

Antígeno H-Y y determinación primaria del sexo.

Jairo A. De la Cruz*

EXTRACTO

La determinación primaria del sexo en los mamíferos se debe al cromosoma Y que a través de uno o varios genes (locus H-Y) promueve el desarrollo de la gónada indiferente hacia testículo mediando interacciones entre las células de la cresta gonadal y las células somáticas. Estas interacciones que constituyen la organo-génesis testicular ocurren por mecanismos de acción histotípica embrionaria gracias a la actividad de un antígeno específico de la membrana celular o antígeno de histocompatibilidad H-Y.

Así, frente al cromosoma Y, o por lo menos de su locus H-Y, la gónada indiferente se desarrolla como testículo, o si falta, lo hace como ovario. Un esquema simple de diferenciación sexual puede considerar la existencia de dos genes comprometidos: uno ligado al cromosoma Y, el locus H-Y, y otro ligado al cromosoma X con función probablemente reguladora.

Aunque el sexo genético de un embrión se determina en el momento de la fecundación por el cromosoma sexual del espermatozoide, X o Y, solamente durante la cuarta semana de desarrollo aparece la primera manifestación de gónadas. Estas gónadas se inician como un par de eminencias longitudinales conocidas como pliegues o crestas gonadales o genitales. Solo se reconocen manifestaciones morfológicas del sexo a partir de la séptima a octava semana de desarrollo; antes de esta época el aparato reproductor es igual en todos los embriones que son potencialmente bisexuales. De ahí que a esta etapa se la reconozca como el período de la gónada indiferente^{1,2}.

Se considera que la mayor parte de la estructura del cromosoma Y es inerte desde el punto de vista genético y que casi todos sus genes son inactivos. No obstante, dentro de los pocos genes que conservan cierta actividad algunos dirigen el desarrollo de la gónada indiferente hacia testículo o tejido testicular³.

La determinación primaria del sexo en los mamíferos se efectúa mediante la intervención del cromosoma Y. Este cromosoma promueve la diferenciación de la gónada primaria indiferente hacia el testículo, a través de uno o varios genes gracias a la interacción entre las células germinativas y las células somáticas. El momento en el cual se promueve esta diferenciación es independiente de efectos hormonales marcados pues los órganos endocrinos no están aún desarrollados por completo³.

Una proteína de la superficie celular (o un juego de ellas) implica en el reconocimiento e interacción célula-célula, parece ser el producto o productos génicos responsables de iniciar la diferenciación testicular. Por medios serológicos estas glicoproteínas de membrana expresan su carácter antigénico; entre ellas sobresale el denominado antígeno H-Y (de histocompatibilidad Y) que podría ser el producto directo del gene determinador de testículo^{3,4}.

El rechazo de injertos de piel de machos por hembras en un linaje endocruzado de ratones se debe al antígeno H-Y que está presente en todas las células de los machos pero falta en las células de las hembras normales^{3,7}. Sin embargo, no se ha establecido si el antígeno H-Y es un complejo de antígenos o un antígeno simple³.

El antígeno H-Y se halla en otros vertebrados como conejos, curies y en la especie humana solamente en el hombre pero no en la mujer. Por esto se considera al varón como antígeno H-Y positivo (H-Y⁺) y a la mujer antígeno H-Y negativa (H-Y⁻). Así las cosas, se confirma una vez más no solo que el cromosoma Y controla la diferenciación de la gónada indiferente a testículo sino que su agente inductor es el antígeno H-Y. Bajo la

* Profesor Asociado, Departamento de Morfología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

influencia del cromosoma Y las células somáticas de la cresta gonadal primitiva se diferencian en células intersticiales de Leydig y sus tentaculares de Sertoli. Estas últimas con las células germinativas primordiales quedan incorporadas dentro de los túbulos seminíferos en tanto que las intersticiales quedan por fuera³. Además, en el hombre, por presentar el cromosoma Y, la expresión del antígeno se confirma no solamente a las células gonadales XY sino también a las células somáticas XY⁵⁻⁹.

Demostrada la existencia del antígeno H-Y y su carácter testículo determinante, el siguiente paso consistió en localizar y ubicar en el cromosoma Y el lugar (locus) del gene encargado de controlar la síntesis del antígeno. Desde el punto de vista citogenético se hicieron grandes aportes a este interrogante, cuando mediante el uso del cariotipo se obtuvieron los siguientes hallazgos:

1. En los embriones que durante su evolución habían perdido el brazo corto del cromosoma Y no se desarrollaba el testículo.
2. Tampoco tenían tejido testicular los individuos que presentaban isocromosoma Y de brazo largo 46,Xi (Xq).
3. Los individuos con isocromosoma Y de brazo corto 46,Xi (Xp), sí presentaban testículo o tejido testicular¹⁰.

De esta manera se determinó^{10,11} que el locus H-Y testículo-determinante se encuentra normalmente a nivel del brazo corto del cromosoma Y. Por otra parte, cabe desatacar también que en el brazo largo del cromosoma Y se encuentran los factores o por lo menos la información necesaria, para inducir la espermatogénesis¹². El gene H-Y se podría considerar como un gene estructural codificador del antígeno aunque parece más probable que actúe como gene regulador (del gene o genes estructurales codificadores), pues normalmente no parece estar bajo el control de ningún otro gene^{9,10}.

Con respecto al desarrollo masculino no se ha demostrado relación testosterona-antígeno H-Y. En efecto, la privación de testosterona no elimina el antígeno H-Y, ni su administración induce la aparición del antígeno. El cromosoma Y no participa en la elaboración de testosterona la cual facilita el desarrollo masculino una vez organizado el testículo pues tanto las células XX como las XY la producen. La acción masculinizante de la testosterona sobre las células corporales es mediada por el producto de un gene -posiblemente regulador- localizado en el cromosoma X que activa todos los genes requeridos para la manifestación del fenotipo masculino en respuesta a la testosterona circulante.

Por otro lado, no se ha visto que la función del cromosoma Y se afecte cuando lo acompañan uno o más cromosomas X como en individuos XXY, XXXY lo cual disminuye la posibilidad de influencia del ambiente hormonal masculino en la expresión del antígeno H-Y¹³.

Lo dicho hasta ahora se puede resumir así:

1. El cromosoma Y dirige el desarrollo testicular desde el gene H-Y por intermedio del antígeno H-Y.

2. En todo embrión carente de cromosomas Y su gónada indiferente se desarrolla como ovario^{3,14,15}.

3. Todo hombre normal por su cromosoma Y es antígeno H-Y⁺ en tanto que la mujer es antígeno H-Y⁻ en cada una de sus células. La cantidad de antígeno H-Y en humanos con dos cromosomas Y es mayor que la de aquellos con solo un cromosoma Y⁴.

4. Todo individuo con testículo u ovotestis es antígeno H-Y⁺.

5. El desarrollo masculino es controlado desde un gene regulador que se localiza en el cromosoma X.

6. Son bajas las posibilidades de influencia del ambiente hormonal masculino en la expresión del antígeno H-Y.

En los mamíferos, concretamente en el hombre, el antígeno H-Y testículo determinante ligado al cromosoma Y, encuentra su mejor situación de prueba en el estudio de individuos fenotípicamente intersexuales sobre todo en aquellos en quienes el sexo gonadal no concuerda con el sexo cromosómico determinado por el cariotipo. La característica celular H-Y⁺ (absorción de anticuerpo H-Y) se asocia con la formación de estructuras testiculares (aunque no sean completamente funcionales) independientemente del cariotipo o fenotipo.

Los siguientes ejemplos constituyen pruebas de la importancia de reconocer el mencionado antígeno: Hombres XX, hermafroditas verdaderos XX, y mujeres XY.

Hombres XX. Se ha informado sobre la existencia de hombres con cariotipo XX, testículo y antígeno H-Y positivos parecidos a los descritos en el síndrome de Klinefelter pero con XX en lugar de XXY. Estos casos llevan a suponer que el control del desarrollo testicular pudiera no depender básicamente del cromosoma Y sino de un cromosoma X, o inclusive de algún autosoma. Es razonable pensar esto porque aun cuando normalmente el locus H-Y se localiza en el cromosoma Y es posible que por efecto de un daño estructural del cromosoma -una translocación por ejemplo- el locus se traslade (Figura 1) a un cromosoma X o a un autosoma y desde su nueva posición actúe como testículo-determinante^{11,18}.

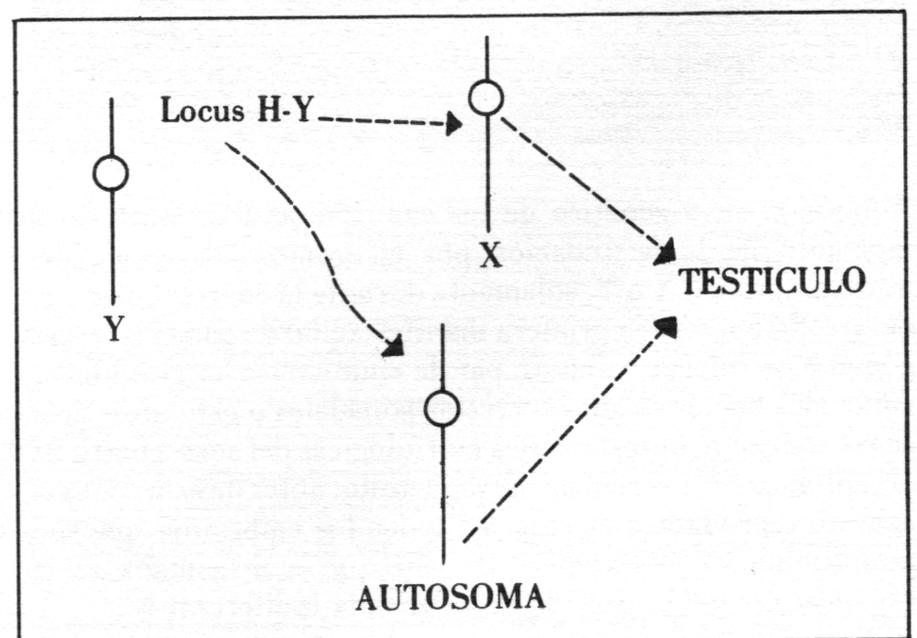


Figura 1. Mecanismo que explica cómo ocurre el traslado del locus H-Y situado normalmente en el cromosoma Y, hacia un cromosoma X o un autosoma. Siendo así, cualquiera de estos que se transmita determinaría la formación de testículo; si el transmitido es el Y sin su locus H-Y el embrión no desarrollará testículo.

Siendo que el antígeno H-Y constituye la expresión del locus H-Y bien puede asumirse que todo individuo que presente dicho locus en cualquier cromosoma es antígeno H-Y positivo, lo cual hace pensar, con muy buena base, que la diferenciación testicular se relaciona más estrechamente con la presencia del antígeno H-Y en el medio gonadal que con la presencia de un cromosoma Y intacto o no. Entonces, en estos hombres XX pudo ocurrir que el segmento (no claramente visible) o locus H-Y del cromosoma Y se haya trasladado a un X o a un autosoma permaneciendo como testículo determinante.

Se explica entonces que por pérdida del locus H-Y un individuo de cariotipo 46,XY no tenga testículos y sí ovarios y sea antígeno H-Y negativo, en contraste con un individuo de cariotipo 46,XX que por adquirir dicho locus tiene testículo y es antígeno H-Y positivo^{8,10,11,13}.

Hermafroditas verdaderos XX. En los hermafroditas verdaderos de cariotipo XX, antígeno H-Y positivos y con tejido ovárico y testicular, se explicaría su condición al tener en uno de sus X o en un autosoma el locus H-Y.

Si se asume que el locus está incorporado a uno de los dos cromosomas X de cada célula del tejido gonadal, entonces de acuerdo con la hipótesis de Lyon (Figura 2) si uno de los cromosomas X se inactiva al azar, aquel que parte el locus H-Y y permanezca activo inducirá tejido testicular, en tanto que si se inactiva se desarrollará tejido ovárico porque en el otro X que estaría activo no está presente el locus H-Y^{9,16,17}.

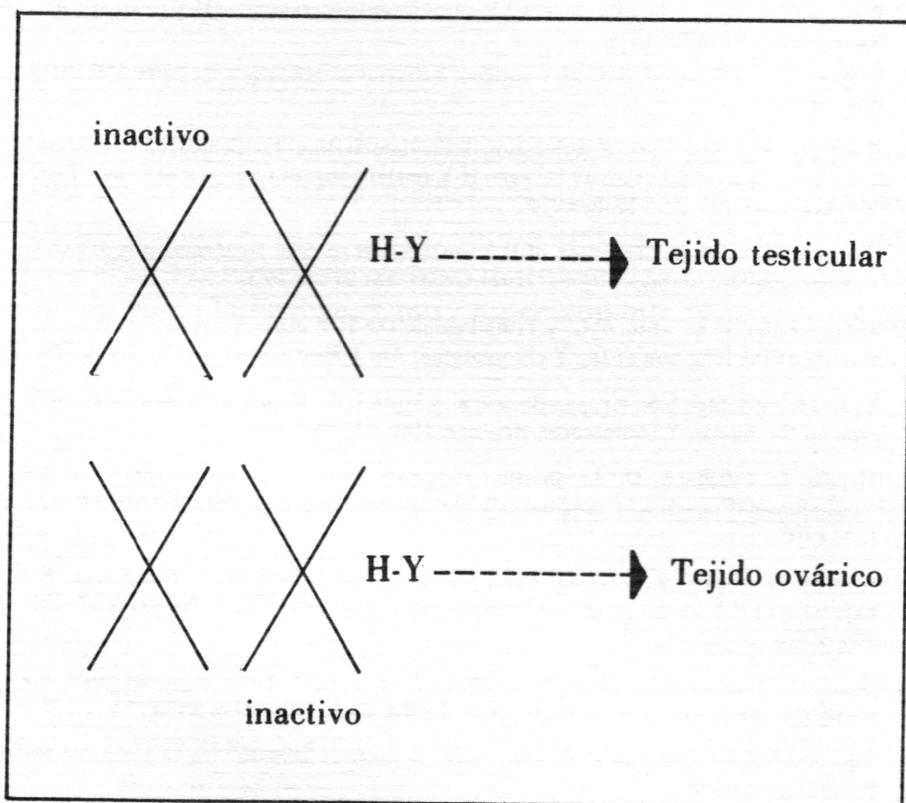


Figura 2. En hermafroditas verdaderos XX es posible de acuerdo con la hipótesis de Lyon que en unas células gonadales el cromosoma X activo que parte el locus H-Y organice tejido testicular; si está inactivo la gónada se desarrollará como ovario.

La explicación de la expresión del antígeno H-Y en hermafroditas verdaderos XX y en hombres XX según el modelo de translocación Y-X, y Y autosoma también podría encontrarse en las siguientes hipótesis: en primer lugar, en la mutación de un gene autosómico dominante que adquirió la función masculino-determinante; parece razonable también la posible

existencia de un mosaicismo XX/XY para los hombres XX, y XX/XXY para los hermafroditas XX en donde las líneas celulares XY y XXY respectivamente, no se han descubierto; no se descarta desde luego, la pérdida del cromosoma Y durante el desarrollo¹⁸.

Mujeres XY. En estos casos es posible que un gene mutado que se situó en el cromosoma X reprima la actividad génica del locus H-Y con lo cual las gónadas de estos embriones XY se desarrollan como ovarios; también se ha propuesto como alternativa, quizás más simple, que el locus mutante del X inhiba el crecimiento de la gónada en desarrollo por supresión de las mitosis no alcanzando el tamaño gonadal crítico para desarrollarse hacia testículo (por presentar un cromosoma Y) y consecuentemente se desarrolla hacia ovario¹⁶.

Las mujeres XY afectadas por feminización testicular, condición debida a un gene ligado al cromosoma X, son antígeno H-Y positivas. Su desarrollo genital femenino ocurre a pesar de tener testículos intraabdominales⁷. Como se sabe, en esta condición hay un bloqueo en la respuesta de los tejidos a su masculinización por andrógenos y es explicable la presencia de testículos porque su cromosoma Y es funcional.

En contraste con la situación anterior, existe un desorden extraordinariamente complejo ligado al cromosoma X en el leming *Myopus schisticolor*, por el cual los animales XY se convierten en hembras fértiles y aunque sus células son XY, son antígeno H-Y negativos. El análisis genético sugiere que el defecto ligado al X es una pérdida de la expresión del gene sobre el antígeno H-Y. En otras palabras, el gene mutante del X suprime el gene del cromosoma Y que codifica al antígeno; así que en ausencia del antígeno las gónadas de los embriones XY se desarrollan como ovarios. Una condición de etiología similar a la de estas hembras XY se observa en personas que sufren síndrome de Swyer o disgenesia gonadal pura de tipo XY, en donde las pacientes son mujeres con gónada acintada y fibrosa a pesar de tener un cromosoma Y. Se han informado casos de recurrencia en hermandades y a través de generaciones. La herencia de esta condición es compatible con la mutación de un gene (o genes) que se liga al cromosoma X, o con un gene autosómico dominante limitado al sexo masculino. Así se torna viable la hipótesis que el gene estructural que codifica el antígeno H-Y se encuentra en el cromosoma X y su regulación depende del locus H-Y del cromosoma Y^{16,18,19}. Esto explica que tales pacientes sean antígeno H-Y negativos.

El hecho que en humanos haya gónadas acintadas y fibrosas mientras que en el leming las hembras XY tienen ovarios funcionales, no es sorprendente pues los ovarios de los mamíferos con solo un cromosoma X (en S. X0) pierden sus células germinales a una tasa alta y si esto ocurre tempranamente en el desarrollo, también pierden su arquitectura característica que degenera en cintas de tejido conectivo. En el leming la fertilidad de las hembras XY está asegurada por un proceso de no disyunción ocurrido en el ovario por lo cual las células XY originaron ovocitos XX al perder el cromosoma Y¹⁶.

De los contenidos anteriores se podría generalizar lo siguiente: Todo individuo que posea testículos o aun ovotestis expresa el

antígeno H-Y sin tener en cuenta la aparente presencia o ausencia del cromosoma Y; por el contrario, todo individuo que no organiza testículo a pesar de la presencia aparente del Y, no expresa el antígeno.

OBTENCION

Para obtener el suero anti H-Y se inmunizan ratones hembras mediante la inyección de células (dérmicas, esplénicas, de nodos linfoides) de ratones machos. Para mejores resultados conviene emplear ratones del mismo linaje isogénico^{5,18,20}.

Por pruebas de citotoxicidad se sabe que el locus H-Y del ratón se relaciona antigénicamente con el de curí, rata y hombre. Según parece, este antígeno producto de la expresión del locus H-Y, es compartido por la mayoría de los vertebrados, lo cual revela una estabilidad filogenética extraordinaria^{6,18}.

DETERMINACION

La presencia del antígeno H-Y en las células de un individuo se determina mediante el empleo de pruebas indirectas de citotoxicidad donde primero se absorbe el anticuerpo y luego reacciona con espermatozoides frescos de ratón²¹.

El antígeno se revela según su habilidad para absorber la actividad del suero anti H-Y. La naturaleza indirecta del ensayo, la actividad antigénica débil del antígeno H-Y y la necesidad de mantener esperma fresco del ratón, todo esto combinado en el mismo ensayo, le hace difícilmente realizable en los laboratorios de investigación⁴.

Si el suero anti H-Y es absorbido en leucocitos de machos control, aquellos removerán el anticuerpo y el suero resultante (absorbido) se mostrará inactivo cuando su supuesta citotoxicidad se pruebe contra espermatozoides, que permanecerán vivos, en especial los portadores del cromosoma Y.

En tanto, si el antisuero es absorbido en leucocitos de hembras control, retiene la citotoxicidad residual y al probarlo contra espermatozoides solamente morirán los portadores de cromosoma Y.

Cuando el antisuero H-Y se absorbe con leucocitos problema, es decir, contra células de un individuo del cual se quiere comprobar si es antígeno H-Y positivo o negativo (con el objeto de constatar la presencia o no de tejido testicular), el antisuero retendrá su citotoxicidad si los leucocitos absorbidos son antígeno H-Y negativos y matará a aquellos espermatozoides portadores del cromosoma Y. Si los leucocitos absorbidos son antígenos H-Y positivos el antisuero perderá su citotoxicidad y será inocuo al probarlo contra espermatozoides, en particular los portadores del cromosoma Y.

APLICACIONES

En vista de la acción del antígeno H-Y en la diferenciación testicular su determinación es útil en los siguientes casos:

1. Cuando hay problemas de maldefinición sexual cuya evaluación citogenética (cariotipo) muestra discordancia entre los sexos cromosómico y gonadal.
2. Cuando se sospecha gónada virilizada en fenotipos femeninos de cariotipo XY, como ocurre en la feminización testicular.
3. En general, cuando con la evaluación cromosómica se descubren alteraciones estructurales del cromosoma Y que comprometen el desarrollo gonadal.

SUMMARY

The primary determination of sex in mammals appears under the control of locus H-Y by the activity of its antigen H-Y. Testicular organization depends more on the antigen in the gonads than on the presence of the Y chromosome. It is thus important to determine the antigen in sexual maldefinitions to confirm the presence of the testes.

REFERENCIAS

1. Langman, J.: *Embriología Médica*. 3a. ed. Interamericana S.A., 1976.
2. Moore, K.L.: *Embriología Clínica*. Ed. Interamericana S.A., 1975.
3. Wachtel, S.S. y Ohno, S.: Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex. *Nature* **257**: 235-236, 1975.
4. Gerald, P.S.: The H-Y antigen and male sexual development *New Eng J Med* **300**: 788-789, 1979.
5. Carswell, E.: Serological demonstration of H-Y (male) antigen on mouse sperm. *Nature* **232**: 478-480, 1971.
6. Wachtel, S.S., Koo, G.C. y Boyse, E.A.: Evolutionary conservation of H-Y (male) antigen. *Nature* **254**: 270-272, 1975.
7. Silvers, W.K. y Wachtel, S.S.: H-Y antigen: Behavior and function. *Science* **195**: 956-960, 1977.
8. Wachtel, S.S., Koo, G.C., Zuckermann, E.E., Hammerling, U., Scheid, M.P. y Boyse, E.A.: Serological cross reactivity between H-Y (male) antigens of mouse and man. *Proc Nat Acad Sci* **71**: 1215-1218, 1974.
9. Ohno, S.: A hormone-like action of H-Y antigen and gonadal development of HY/XX mosaic males and hermaphrodites. *Hum Genet* **35**: 21-25, 1976.
10. Moreira-Filho, C.A., Otto, P.G. y Frota-Pessoa, O.: H-Y gene expression in apparent absence of the long arm of the Y chromosome. *Am J Med Genet* **4**: 135-139, 1979.
11. Koo, G.C., Wachtel, S.S., Krupen-Brown, K. y Mittl, L.R.: Mapping the locus of the H-Y gene on the human Y chromosome. *Science* **198**: 940-942, 1977.
12. Tiepolo, L. y Zuffardi, O.: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent position of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* **34**: 119-124, 1976.
13. Bennett, D., Boyse, E.A., Lyon, M.F., Mathieson, B., Scheid, M. y Yanagisawa, K.: Expression of H-Y (male) antigen in phenotypically female Tf_m/Y mice. *Nature* **257**: 236-238, 1975.
14. Dosik, H., Wachtel, S.S., Khan, F., Spengel, G. y Koo, G.C.: Y-chromosomal genes in a phenotypic male- with a 46, XX karyotype. *JAMA* **236**: 2505-2508, 1976.
15. Moreira, F.C.A.: Antígeno H-Y: Aplicacoes en genética humana. Universidade de Sao Paulo, Brasil, 1978.
16. Mittwoch, U.: H-Y antigen and the growth of the dominant gonad. *J Med Genet* **14**: 335-338, 1977.
17. Winters, S.J.: H-Y antigen mosaicism in the gonad of a 46, XX true hermaphrodite. *New Eng J Med* **300**: 745-749, 1979.
18. Moreira, F.C.A.: Antígeno H-Y e determinacao primaria do sexo. *Rev Bras Pesq Med Biol* **10**: 345-347, 1977.
19. De La Cruz, J.A.: Pruebas de citotoxicidad con suero anti H-Y. Laboratorio Citogenética (mimeografiado). Universidad del Valle, Cali., 1980.
20. Wachtel, S.S. y Koo, G.C.: H-Y antigen and origin of X-Y female wood lemming (*Myopus schistocolor*). *Natures* **264**: 638-639, 1976.