

Definiendo el sexo

La reciente controversia planteada sobre el género de la corredora sudafricana Caster Semenya, nos confronta una vez más con la complejidad de la asignación de sexo en humanos.

Si bien en la gran mayoría el sexo cromosómico (XX y XY) concuerda con el sexo genital y hormonal, algunos casos esporádicos de ambigüedad o no concordancia exigen una correcta elección del criterio a priorizar para asignar el género que apunte a la mejor adaptación y felicidad de la persona.

En los mamíferos el sexo genético controla el desarrollo del testículo u ovario durante la etapa fetal, y por ende todas las características sexuales secundarias (genitales, musculatura, conductas sexuales) a través de las secreciones hormonales producidas por los genitales. El cerebro también sería plasmado, hasta cierto punto, por las hormonas durante el desarrollo¹.

Sin embargo, en muchos animales las características sexuales, o el sexo en sí, son bastante plásticos, aun en la vida adulta. Por ejemplo, el caso del pez payaso (nuestro amigo Nemo): cuando la hembra dominante se va del cardumen, el macho que lo percibe cambia su sexo y se transforma en hembra. Modifica su comportamiento y pasa de producir esperma a producir huevos. O el topo ibérico (*Talpa occidentalis*), que mantiene un "ovotestes" hasta la edad adulta cambiando su sexo de macho a hembra y viceversa, de acuerdo a la estación, o si le resulta más ventajoso ser sumisa, o producir altos niveles de testosterona y ser agresivo⁴. Recordando la ficción, los dinosaurios de Parque Jurásico fueron todos diseñados genéticamente hembras para impedir su procreación, pero por condiciones climáticas, o por porciones inadecuadas de genes de rana que le habían insertado en el genoma, algunos se convirtieron en machos, gracias a lo cual se desarrolla la película.

Estos sucesos están relacionados a la plasticidad de las gónadas. El primordio de riñón siempre se desarrollará en riñón, y lo mismo para el de pulmón. En cambio, la gónada indiferenciada puede desarrollarse en testículo u ovario. En general, esta elección ocurre en la vida fetal y se mantiene en forma estable, pero en algunas especies, como el pez payaso, las opciones pueden reconsiderarse más tarde. Los mecanismos que controlan la determinación del sexo varían ampliamente en el reino animal, y en algunas especies el sexo depende de la densidad de la población, o de la temperatura. El humano se desarrolla dentro del útero en donde está en cierta medida protegido de las veleidades del medio ambiente. Sin embargo, algunos datos proponen que luego de una guerra nacen muchos más varones que mujeres en los países que estuvieron en conflicto. Y otras teorías plantean que la orientación sexual cambia con la densidad de la población, como un mecanismo biológico de control poblacional.

Los humanos usan un mecanismo genético para determinar el sexo basado en sus cromosomas X e Y¹. El proceso está altamente regulado en su biología celular y el desarrollo de órganos, e involucra varios pasos sucesivos, algunos de los cuales son redundantes. El primer gen candidato descubierto en 1991 fue el *Sry* ubicado en el cromosoma Y. Insertando este gen en un embrión XX se lograba un fenotipo masculino en ratones, y la remoción del mismo de un embrión XY producía una hembra cuyos cromosomas eran XY². Para fines de la década del 90 se produjo otro hallazgo revelador: todos los ratones que carecían del gen *Fgf9* tenían un fenotipo femenino a pesar que sus cromosomas fueran XX o XY (estos ratones morían al nacer porque no podían desarrollar adecuadamente sus pulmones). Trabajos posteriores revelaron que el *Sry* aumenta la expresión de *Fgf9* en las gónadas masculinas, lo que explicaría el fenotipo femenino de todos los embriones que carecen de *Fgf9*. Sorprendentemente, también se comprobó que agregando *Fgf9* recombinante se podía masculinizar gónadas indiferenciadas de embriones XX.

Estos experimentos seguían apoyando la hipótesis que la gónada femenina lo era por descarte o default, se originaba simplemente en un proceso pasivo (originada de la costilla de Adán). Poco tiempo después se descubre que en una colonia de ratones knockout que carecen del gen *Wnt4* todos los embriones tenían testículos, aun aquellos con cromosomas XX. Estos resultados fueron reveladores, en especial en relación a los casos declarados de mujeres XX que desarrollan testículos aun en completa ausencia de *Sry*. El gen *Wnt4* se activa en la gónada femenina luego de su etapa bipotencial y logra frenar el desarrollo del testículo⁵.

Un avance posterior mostraba que el *Fgf9* podía inhibir la expresión de *Wnt4*, indicando que los dos genes actuaban en forma antagónica estableciendo una suerte de temprana batalla de sexos en la gónada. A partir de estos experimentos se ha demostrado claramente que el camino de diferenciación masculina podría ser activado en una hembra con genes XX, aun en ausencia del gen *Sry*, exactamente como se había predicho en la descripción de hombres XX o mujeres XY. Y esto es sólo el comienzo.

Surge entonces un nuevo concepto de determinación de sexo en el reino animal². Como mencionáramos, para la determinación del sexo cada especie responde a distintas señales: la densidad poblacional, el comportamiento, la temperatura, las hormonas, etc. El mecanismo que podría estar conservado es un perfil de señales subyacentes antagónicas que determinen el destino de la gónada (como los genes *Fgf9* y *Wnt4* en ratones). Según la especie este mecanismo podría responder a una señal genética (como la expresión de *Sry* en mamíferos), una señal del medio ambiente (temperatura), el estrés de la ausencia de la hembra, etc. Lo importante radicaría en que la primera señal fuera amplificada y reforzada por los mecanismos encendidos que reclutarían las células de la gónada a su destino final.

Nuestro conocimiento del desarrollo sexual aún está evolucionando, y a la luz de la complejidad del sistema, se verán en el futuro que los tests que usan muchas organizaciones atléticas (detección de *SRY*) para clasificar los participantes en hombres o mujeres podrían ser demasiado simplistas. Siempre puede existir una escala de grises en individuos que posean una combinación de características femeninas y masculinas, relacionadas quizás a un gen aún no estudiado.

En el caso de Caster Semenya, sus logros impresionantes han sido ensombrecidos por acusaciones aún no probadas, y que podrían originarse simplemente en su falta de encasillamiento en nuestros estándares de belleza occidental. Evidentemente la resolución del caso no es sencilla, ya que hace más de un año que están anunciando “que van a anunciar los resultados de los tests”. Se ha dicho que es un intersexo; que está claro que es una mujer pero puede no serlo en un 100%, y que no se le quitarán las medallas. Si tiene una mutación genética ¿cuál será la decisión? Muchas de las grandes hazañas se logran con ventajas genéticas. Los velocistas negros, por ejemplo, parten de una ventaja genética (una elevada prevalencia de fibras rápidas) sobre los blancos sin que nadie –todavía– haya planteado su exclusión.

Termino con dos frases. Según Nietzsche “El sexo es una trampa de la naturaleza para no extinguirse”, y cien años más tarde Marilyn Monroe agrega: “El sexo forma parte de la naturaleza. Y yo me llevo de maravilla con la naturaleza”.

Damasia Becú-Villalobos

IBYME-CONICET

e-mail: dbecu@dna.uba.ar

1. Becu-Villalobos D. Diferenciación sexual del cerebro: Genética vs. epigenética. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 397-402.
2. Capel B. Choosing Sex. *The Scientist* 2009; 23: 37-42.
3. De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB, et al. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci* 2002; 22: 9005-14.
4. Jimenez R, Sanchez A, Burgos M, Diaz DIG. Puzzling out the genetics of mammalian sex determination. *Trends Genet* 1996; 12: 164-6.
5. Vainio S, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by *Wnt-4* signalling. *Nature* 1999; 397: 405-9.