

FERNANDO SANCHEZ TORRES

## A PROPOSITO DEL INACCESIBLE GENE DEL SEXO

En su última entrega la *Revista UN* ha recogido de *Le Monde* un artículo de carácter científico relacionado con las más recientes investigaciones sobre el apasionante tema de la determinación del sexo durante el proceso de la reproducción animal, particularmente de la humana. Por eso, por ser apasionante, y por prestarse para mayores comentarios, he considerado oportuno meter baza en el asunto, añadiéndole algunos ingredientes históricos y anecdotáticos.

Al hombre, desde muy antiguo, le ha interesado sobremanera poseer la capacidad para seleccionar el sexo de sus hijos, a su libre albedrío. Seguro que de haberla tenido, de muchos males se hubiera librado la humanidad. Recordemos la costumbre establecida en la China y en la India de sacrificar a los recién nacidos de sexo femenino. No obstante que tan repugnante costumbre es castigada, aún se practica.

Aristóteles recomendaba a las mujeres que quisieran concebir un varón que se concentraran mentalmente durante el acto sexual, pensando que lo iban a tener, y luego acostarse hacia el lado derecho, por ser el más caliente. También aconsejaba el sabio estagirita que el amor se hiciera con viento norte para concebir un niño y con viento sur para una mujercita. Hipócrates, por su parte, aconsejaba atar una cuerda al testículo derecho para estimular la producción de varones, o al izquierdo si lo que se deseaba era una hembra.

La teoría de los lados derecho e izquierdo prevaleció durante mucho tiempo. Cuenta Elizabeth Whelan en su libro *Boy or Girl?* que el doctor Ernest Rumley Dawson, miembro del Consejo de la Sociedad de Obstetricia de Londres y de la Sociedad Real de Medicina, sostenía la tesis, a principios del siglo XX, de que existían "óvulos niñas" y "óvulos niños", los primeros producidos por el ovario izquierdo y los segundos por el derecho (1). Recomendaba, por eso, que si lo que deseaba la pareja era un niño, la esposa debía evitar montar a caballo porque esto podía comprimir el ovario derecho; además, durante el acto sexual la mujer debía colocarse del lado cuyo ovario quería que actuara. Por supuesto que la teoría de Dawson fue atacada por aquellos colegas suyos que habían observado mujeres que habían tenido hijos varones no obstante haberles sido removido su ovario derecho. Dawson les respondía sagazmente: de seguro que en esos casos el cirujano debió dejar un pedacito de ovario derecho. Estaba tan seguro de su teoría que publicó en 1909 un libro titulado *El origen del sexo del hombre* (2). Su esposa, en una edición póstuma, registró lo siguiente: "Abrigo la esperanza íntima, al igual que mi esposo, que el avance científico establecerá algún día la verdad que este libro intenta explicar".

Si el doctor Dawson hubiera sostenido la tesis de que existen "espermatozoides niñas" y "espermatozoides niños", la posteridad le hubiera

dado la razón, como veremos adelante.

En 1891 H. Henking, investigando en el macho de un hemíptero (*Pyrrhocoris*), encontró que en la mitad de sus espermatozoides existía un elemento cromático especial. Por no comprender su papel o significado lo llamó "cromosoma X". En los diez años siguientes su observación fue corroborada por otros investigadores, estudiando otro tipo de animales. Pero fue McClung, que había trabajado con saltamontes, quien en 1901 sugirió que ese cromosoma X podía estar relacionado con la determinación del sexo, quizás como productor de machos (3). En 1905, N.M. Stevens, analizando una especie de escarabajo, el *Tenebrio*, demostró que también existía otro cuerpo más pequeño que el X, el "Y", y sostuvo que en las hembras se observaba doble par de X y en el macho la asociación XY (4). El norteamericano E.B. Wilson confirmó en el mismo año esos hallazgos en varias clases de animales. Seis años después viene el admirable y revolucionario hallazgo del naturalista Thomas Hunt Morgan quien, estudiando la mosca del vinagre, o *Drosophila* de vientre negro, demostró, mediante innumerables cruzamientos, que cada cromosoma es un rosario de microscópicas unidades, colocadas en un orden estricto y determinado, cada una de las cuales desempeña una función definida (5). Son los "genes", productores de los caracteres hereditarios, que en concepto de E. W. Sinnott pueden ser considerados como las unidades fundamentales de la vida (6).

(3) ROSTAND, J. *La formación del ser*. Ed. Suramericana, Buenos Aires, 1956, p. 173.

(4) STEVENS, N. M. "Studies in spermatogenesis with especial reference to the accessory chromosome". Carn. Inst. Wash., publ. 33, 1905.

(5) MORGAN, T. H. "An attempt to analyze the constitution of the chromosomes on the basis of sex-limited inheritance in *Drosophila*". *J. Exp. Zoology* 11, 1911.

(6) SINNOT, E. W.; DUNN, L. C. y DOBZHANSKY, T. *Principios de Genética*. Ediciones Omega, Barcelona, 1961, p. 51.

\* El autor es profesor Titular, Emérito y Honorario, de la Universidad Nacional. Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina y Miembro Fundador de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina.

(1) WHELAN, E. Pocket Books, New York, 1977.

(2) DAWSON, E. R. *The causation of sex in man*. H.K. Lewis, London, 1909 (Citado por E. Whelan).

En 1923 T. Painter, guiándose por las observaciones de Henking, de McClung y de Stevens, demostró citológicamente que en el hombre también existían los cromosomas X y Y (7). Los investigadores ingleses Peter Barlow y C.G. Vosa lograron en 1970 desarrollar un procedimiento químico capaz de identificar en el esperma los cromosomas Y. Utilizando crinaquina encontraron que la mitad de los espermatozoides mostraban en sus cabezas un cuerpo fluorescente bajo la acción de una luz con vapor de mercurio. A ese elemento lo llamaron "cuerpo F", que no es otra cosa que el cromosoma Y (8). Dado que no era posible disponer de un colorante que pusiera en evidencia el cromosoma X, los espermatozoides que carecieran del cuerpo fluorescente tenían que ser femeninos. Así quedó establecido que existían "androspermos" y "ginospermos" y que la determinación del sexo, por lo tanto, estaba a cargo del varón.

Viene ahora el asunto que sirvió de tema al articulista de *Le Monde*: David C. Page, del Instituto Whittlehead de Investigaciones Biomédicas de Cambridge, dirigió un estudio alrededor del cromosoma Y, y que lo llevó a pensar que se trataba de un hallazgo trascendental, un hito en la biología. Tal investigación fue dada a conocer en la revista *Cell* en 1987 (9). Se trataba nada menos que del descubrimiento en el cromosoma Y del gene que determina que el óvulo fecundado se convierta morfológicamente en un macho. Dicho gene fue bautizado TDF (Testis Determining Factor), pues se creyó que su presencia era la que hacía que el embrión en sus primeras fases del desarrollo diferenciara el tejido testicu-

lar para convertirse en varón. Ese gen TDF era, pues, el codificador de una proteína denominada ZFY (Zinc Finger Protein) que actuando sobre el ADN orientaría la gonada fetal indiferenciada hacia el sexo masculino. Según los investigadores era de esperar que algo similar ocurriera con el cromosoma X. Además –tal como lo manifestó Peter Goodfellow, del Fondo Imperial para la Investigación del Cáncer, en Londres, y muy interesado también en el tema– con ese descubrimiento se había logrado un modelo de insospechadas perspectivas. Más allá –dijo– de conocer cómo ocurre la orden que dispone que la gonada indiferenciada sea macho o hembra, se espera que puedan descubrirse las proteínas que deciden, por ejemplo, que una célula sea hueso y otra piel (10). Pero, para gran desencanto de todos, M.S. Palmer, a la cabeza de un grupo de investigadores ingleses –entre ellos el mismo Goodfellow–, trabajando con otros del Instituto Pasteur de París, comunicó más tarde, a finales de 1989, que habían encontrado evidencias de que el gene descrito no era el factor determinante de testículos (11).

Así las cosas, la situación se retrotrae a las épocas del ginospermo y del androspermo. El *cómo* ocurre la diferenciación sexual sigue siendo un enigma. Para quienes no están familiarizados con los fenómenos biológicos de la reproducción animal conocidos hasta ahora, conviene advertir que el sexo se determina desde el momento mismo de la concepción, dependiendo de que sea un ginospermo (XX) o un androspermo (XY) el que fertilice el óvulo, que siempre lleva doble carga femenina (XX). No obstante, la definición de los caracteres sexuales morfológicos sólo se verifica en la séptima semana del desarrollo embrionario. Puede ocurrir que nazca un individuo con

genotipo XY pero su fenotipo corresponda al sexo femenino (XX). Precisamente, las investigaciones de Page como las de Palmer fueron llevadas a cabo en individuos de sexo ambiguo, que son una rareza en la práctica. Como ya anotamos, Page y sus colaboradores creyeron haber identificado la proteína que da la orden para que la gonada aún indiferenciada morfológicamente se decida a ser testículo.

Pese a que esos sutiles mecanismos continúan ignorados, los científicos, con sentido pragmático, siguen buscando la manera de preseleccionar el sexo. Se han ensayado la centrifugación y sedimentación del esperma, como también la electrofresis, para ver si por diferencia de peso o de carga eléctrica, pueden separarse los androspermos y los ginospermos. Por ejemplo, se debe a R.J. Ericsson y colaboradores, de la Schering Corporation, haber separado en 1973 los dos tipos de espermatozoides colocando el esperma humano en una columna de albúmina sérica de bovino, a través de la cual los portadores de cromosoma Y, más delgados y activos, se mueven con mayor facilidad y se colocan, después de una hora, en la parte inferior de la columna, en tanto que en la capa superior permanecen los cromosomas X junto con aquellos espermatozoides anormales o de escasa motilidad. Para propiciar la fertilización con un ginospermo se insemina la mujer con los espermatozoides que ocupan la zona baja de la columna (12). Basados en esta propuesta, Burstein y Schenker, de Jerusalem, Israel, presentaron en 1985 una nueva técnica que permite a los espermatozoides Y mantenerse con excelente vitalidad (13). Por su parte Rihachi Iizuka, de Tokio, dio a conocer en 1989 otra técnica de sedi-

(7) PAINTER, T. "Studies in mammalian spermatogenesis. II. The spermatogenesis of man". *J. Exp. Zoology* 37:291, 1923.

(8) BARLOW, P. y VOSA, C.G. "The Y chromosome in human spermatozoa". *Nature* 226: 961, 1970.

(9) PAGE, D.C., MOSHER, R.; SIMPSON, E. M. et al. "The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein" *Cel* 51: 1091, 1987.

(10) TIME, January 4, 1988, p. 45.

(11) PALMER, M. S.; SINCLAIR, A. H.; BERTA, N. A. et al. "Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor". *Nature* 342: 937, 1990.

(12) ERICSON, R. J.; LANGEVIN, C. N. y NISHINO, M. "Isolation of fractions rich in human Y sperm" *Nature* 246: 421, 1973.

(13) BURSTEIN, P. y SCHENKER, J. G. "High long-standing fertilizing capacity of human sperm isolated for male sex preselection". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151: 795, 1985.

mentación que facilita la segregación de los ginospermos (14).

Pero, sin lugar a dudas, las experiencias más atrevidas, y las de verdad efectivas, tienen que ver con la manipulación genética. En 1968, Robert Edwards y Richard Garner, del Departamento de Fisiología de la Universidad de Cambridge, luego de conseguir la fertilización *in vitro* de unos óvulos de conejas, identificaron la cromatina sexual en los embriones en fase de blastocisto. Identificado el sexo era sembrado en el útero de la coneja aquel que hubiera sido escogido. En la actualidad, cuando se puede manipular el DNA celular, la técnica de Edwards y Gardner quedó relegada. Por lo menos así lo ha demostrado recientemente el doctor Alan Haydsde del Hammersmith Hospital, de Londres. Luego de la fertilización *in vitro*, utilizando gametos humanos, se pudo "separar" el embrión mediante la amplificación del DNA del cromosoma Y, proceso que lleva de seis a ocho horas. Identificado el sexo, el embrión seleccionado se implanta en el útero materno. Por supuesto que este tipo de investigación ha sido cuestionada éticamente.

Pero lo que ocurre en la intimidad cromosómica pronto será conocido. Así se colige del anuncio del "Programa Genoma", o mapa cromosómico de la especie humana, hecho por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. Para ese efecto se ha creado el Comité Consultivo sobre Genoma Humano, compuesto por expertos en computación, biólogos, eticistas, ingenieros e industriales de la ciencia, y dirigidos por el famoso biólogo molecular Morton Zinder. Además, el proyecto ha sido encomendado nada menos que a James Watson, premio Nobel por el descubrimiento del DNA. Al descifrarse el mensaje oculto en su código químico, el mapa genético de seguro revelará lo que aún ignoramos del gene del sexo.

(14) IIZUKA, R. "Sperm donation and sex selection" *Abstracts VI World Congress In vitro Fertilization and Alternate Assisted Reproduction*, Jerusalem, April, 1989, p. 69.

JORGE SAUL GARCIA

## CARDIOPATIAS CONGENITAS ¿ESTAMOS PREPARADOS EN COLOMBIA PARA AFRONTAR ESTE RETO?

Está calculado que nacen entre 7 a 10 niños con cardiopatías por cada mil nacidos vivos cada año. De tal forma que para la población colombiana hay cada nuevo año 4 a 5 mil niños con lesiones congénitas del corazón. Este grave problema cobra una importancia muy grande, una vez que otros como la diarrea, las deshidrataciones, los desequilibrios hidroelectrolíticos, que antes eran causa de las primeras cifras de morbilidad y mortalidad, han sido controlados, en la edad pediátrica.

Desafortunadamente, tanto el diagnóstico como el manejo quirúrgico de estos niños requiere de un sofisticado equipo de alta tecnología, por lo demás costoso, además de profesionales altamente calificados en el campo de las cardiopatías, para garantizar el éxito, lo cual explica que haya en el país muy pocas instituciones que cumplen estos requisitos y, lo que es más grave, que puedan ser accesibles a las gentes sin ningún recurso.

La gran mayoría de las cardiopatías son entidades de manejo quirúrgico por la grave descompensación que ocasiona al enfermo y porque el pronóstico depende de la precosidad y del tiempo terapéuticamente útil en que se opere el niño. La esperanza de vida cambia radicalmente cuando se interviene rápidamente, pero el índice de mortalidad es muy alto en caso contrario.

Vemos pues que este problema es en esencia un verdadero reto de salud que es preciso asumir sin remedio. Es además la universidad la que debe proveer la formación de las personas encargadas de llevar ade-

lante el proyecto, de coordinar la capacitación interdisciplinaria necesaria, de estimular permanentemente la investigación como único medio no sólo de responder a este desafío, sino de buscar y encontrar cada vez más y mejores servicios para la comunidad.

Durante la vida fetal el corazón va sufriendo una serie de cambios y transformaciones a lo largo del tiempo. Desde un punto de vista bien elemental, el corazón inicialmente es un tubo que se torsiona sobre sí mismo y se tabica interiormente dando origen a las cavidades normales (dos aurículas y dos ventrículos). También llegan al corazón las venas que traen la sangre oxigenada desde el pulmón. Quiere esto decir que así como el tabicamiento del tubo cardíaco debe ser "adecuado", sus conexiones con las venas, o con las arterias (aorta y pulmonar) que salen de él, deben ser "adecuadas".

Cualquier trastorno o alteración, o desarrollo incompleto de este tabicamiento o de las conexiones, puede originar cardiopatías congénitas (comunicaciones interauriculares- interventriculares, ventana aortopulmonar, discordancia auriculovertricular, drenaje venoso pulmonar anómalo, discordancia ventriculoarterial etc.). Se entiende además que a lo largo del tubo cardíaco pueden ocurrir en el desarrollo estrecheces - obstrucciones totales- dilataciones (estenosis valvulares-atresias-coartación de aorta, etc.), de tal forma que la gama de cardiopatías posibles es bastante amplia y cualquier combinación de varias anomalías es deseable esperar.