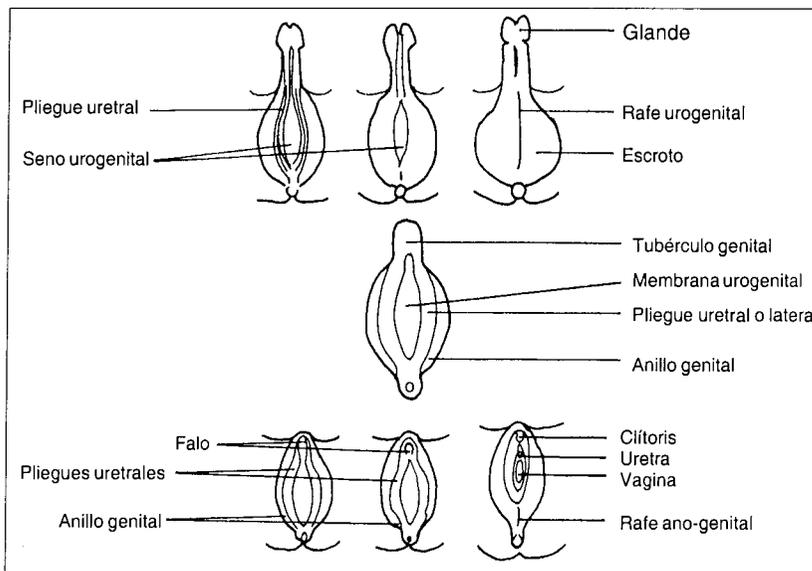


Figura 3. Diferenciación de genitales externos.

testículos se localizan en su posición escrotal definitiva. Los andrógenos son indispensables para que se produzca la migración inguinoescrotal, aunque otro tipo de factores como la presión abdominal y la migración del gubernáculo a través de la región púbica del escroto son necesarias.

Desarrollo femenino

La formación de folículos se inicia durante el cuarto mes de vida fetal. Al momento del nacimiento existen entre 3 y 5 millones de folículos, encontrándose tanto folículos primordiales como intermedios y folículos primarios pequeños⁶⁴.

El crecimiento del folículo basal a las etapas prenatales (también conocido como crecimiento folicular tónico) es independiente de las gonadotropinas, ya que en este estadio de diferenciación, no existen receptores celulares para FSH, pero a partir de que los folículos alcanzan 2 a 5 mm, el crecimiento y la diferenciación hasta el estadio preovulatorio y el crecimiento de las células de la granulosa son dependientes de FSH, en tanto que LH controla la esteroidogénesis de las células de la teca. Los folículos más sensibles a FSH, producen predominantemente estrógenos por aumento de la actividad de las enzimas P450_{sc}, del complejo D⁵-3 β hidroxisteroide deshidrogenasa-D⁴-5 isomerasa (que favorecen la síntesis de progesterona) y de la aromatasa⁶⁵.

El receptor para LH/HCG es una proteína de 699 aminoácidos con un peso molecular de 75 kDa, codificada en el cromosoma 2p21 y que contiene una porción extracelular con forma de herradura, en donde se une la hormona (con seis sitios potenciales para glucosilación y 14 secuencias repetidas de 25 aminoácidos, característico de glucoproteínas ricas en leucina), un dominio transmembrana de 7 hélices, característico de los receptores acoplados al sistema de las proteínas G y una porción intracelular rica en serinas y treoninas, sitios probables de fosforilación⁶⁶.

Las pacientes con mutaciones homocigotas que inactivan al receptor para LH, presentan una diferenciación sexual, un desarrollo puberal y folicular normales, pero son anovulatorias y amenorreicas⁶⁷.

El receptor para FSH está codificado en el cromosoma 2p21 y está constituido por 678 aminoácidos con un peso molecular de 76.5 kDa. La porción extracelular de 348 residuos y 4 sitios potenciales para N-glucosilación, tiene una homología estructural de 50% con el receptor para LH/HCG, en tanto que ésta es del 70% en el dominio transmembrana de 264 aminoácidos⁶⁸.

Las mujeres con mutaciones para el receptor de FSH presentan una pubertad retrasada sin que se afecte la diferenciación genital, pero los ovarios muestran un desarrollo folicular prepuberal con predominio de folículos primarios⁶⁹.

En ausencia de hormonas testiculares, el desarrollo del primordio de los genitales internos y externos es hacia el sexo femenino, independientemente de la existencia o no de ovarios.

Debido a la ausencia de AMH, las estructuras Müllarianas permanecen estables y se desarrolla su porción superior, localizada entre la apertura de la cavidad celómica y el punto de cruce del ligamento inguinal, forma las trompas de Falopio. A partir de este punto, se fusionan centralmente para constituir al útero y el extremo inferior contribuye a la formación de la vagina. Debido a la ausencia de andrógenos, existe regresión de las estructuras wolffianas a partir de la décima semana, en tanto que el seno urogenital muestra un crecimiento importante a partir de la undécima semana y da origen a una evaginación conocida como bulbo senovaginal que en la semana 15 se fusiona con el tubérculo mülleriano para formar la vagina. Hacia la mitad de la vida intrauterina, la vagina adquiere su lumen y su extremo caudal avanza por debajo de la uretra, para alcanzar el perineo mediante un orificio propio.

La feminización de los genitales externos comienza con la formación de la comisura dorsal, entre los engrosamientos labioescrotales que darán origen a los labios mayores. Los pliegues uretrales no se fusionan y en cambio se diferencia hacia labios menores y el tubérculo genital da origen al clítoris. La porción fálica del seno urogenital forma el vestíbulo, en el cual desembocan el meato uretral, el orificio vaginal y el ostium de las glándulas vestibulares (Fig. 3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore CCD, Grumbach MM. Sex determination and gonadogenesis: a transcription cascade of sex chromosome and autosome genes. *Sem Perinatol* 1992;16:266-78
2. López LM, Cervantes PA, Kopfman AS. Avances en el conocimiento del proceso genético en la diferenciación sexual del humano. *Rev Invest Clin* 1996;48:129-37
3. Bull JJ, Hillis DM, O'Steen S. Mammalian ZFY sequences exist in reptiles regardless of sex-determining mechanism. *Science* 1988;242:567-9
4. Sinclair AH, Foster JW, Spencer JA, et al. Sequences homologous to ZFY a candidate human sex-determining gene, are autosomal in marsupials. *Nature* 1988;336:780-3

5. Verga V, Erickson RP. An extended long-range restriction map of the human sex-determining region on Yp, including ZFY, finds marked homology on Xp and no detectable Y sequences in an XXmale. *Am J Hum Genet* 1989;44:756-65
6. Koopman P, Gubbay J, Collignon J, Lovell-Badge R. Zfy gene expression patterns are not compatible with a primary role in mouse sex determination. *Nature* 1989;342:940-2
7. Palmer MS, Sinclair AH, Berta P, et al. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* 1989;342:937-9
8. Ogata T, Tyler SC, Purvis ST, Turner G. Chromosomal localization of a gene(s) for Turner stigmata on Yp. *J Med Genet* 1993;30:918-22
9. Luoh SW, Bain PA, Plakiewicz ED, et al. Zfx mutation results in small animal size and reduced germ cell number in male and female mice. *Development* 1997;124:2275-84
10. Hastie NC. The genetics of Wilm's tumor. A case disrupted development. *Ann Rev Genet* 1994;28:523-58
11. Francke U, Holmes LB, Atkins L, Riccardi VM. Aniridia-Wilm's tumor association: evidence for specific deletion of 11p13. *Cytogenet Cell Genet* 1979;24:185-92
12. Nordfenskjold A, Fricke G, Anvret M. Absence of mutation in the WT1 gene with gonadal dysgenesis. *Hum Genet* 1995;96:102-4
13. Kreidmerg JA, Sariola H, Lring JM, et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993;74:679-91
14. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994;31:471-77
15. García TR, Braun G, Ramón G. Síndrome de Drash y sus variantes. Informe de 3 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49:372-9
16. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutation. *Hum Mutation* 1997;9:209-25
17. Dong WF, Heng HH, Lowsky R, et al. Cloning, expression and chromosomal localization to 11p12-13 of human LIM/homeobox gene, GLIM-1. *DNA Cell Biol* 1997;16:671-8
18. Barnes JD, Crosby JL, Jones M, et al. Embryonic expression of Lim-1, the mouse homolog of Xenopus XLIM-1, suggest a role in lateral mesoderm differentiation and neurogenesis. *Dev Biol* 1994;161:168-78
19. Shawlot W, Behringer RR. Requirement for LIM-1 in head-organizer function. *Nature* 1995;374:425-30
20. Wong M, Ramayya MS, Chrousos GP, et al. Cloning and sequence analysis of the human gene encoding steroidogenic factor 1. *J Mol Endocrinol* 1996;17:139-47
21. Ikeda Y, Shen WH, Ingram HA, PRKER kl. Developmental expression of mouse steroidogenic factor 1, and essential regulator of the steroid hydroxylases. *Mol Endocrinol* 1994;8:654-62
22. Ikeda Y, Luo X, Abbud R, et al. The nuclear receptor steroidogenic factor 1 is essential for the formation of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Mol Endocrinol* 1995;9:478-86
23. Lynch JP, Lala DS, Peluso JJ, et al. Steroidogenic factor 1, an orphan nuclear receptor, regulates the expression of the rat aromatase gene in gonadal tissues. *Mil Endocrinol* 1993;7:776-86
24. Parker KL, Schimer BP. The roles of nuclear receptor steroidogenic factor 1 in endocrine differentiation and development. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:203-7
25. Belhke MA, Bogan JS, Beer-Romero P, Page DC. Evidence that the SRY protein is encoded by a single exon on the human Y chromosome. *Genomics* 1993;17:736-9
26. Ferrari S, Harley VW, Pontiggia A, et al. SRY, like HMG, recognizes sharp angles in DNA. *EMBO J* 1992;11:4497-506
27. Hacker A, Capel B, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Expression of Sry, the mouse sex determining gene. *Development* 1995;121:1603-14
28. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, et al. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 1991;351:117-21
29. Cameron JF, Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Hum Mutation* 1997;9:388-95
30. Lim HN, Hawkins JR. Genetic control of gonadal differentiation. *Clin Endocrinol Metab* 1998;12:1-16
31. Graves JAM. To uses for old SOX. *Nature Genet* 1997;16:114-5
32. Foster JW, Domínguez-Steglich MA, Guioli S, et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994;372:525-30
33. Da Silva SM, Hacker A, Harley V, et al. Sox9 expression during gonadal development implies a conserved role for the development in testis differentiation in mammals and birds. *Nature Genet* 1996;14:62-8
34. Lefebvre V, Huang W, Harley VR, et al. SOX9 is a potent activator of the chondrocyte-specific enhancer of the proa1(II) collagen gene. *Mol Cell Biol* 1997;17:2336-46
35. Swain A, Zanaria E, Hacker A, et al. Mouse Dax 1 expression is consistent with a role in sex determination as well as in adrenal and hypothalamus function. *Nature Genet* 1996;12:404-9
36. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 1994;372:635-41
37. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, et al. Dax 1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature* 1998;391:761-7
38. Zazopoulos E, Lalli E, Stocco FM, Sassone-Crosi P. DNA binding and transcriptional repression by DAZ-1 blocks steroidogenesis. *Nature* 1997;390:311-15
39. Caron KM, Ikeda Y, Soo SC, et al. Characterization of the promoter region of the mouse gene encoding the StAR. *Endocrinology* 1997;11:138-47
40. Bennet CP, Docherty Z, Robb SA, et al. Deletion 9p and sex reversal. *J Med Genet* 1993;30:518-20
41. Telvi L, Berheim A, Ion A, et al. Gonadal dysgenesis in del(18p) syndrome. *Am J Med Genet* 1995;391:761-7
42. Wilkie AO, Campbell FM, Daubeney P, et al. Complete and partial XY sex reversal associated with terminal deletion of the 10q: report of 2 cases and literature review. *Am J Med Genet* 1993;46:597-600
43. Laporte J, Kioschis P, Hu LJ, et al. Cloning and characterization of an alternatively spliced gene in proximal Xq28 deleted in two patients with intersexual genitalia and myotubular myopathy. *Genomics* 1997;41:458-62
44. Ion A, Telvi L, Chaussin JL, et al. A novel mutation in the putative DNA helicase XH2 is responsible for male to female sex reversal associated with an atypical form of the ATRX syndrome. *Am J Hum Genet* 1996;58:1185-91

45. Gustafson ML, Donahoe PK. Male sex determination: current concepts of male sexual differentiation. *Annu Rev Med* 1994;45:505-24
46. Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiol Rev* 1986;66:71-117
47. Rey R, Picard JY. Embryology and endocrinology of genital development. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:17-33
48. Josso N, Cate RL, Picard JY, et al. Anti-Müllerian hormone, the Jost Factor. *Rec Prog Horm Res* 1993;48:1-59
49. Bergadá C, Cleveland WW, Jones HW, Wilkins L. Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis: relation to theories of sex differentiation. *Acta Endocrinol* 1962;40:493-520
50. Calzada León R, Franco RVA, Méndez BJP, et al. Mixed gonadal dysgenesis: histopathologic and endocrine correlations. Enviado a publicación
51. Giuili G, Shen WH, Ingraham HA. The nuclear receptor SF-1 mediates sexually dimorphic expression of Müllerian inhibiting substance in vivo. *Development* 1997;124:1799-1807
52. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, et al. Insensitivity to AMH due to a spontaneous mutation in the AMH-receptor. *Nat Genet* 1995;11:382-8
53. Benton L, Shan LX, Hardy MP. Differentiation of adult Leydig cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:61-8
54. Kremer H, Kraaij R, Topleo SPA, et al. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the LH receptor gene. *Nat Genet* 1995;9:160-4
55. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJP, et al. Testicular and ovarian resistance to LH caused by inactivating mutations of the LH-receptor gene. *N Engl J Med* 1996;334:507-12
56. Laue LL, Wu SM, Kudo M. et al. Compound heterozygous mutations of the LH receptor gene in Leydig cell hypoplasia. *Mol Endocrinol* 1996;10:987-97
57. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, et al. Men homozygous for an inactivating mutation of the FSH receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997;15:205-6
58. Tapanainen J, Voutilainen R, Jaffe RB. Low aromatase activity and expression in human fetal testes. *J Steroid Biochem* 1989;33:7-11
59. Zhou Z, Lane M, Kemppainen JA, et al. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Mol Endocrinol* 1995;9:208-18
60. Shen WH, Morre CCD, Ikeda Y, et al. Nuclear receptor SF-1 regulates the AMH gene: a link to the sex determination cascade. *Cell* 1994;77:651-61
61. Saez JM. Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. *Endocr Rev* 1994;15:574-626
62. Satokata I, Benson G, Maas R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa 10-deficient mice. *Nature* 1995;374:460-4
63. Grocock CA, Charlton HM, Pike MC. Role of the fetal pituitary in cryptorchidism induced by exogenous maternal oestrogen during pregnancy in mice. *J Reprod Fert* 1988;83:295-300
64. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:121-55
65. Hillier SG. Current concepts of the roles of FSH and LH in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1994;9:188-91
66. Jiang X, Dreano M, Buckler DR, et al. Structural predictions of the ligand-binding region of glycoprotein hormone receptors and the nature of hormone-receptor interactions. *Structure* 1995;3:1341-53
67. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R, et al. An inactivating mutation of the LH receptor causes amenorrhea in a 46XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3850-4
68. Misrahi M, Beau I, Ghinea N, et al. LH/CG and FSH receptors: a different molecular forms and intracellular traffic. *Mol Cell Endocrinol* 1996;125:161-7
69. Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the FSH receptor gene. *J Endocrinol Metab* 1996;81:3722-6

PROGRAMA ANUAL DE CURSOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO PARA EL AÑO 2000

Fecha	Nombre del curso	Profesor titular o asociación
Del 6 al 11 de marzo	Internacional de Radiología e Imagen	Dr. José Luis Ramírez, Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 13 al 17 de marzo	Medicina y traumatología del deporte	Eduardo Díaz
Del 20 al 24 de marzo	Actualización y urgencias en otorrinolaringología	Dr. Ney Chavolla
Del 27 al 31 de marzo	XVIII Pediatría ambulatoria	Dr. Francisco Mejía
Del 17 al 21 de abril	Inmunología e inmunología clínica	Escuela Superior de Medicina, IPN - Sociedad Médica, Hospital General de México