SEMINARIO DE FISIOLOGÍA MÉDICA II:

NEUROENDOCRINOLOGÍA DEL DESARROLLO. MADUREZ SEXUAL. DIMORFISMO SEXUAL Y SUS VARIANTES.

1. Neuroendocrinología del desarrollo.

La vida de todo ser humano comienza como hembra, pero seis semanas después de la concepción algunos embriones se rebelan contra este plan. Las ordenes las da un gen alojado en el cromosoma Y. El brazo ejecutor es una hormona, la testosterona. Ella es la responsable de la formación de lo que se conoce como hombre, una variante alternativa al diseño femenino inicial.

En un inicio, el sexo del embrión queda determinado en el momento de la fecundación según que el espermatozoide contenga un cromosoma X o un cromosoma Y. Sin embargo, transcurren varias semanas durante la embriogénesis humana sin que existan diferencias evidentes -aún al microscopio electrónico- entre un feto de sexo femenino y uno de sexo masculino. A partir de la expresión del gen SRY en los fetos XY, las futuras gónadas inician una serie de eventos caracterizados por expresión de proteínas, que determinan cambios citológicos, histológicos y funcionales característicos de los testículos. Este evento relativamente temprano en el desarrollo del sexo se denomina determinación sexual, dada su importancia determinante en el resto de los eventos que se suceden luego. Los testículos secretan dos hormonas, hormona anti-Mülleriana (secretada por las células de sertoli) y testosterona (células de leydig), cuya acción provoca la masculinización de los esbozos de los órganos genitales internos y externos, que no mostraban hasta entonces diferencias entre los sexos. La testosterona puede permanecer como tal o convertirse en dihidrotestosterona (más potente, producida por la acción de la testosterona en los tejidos diana). El proceso de diferenciación de los genitales se denomina diferenciación sexual fetal.

El comportamiento de niños y niñas será el producto tanto de las hormonas, como de la sociedad que le rodea. El eje gonadal (con control en el hipotálamo) determinará parte de este comportamiento determinando distintas funciones dependiendo de la edad (tanto en el feto como en la etapa exterior).

 Tras el nacimiento, el recién estrenado varón vive una adolescencia infantil. Su cerebro está inundado de testosterona, tanta como en un adulto. Esto es debido a que la hormona placentaria inhibe las gonadotropinas. El hipotálamo del RN se libera y comienza a producir gonadotropina (pico). Desarrolla circuitos nerviosos proclives a la conducta exploratoria y a los movimientos bruscos. Supone la maduración de centros nervisoos que conforman el carácter del sujeto (identidad de género) y el desarrollo de los genitales se deja a punto para la pubertad. En definitiva, se prepara para llevar a cabo su función como hombre. Seis meses después los niveles hormonales han bajado empicados, manteniéndose en estado de latencia durante los siguientes ocho años. Es lo que se denomina pausa juvenil o infancia. Se practican y perfeccionan los comportamientos aprendidos. A partir de los nueve años de edad una nueva explosión de testosterona tiene lugar. Su presencia se multiplica x 20, el adolescente está listo para cumplir con su cometido biológico. Se inicia la pubertad.

EXPLICACION DIBUJO: Regulación hormonal de la diferenciación sexual fetal. El testículo fetal posee dos poblaciones celulares con función endocrina: las células de Leydig y las células de Sertoli. Las células de Leydig producen testosterona, que viriliza los conductos de Wolff al unirse a su receptor nuclear ; también masculiniza el seno urogenital y los genitales externos, luego de ser transformada por la 5\_-reductasa en dihidrotestosterona (DHT), que se une al mismo receptor, pero con más afinidad. Por su parte, las células de Sertoli secretan hormona anti-Mülleriana (AMH) que provoca la regresión de los conductos de Müller, esbozos del útero, tubas uterinas y porción superior de la vagina, al unirse a su receptor de membrana.

1. Madurez sexual.

Entre las funciones que controlan las hormonas se incluyen, además del crecimiento y desarrollo como hemos explicado antes, la reproducción y las características sexuales. Las hormonas sexuales influyen de diferente manera en el desarrollo de la sexualidad desde la concepción hasta la madurez sexual, pues determinan el desarrollo de las características anatómicas, fisiológicas y de comportamiento que distinguen al hombre y a la mujer.

En el periodo de la pubertad es donde se produce la maduración de los caracteres sexuales primarios como son las gónadas y genitales y la aparición de los caracteres sexuales secundarios como son el desarrollo mamario, el vello y los cambios en la voz. Son cambios producidos por la elevada producción de testosterona en el testículo y estradiol en el ovario.

Lo primero que ocurre y que marca el inicio de la pubertad es un aumento de la secreción de GnRH, regulada por los centros superiores y el sistema límbico, con influencia de NT, esteroides sexuales y péptidos gonadales. La kisspeptina es la encargada de iniciar la liberación de GnRH. La pubertad se inicia con el aumento del volumen testicular.

Comenzamos por la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, el cual después de los seis meses de vida entra en reposo hasta la pubertad pues los niveles de gonadotrofinas descienden. El aumento de secreción de estas, sobre todo de LH, es el principal signo de inicio de esta etapa de la vida. Este patrón secretorio está controlado por el hipotálamo, pues libera la GnRH (o LHRH – hormona liberadora de hormona luteinizante) que es la causante de los altos niveles de testosterona en el niño hasta llegar a los valores de adulto. En la niña sin embargo el nivel de progesterona es mayor al principio.

En la pubertad se activa el eje hormona liberadora de hormona del crecimiento – hormona de crecimiento – factor de crecimiento similar a la insulina. Se eleva la producción, hasta triplicarse, de hormona del crecimiento relacionada con el aumento de producción de la GHRH y esto da lugar a una elevación de los niveles circulantes de IGF-1.

El desarrollo de los genitales ha sido clasificado por Tanner en cinco estadios para pene y escroto y otros cinco para el vello pubiano como podemos observar en la tabla adjunta:



Al igual que en los chicos, podemos clasificar el grado de desarrollo puberal de las c hicas en cinco estadios descritos por Tanner para el desarrollo mamario y el vello pubiano:



Debemos conocer los conceptos de **telarquia** (desarrollo mamario), **pubarquia** (aparición del vello sexual pubiano), y **menarquia** (inicio de los ciclos menstruales). Estos son los primeros signos puberales y aparecen aproximadamente a los once años, con un intervalo entre los ocho y los catorce años.

Se caracteriza por la elevación de la LH, FSH y estradiol dependiendo siempre de cada persona.

El inicio del desarrollo puberal y su progresión hasta alcanzar la madurez son controlados y regulados por múltiples factores neuroendocrinos y hormonales tales como neuropéptido Y, ácido gamma amionobutírico (GABA), endorfinas, interleucina, leptina y otros factores paracrinos y autocrinos.

1. Dimorfismo sexual y sus variantes.

El cerebro y los sexos

La orientación sexual está dada por el efecto del borbardeo hormonal en la gestación que sufrimos, desarrollándose el cerebro masculino y femenino unas regiones y estructuras específicas para cumplir funciones que determinan nuestro comportamiento y conducta sexual en cada género.

Dimorfismo sexual cerebral, diferencias y similitudes entre el cerebro masculino y femenino

Desde el inicio de los primeros grupos humanos , la organización siempre se ha visto marcada por la diferencias de tareas entre hombres y mujeres. El hombre siempre havia estado encargado de tareas que imponían fuerza y agilidad, y sobre todo, el dominio del espacio a través de los sentidos , el calculo con un razonamiento lógico. La búsqueda del alimento y el instinto de consercacion y de perpetuación de la especia se condensa en la configuración de una masa derevral con un desarrollo importante de los nucleos preopticos hipotalámicos, una hemisferizacion izquierda u con una mejora de las capacidades cisuespaciales u regiones relacionadas con el calculo, la lógica el razonamiento etc.

En el caso femenino, han sido encargadas de la concepción y del cuidado de los hijos, en labores de comunicación necesarias para entablar relaciones sociales, educar y aprender. Las funciones mas desarrolladas en las mujeres serian las habilidades lingüísticas , deductivas y su sensibilidad emocional y de recepción, con una gran hemisferizacion derecha, por tanto un mayor desarrollo de la parte emocional cerebral.

Las diferencias que se relacionan con el sexo en la expresión fenotípica del genotipo se denominan dimorfismo sexual. La orientación sexual y los comportamientos sexuales están relacionados con el desarrollo por acción hormonal androgénica en las zonas alrededor del tercer ventrículo y en el hipotálamo anterior y en la corteza. Todos estos cambios se dan en el desarrollo de etapas tempranas fetales.

El desarrollo de los dimorfismos sexuales es el resultado del sexo cromosómico. Las gónadas son las responsables de producir la mayor parte de las hormonas sexuales circulantes.

En un principio el modelo básico de embrión en desarrollo es femenino y el cerebro lo es así mismo. Si hay cormosoma Y, éste contiene una región determinante del sexo o RYDS, donde se encuentra el gen de factor determinante de testículos o FDT , la cual codifica una proteína que se une al ADN e induce a la diferenciación gonadal para testículos.

La acción de la FDT comienza sobre el embrión asexuado y se expresa a la 6 o 7 semana con la aparición de testículos. Los testículos comienzan a secretar testosterona que induce los efectos masculinizantes, especialmente en el encéfalo, así se inhibe el fenotipo femenino (gracias a la liberación de la hormona antimulleriana de las células de Sertoli)

(dejamos claros que la testosterona no es en si la que realiza la cascada de reacciones, si no el estradiol es el agente activo , gracias a la enzima aromatasa que se encuentra en estas células. Cuando se pasa la barrera hematoencefálica y llega la testosterona a la región preóptica, las células nerviosas presentan la aromatas y resulta el estradiol)

En animales inferiores este núcleo se representa con el núcleo sexual dimórfico del área preóptica, que cumple funciones sexuales y reproductvas , con los consiguientes comportamientos sexuales del macho. Este nucleo se encuentra atrofiado en hembras y homosexuales.

En los mamíferos los fetos están expuestos a los estrógenos generados por el ovario y la placenta materna, entre ellos el estradiol, lo particular es que este estradiol no afecta a los fetos hembra porque existe una proteína linerada por la placenta, la alfa fetoproteina, que se une a la hormona inactivándola , sin que se den efectos masculinzantes en el feto XX. En el feto masculino se realiza una oleada temprana de testosterona que no es inactivada por la alfa fetoproteina , u esta preteina no inactiva el estradiol de la conversión de testosterona , porque no piede pasar la barrera hematoencefálica como lo hace la testosterona para llegar la intersticio cerebral.

DIFERENCIAS CEREBRALES ENTRE HOMBRE Y MUJER

1. Cuerpo calloso: es el tejido fibroso que conecta los hemisferios derecho e izquierdo. El cuerpo calloso femenino es mayor que el del hombre
2. Hipotálamo: el área preóptica y el núcleo supraquiasmático tienen claras diferencias:ç
	1. Área preóptica: involucrada en el proceso de apareamiento. EN los hombres es unas 2.2 veces mayot que en las mujeres, y contiene el doble de células.
	2. Nucleo supraquiasmático : esta involucrado en los ritmos circadianos y los ciclos reproductivos. La única diferencia entre hombres y mujeres en esta zona es la forma. En los hombres es esférico y en las mujeres mas alargada. Es posible que la forma influya en las conexiones que establece esta zona con otras áreas de cerebro, especialmente del hipotálamo.

El cerebro de la mujer es un 11% menor que el del hombre, el cerebro femenino está más finamente desarrollado. El cerebro está compuesto de materia gris (donde se procesa la información), materia blanca ( fibras largas que transmiten impulsos nerviosos) y liquido cefalorraquídeo.

Así , el cerebro femenino tiene ciertas ventajas en el procesamiento de la información. Los varones tienen mayor cantidad de materia blanca, lo que permite que la información se mueva con más facilidad de una región del cerebro a otra. El mayor volumen de líquido cefalorraquídeo permite que el cerebro masculino sea mas resistente a los golpes. El cuerpo calloso al ser mas grande en la mujer facilita la comunicación verbal.

* Diferencias cognitivas

EN VARONES: una mayor habilidad visuespacial. Mayor razonamiento matemático

EN MUJERES: mejor habilidad lingüística, mayor velocidad perceptiva, tareas manuales motoras finas. Memoria verbal.

* Diferencias anatómicas

Los cerebros de varones son de un mayor volumen que el de las mujeres. En el hombre hay un mayor volumen de sustancia blanca y en la mujer de sustancia gris.

En el aprendizaje: las niñas dominan mejor el aprendizaje verbal, aunque los niños tienen mayores habilidades espaciales y mas facilidad perceptiva .

El cerebro y la conducta sexual

La función neuroendocrina y la conducta sexual y reproductiva están moduladas por la corteza cerebral , especialmente por el lóbulo temporal donde se encuentra la amígdala, que dirige la conducta sexual.

RECEPTORES HORMONALES

El RNA lleva a la producción de hormonas que modifican la conducta . las neuronas tienen receptores gonadales, y se encontró que su distribución predominante es en el hipotálamo, la amígdala, el tronco cerebral y la médula espinal. La distribución de los receptores de la corteza cerebral de ambos sexos explica las diferentes capacidades y las diferencias en la conducta secual reproductiva, cada sexo difiere del numero de moléculas receptoras de 4000 a 20000 por celula en distintos individuos.

En los humanos es considerable la variación en las cantidades de testosterona y estrógenos a los cuales se ha expuesto el feto normal durante su desarrollo. Esto explica la conducta homosexual de muchos individuos , los cuales en su edad fetal no fueron bombardeados por la testosterona.

Hasta hace poco, la interpretación intelectualista (la homosexualidad es *sólo* fruto de una decisión) fue la más difundida. Quizá como reacción, en tiempos recientes el acento se ha desplazado hacia lo puramente biologista, y se ha comenzado la búsqueda científica de diferencias genéticas o estructurales entre las personas homosexuales y las heterosexuales. Ésta es una investigación plagada de dificultades, ya que ha de tener siempre en cuenta el origen multifactorial de la conducta humana[7](http://www.unav.es/cdb/dhbaphomosexualidad.html%22%20%5Cl%20%22nota7).

Los hallazgos recientes y, sobre todo, los que más han cautivado a la opinión pública, son los que asocian la conducta homosexual con alteraciones de la estructura cerebral o de los genes.

El primero de estos estudios que se hizo famoso fue el de LeVay[8](http://www.unav.es/cdb/dhbaphomosexualidad.html%22%20%5Cl%20%22nota8). Su trabajo analizó el desarrollo de los llamados núcleos intersticiales, cuatro grupos de neuronas de la zona anterior del hipotálamo. Descubrió que, de los cuatro núcleos, el número 3 era menor en los varones homosexuales que en los heterosexuales (ya era sabido que es menor en mujeres que en varones). Sin embargo, este estudio no es definitivo: el número de cerebros estudiado era pequeño, y casi todos provenían de enfermos de SIDA. Queda por establecer si esa alteración morfológica es un rasgo constitucional y no un efecto de la infección. Además, aunque se demostrara lo primero, seguiríamos sumidos en la ignorancia por lo que respecta a su significado: habrá que aclarar qué tipo de conexión puede haber entre esa diferencia anatómica y la tendencia sexual. De hecho, un trabajo reciente se ha cuestionado, con bastante fundamento, si los núcleos intersticiales tienen que ver con la inclinación sexual y si no sería más razonable investigar sobre otras zonas cerebrales[9](http://www.unav.es/cdb/dhbaphomosexualidad.html%22%20%5Cl%20%22nota9).

El otro estudio fue el realizado por Hamer[10](http://www.unav.es/cdb/dhbaphomosexualidad.html%22%20%5Cl%20%22nota10) , que analizó la relación entre la orientación sexual de los varones y un marcador genético del cromosoma X. Este autor, junto con su equipo, investigó el árbol genealógico de 114 familias con algún miembro homosexual, e intentó establecer una regla de parentesco entre los miembros de tendencia homosexual. Al parecer, puede existir un factor genético ligado al cromosoma X (del que los varones poseemos uno y las mujeres dos). Para comprobar esta hipótesis, realizó, en 40 familias, un estudio genético con un marcador de ADN específico para esa región del cromosoma X, y encontró que existía relación entre la presencia de ese marcador en el cromosoma X y el comportamiento homosexual.

Este estudio no significa, sin embargo, que se ha identificado el gen de la homosexualidad: como hemos mencionado antes, dada la complejidad de la conducta sexual, es muy improbable que la orientación sexual masculina dependa de un solo gen. Este hallazgo es sólo una prueba inicial de que existe un factor o factores genéticos ligados a la homosexualidad masculina. Pero sigue sin saberse de qué gen o genes se trata, o cómo influyen en la conducta. Y, como es evidente, el conocimiento de este dato no nos pone en condiciones de tratar la inclinación sexual alterada.

Por desgracia, estos datos no son suficientes para aclarar el problema biológico que subyace a la homosexualidad. La cuestión es todavía oscura, todas estas investigaciones están solamente en sus comienzos, y no sabemos adónde podrán llegar. Como vimos anteriormente, la conducta sexual es, desde el punto de vista biológico, resultado de una interacción compleja de varias tendencias; por esto, el hallazgo de un solo factor nos da muy pocas luces acerca de qué trastornos genéticos (con las consiguientes modificaciones neurológicas, hormonales, etc.) son causa de la tendencia homosexual, aunque es un camino para saberlo. Sería necesario conocer además otros genes que orientan la conducta juvenil de juego, la conducta de relación, etc.

Para colmo, en el hombre, estos estudios biológicos están dificultados por su capacidad de decisión: por poner un ejemplo de otro tipo, no toda alteración genética que determina una mayor agresividad del varón (la trisomía XYY) produce conducta agresiva, porque el hombre puede sobreponerse a sus inclinaciones. Se trata, en suma, de estudios extraordinariamente difíciles, que no parecen tener respuesta clara a corto plazo. De hecho, la sola existencia de distintos tipos psicológicos de homosexuales, con predominio de la tendencia femenina de sometimiento, o de la tendencia social de dominancia[11](http://www.unav.es/cdb/dhbaphomosexualidad.html%22%20%5Cl%20%22nota11) , muestra la complejidad del problema: la homosexualidad no se puede atribuir, sin más, a una sola causa, y menos a una sola causa biológica.