

Desarrollo del dimorfismo sexual en el cerebro: el origen de la identidad y la conducta sexual

Sexual dimorphism development in the brain: the origin of sexual identity and behavior

Marta Martínez-Morga¹, Felipe Navarro-Cremades² y Salvador Martínez¹

¹Instituto de Neurociencias, UMH-CSIC. Alicante.

²Departamento de Medicina Clínica. UMH. Alicante

RESUMEN

El cerebro es el órgano más complejo del organismo del que dependen las funciones mentales y la conducta. Es evidente que las diferencias que caracterizan el comportamiento de machos y hembras en los vertebrados son debidas a la existencia de diferencias estructurales en el cerebro. Hoy en día se conoce bastante sobre las bases moleculares y celulares que subyacen al desarrollo y mantenimiento de estas diferencias, y por lo tanto, de las bases neurobiológicas del comportamiento diferencial entre machos y hembras de una misma especie. Nos proponemos revisar los últimos hallazgos que explican el desarrollo y las principales características del dimorfismo sexual en el cerebro de mamíferos y del hombre. Veremos cómo la producción de hormonas gonadales durante el desarrollo actúa sobre receptores específicos que regulan procesos fundamentales en el desarrollo genital durante la etapa precoz del desarrollo, y del sistema nervioso central durante la etapa perinatal. En el cerebro embrionario la acción de estas hormonas regula la neurogenesis y la muerte celular en regiones localizadas. Las neuronas y los circuitos neuronales de estas regiones están fundamentalmente implicados en el control de respuestas autónomas y reflejos motores con claro dimorfismo sexual, así como en funciones cerebrales más complejas que determinan la identidad y la conducta sexual del individuo. Por otro lado, el dimorfismo sexual del cerebro es aparente en otras regiones, explicando la respuesta diferente de machos y hembras a procesos que producen alteraciones generales de la función cerebral.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2013; 30; 12-17 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: *dimorfismo sexual, desarrollo cerebral, receptores esteroideos, cerebro sexuado*

Aceptado 25-11-2013
Correspondencia: Salvador Martínez MD PhD
Experimental Embryology Lab
Instituto de Neurociencias UMH-CSIC
Campus de San Juan
03550-Alicante. Spain
SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: contacto@editorialmedica.com

SUMMARY

Mental functions and behavior are consequence of the complex brain structure and function. Therefore, the differences that characterize the behavior of males and females in vertebrates are due to the existence of structural differences in the brain. Today our knowledge about the molecular and cellular processes underlying the development and maintenance of these differences is progressively increasing, and thus, the understanding of the neurobiological basis of differential behavior between males and females. We propose to review the latest findings that explain the development and the main features of sexual dimorphism in the brain of mammals. We will see how the production of gonadal hormones during development, acting on specific receptors, regulates key processes in the central nervous system during the perinatal period. In embryonic brain the action of these hormones modulate neurogenesis and cell death in specific neural regions. Neurons and neural circuitry of these regions are primarily involved in the control of autonomous sexual dimorphic motor reflex responses, as well as more complex brain functions as sexual identity and behavior. Moreover, the brain sexual dimorphism is also apparent in other regions, which explain the different response of males and females to general processes that produce alterations in brain function.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2013; 30; 12-17 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keywords: *sexual dimorphism, brain development, steroid receptors, sexed brain*

CONTROL MOLECULAR DEL DESARROLLO ESTRUCTURAL DEL CEREBRO

La conducta humana depende de la actividad del cerebro. La función del cerebro surge de la integración de las funciones de las diferentes estructuras que forman este órgano tan complejo. Así, la especial riqueza de la actividad del cerebro y su capacidad de adaptarse al contexto ambiental depende del desarrollo de varias regiones anatómicas; cada una de ellas con su especificidad en tipos de neuronas y un preciso patrón de conexiones entre ellas. La conducta diferencial entre machos y hembras, incluso las diferencias individuales entre los individuos del mismo sexo, dependen de diferencias estructurales en regiones particulares en sus cerebros, lo que conocemos como dimorfismo sexual del cerebro. Este dimorfismo sexual en el cerebro depende del desarrollo estricto en el espacio y en el tiempo de procesos moleculares y celulares, que a través de una interacción dinámica con estímulos ambientales, construyen la estructura hipercompleja de estas regiones del sistema nervioso central (SNC). Con el avance de los métodos de biología molecular aplicados al control genético del desarrollo y con la secuenciación (identificación y lectura) de genomas completos, se están conociendo cada vez mejor los mecanismos por los cuales la información genética regula los procesos básicos del desarrollo cerebral. Se estima que más de la mitad de los genes del genoma humano (unos 20 000 genes de los 30000-35000 que existen) se expresan en el cerebro en desarrollo. El patrón espacio-temporal de estas expresiones genera una compleja red de interacciones génicas (comunicación y equilibrio intergenético) que, mediante mecanismos de activación y represión mutua, codifican la

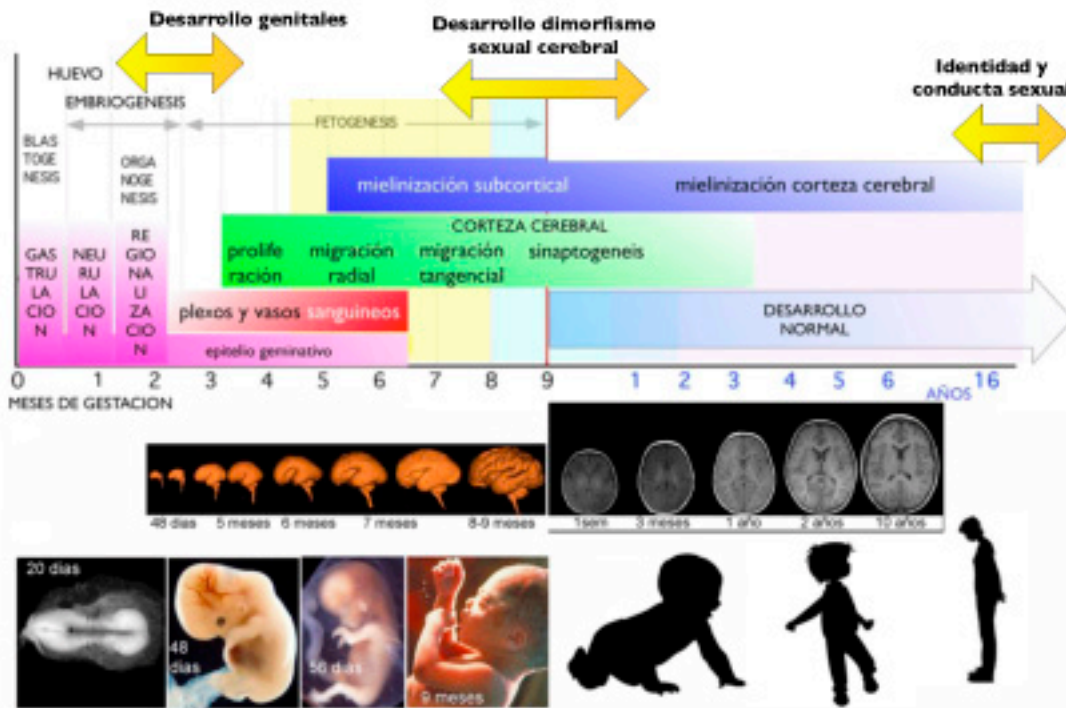
información de la forma del embrión y de su SNC (1). Por lo tanto el desarrollo normal de las diferencias neurales entre machos y hembras dependen de la secuencia normal del código genético (calidad de la información) y del equilibrio en la expresión de los genes en cantidad, tiempo y espacio adecuados. En el tema que nos interesa son los genes presentes en el cromosoma Y los que juegan el papel mas importante. Así, el gen conocido como *SRY* (de sex-determining region of chromosome Y) codifica la expresión de un factor determinante testicular (TDF) que regula el desarrollo del esbozo gonadal primordial del embrión (indiferenciado sexualmente) hacia el desarrollo testicular (entre las semanas 6 y 12 del desarrollo embrionario) y, como consecuencia, la aparición de hormonas gonadales (testosterona principalmente). La producción y secreción hacia la circulación embrionaria de esta hormona regulan el desarrollo de los caracteres sexuales primarios masculinos (órganos genitales: pene, próstata y escroto) en el embrión (Figura 1).

Durante la etapa perinatal se producen los efectos de las hormonas gonadales en el desarrollo cerebral (Figura 1). Estas hormonas actuando sobre receptores específicos, receptores esteroideos (ER), van a regular el desarrollo diferencial de unas regiones cerebrales, favoreciendo la aparición de caracteres masculinos e inhibiendo los femeninos en el cerebro, y con ello la identidad de su género y las conductas sexuales (ver más adelante). El complejo receptor hormona precisa de unos cofactores para actuar sobre procesos de transcripción del ADN en el núcleo, y ejercer su acción (2).

La ausencia de testosterona en el embrión desencadena el desarrollo del esbozo gonadal hacia el ovario, de los órganos genitales femeninos y de las regiones dismórficas cere-

FIGURA 1

Cronograma del desarrollo cerebral desde la fecundación hasta la pubertad. Se han señalado los principales procesos del desarrollo cerebral en relación con la morfología cerebral y corporal. En forma de flechas bidireccionales se localizan los principales periodos de actividad de las hormonas gonadales y sus influencias en el desarrollo sexual del individuo.



brales hacia las características femeninas. El adecuado desarrollo de caracteres feminizantes también requiere la actividad de cantidades menores de hormonas esteroideas que son producidas por otros órganos del cuerpo, como las glándulas suprarrenales y la placenta. Otras hormonas como los andrógenos y los progestágenos tienen un papel menor en el desarrollo del dimorfismo sexual del cerebro (3).

Vemos pues como hay dos procesos fundamentales en el desarrollo regulado por la presencia de hormonas gonadales: durante la primera mitad de la embriogénesis intervienen en el desarrollo de los órganos genitales (que indicará el sexo aparente del feto) y en la etapa fetal tardía, en la se desarrollan las diferencias cerebrales; cuya manifestación funcional se traducirá en las conductas de juego durante la infancia y en tendencias sexuales del individuo durante y después de la pubertad.

Por otro lado, este proceso está complementado por otros muchos factores moleculares que dependen de la comunicación intergénica (interna de equilibrio entre la expresión de los genes) y la interacción genoma-ambiente, que explican la complejidad de fenotipos intermedios que ocurren

dentro de los parámetros que aceptamos como normales, y que a veces son más aparentes cuando se alteran los mecanismos principales, y que conllevan claras variaciones conductuales con relación a los individuos del mismo sexo (4). Por lo tanto, aunque todo está determinado prenatalmente, puede ocurrir que los circuitos neuronales implicados en una conducta determinada se desarrollen por igual en machos y hembras, siendo la exposición diferencial a hormonas esteroideas durante la vida adulta la que es responsable de tipo de conducta manifestado. Esto refuerza el hecho de que machos y hembras tienen cerebros que no son inflexiblemente distintos, por el contrario, tienen todavía en la época adulta la capacidad de mostrar comportamientos sexualmente característicos del sexo contrario dependiendo de contexto sensorial, hormonal y social (5).

REGIONES DISMÓRFICAS DEL CEREBRO: CEREBRO MASCULINO-CEREBRO FEMENINO

La testosterona producida en los testículos durante la segunda mitad del desarrollo, y sobre todo en la época perinatal va a llegar al cerebro en forma de estradiol (por la

actuación de enzimas reductasas y aromatasas), donde actúa sobre receptores de estrógenos (RE) que se encuentran en las neuronas. La presencia de estradiol en la sangre y en el cerebro regula los procesos celulares que subyacen al desarrollo del dimorfismo sexual en los núcleos y áreas cerebrales que controlan el comportamiento sexual (conocidas como regiones dismórficas sexuales). La actividad de esta hormona en el cerebro, actuando sobre procesos básicos del desarrollo cerebral (proliferación y la muerte celular) mediante mecanismos genéticos (regulando la expresión de genes necesarios para el desarrollo y maduración neuronal) y epigenéticos (a través de metilación y acetilación de las histonas [6]); y tiene como resultado la masculinización de estas regiones (Figura 2; [4,7]). Esto se puede resumir en los siguientes puntos:

- Mayor número de neuronas del hipocampo (Hipc), la amígdala (Am) y en núcleo de la estra terminalis (BST)
- Más neuronas y más sinapsis en el núcleo dismórfico sexual del área preóptica (POA): n. preóptico medial.

- Neuronas mas grandes y más sinapsis en el núcleo ventromedial del hipotálamo (Hipt).

- Menor número de neuronas en la región ventral del núcleo paraventricular (AVPV)

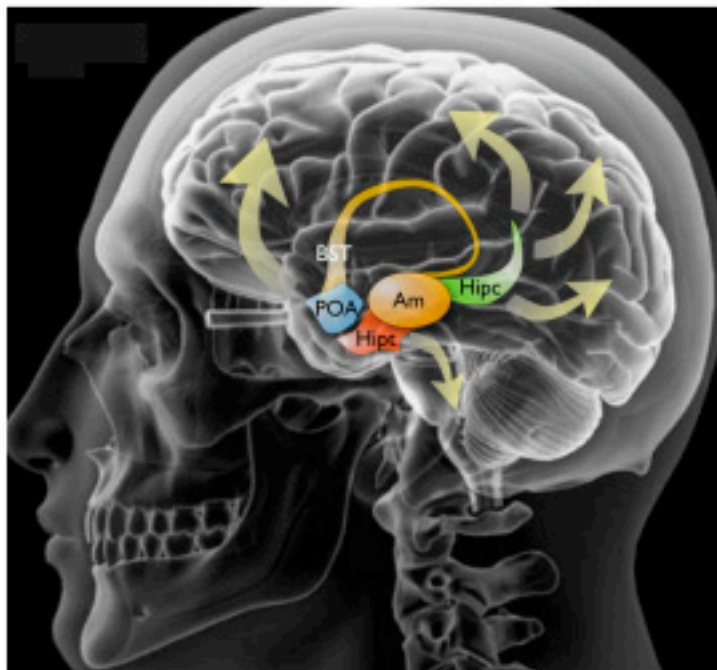
- Menos sinapsis en el núcleo arcuato del hipotálamo

Como hemos visto, en el cerebro femenino, la ausencia de señal producirá la feminización cerebral, cuyas características serán inversas a las descritas anteriormente para el cerebro masculino.

Es evidente que alteraciones del desarrollo que afecten a la producción de hormonas o sus efectos sobre los receptores pueden producir modificaciones significativas en la construcción de los genitales y de estas regiones dismórficas y, como consecuencia, dar lugar a alteraciones en la especificación sexual del cerebro. Por ser el femenino un fenotipo por defecto, es decir debido a la falta de señal hormonal, podría especularse que sería más frecuente el fenotipo feminizado de cerebro en fetos con alteraciones generales del

FIGURA 2

Esquema de los principales núcleos cerebrales implicados en el desarrollo del dimorfismo sexual del cerebro. Las flechas indican los principales flujos de información de estos núcleos hacia otras regiones cerebrales. El hipotálamo (Hipt) actúa sobre los centros reflejos del tronco cerebral que controlan los mecanismos vegetativos responsables de la conducta sexual y regula la secreción hormonal. El hipocampo (Hipc) interviene en los procesos de aprendizaje y memoria interactuando con áreas corticales de asociación. La amígdala (Am) y la región preóptica (POA) son un centros de integración y respuesta emocional que están muy implicados en la conducta sexual (por su conexión con el sistema olfativo) y la agresividad.



desarrollo cerebral. Un estudio de Kawano y Miyao (8) probó la frecuente asociación de anomalías en el hipotálamo y la hipófisis en pacientes con malformaciones congénitas asociadas a discapacidad intelectual; esto se asociaba a alteraciones hormonales, que tuvieron como consecuencias alteraciones en las tendencias sexuales, en aquellos individuos que eran capaces de manifestarlas. No hemos encontrado estudios específicos que aclaren algo este punto especulativo por el cual debería haber más organicidad cerebral subyacente (fenotipo feminizado cerebral) a la homosexualidad masculina.

La demostración de la importancia capital del sexo cerebral en el desarrollo de la conducta sexual fue publicado por J. Money (9), donde se describe un caso en el que la pérdida quirúrgica del pene en un niño, junto con el aceptado concepto de tabula rasa en el desarrollo de los niños en aquellos años, llevó a tomar la decisión de castración y educación como niña. El resultado fue completamente el contrario al esperado, la niña impuesta tenía una clara identidad y conducta sexual masculinas.

Por otro lado, se ha visto en estudios sobre cerebros de personas transexuales que el número de neuronas y sus conexiones en los núcleos cerebrales de la estría terminal (BST) e intersticial del hipotálamo anterior, con mayor número y mayor tamaño de neuronas en cerebros masculinos, es lo que mejor define la identidad y la conducta sexual de los individuos (4).

Este mayor peso de los factores genéticos en la definición de la identidad de género en el cerebro ha hecho que a los factores embrionarios se les denomine factores organizadores, mientras que la necesidad de mantener los efectos hormonales a lo largo de la vida se les llama factores activadores. Se han publicado múltiples trabajos sobre las diferencias y similitudes de cerebros de personas homosexuales y heterosexuales, pero hemos de tener en consideración la plasticidad reconocida de los sistemas neuronales, cuyas variaciones en personas adultas pueden ser consecuencia de cambios de actividad de los factores activadores (3, 4).

1 - Otras regiones del cerebro importantes en el desarrollo del dimorfismo sexual

Para poder ver si hay mecanismos causales de alteración en el desarrollo dismórfico del cerebro que sean independientes de la actividad de las hormonas sobre los núcleos dismórficos anteriormente citados, parece interesante buscar fuera del hipotálamo y del sistema límbico, sistemas funcionales cerebrales que tengan relevancia en el desarrollo del dimorfismo del comportamiento sexual. Se ha descrito

la implicación de núcleos del prosencéfalo basal, que son regiones neuronales muy importantes para el desarrollo cognitivo, y cuya lesión se manifiesta de forma diferente en machos y hembras (10).

Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal proyectan de forma difusa a la corteza cerebral (incluido el hipocampo) y otras áreas del cerebro. Esta proyección se desarrolla perinatalmente y esta implicada en favorecer la maduración celular y funcional de la corteza cerebral; por lo tanto está muy relacionada con el desarrollo de las capacidades cognitivas. La inervación cortical desde el prosencéfalo basal se desarrolla con un patrón de dimorfismo sexual (10). El dimorfismo sexual en el desarrollo de estos sistemas podría tener importantes consecuencias para el rendimiento cognitivo diferente entre los dos sexos, tanto durante el desarrollo y como en el envejecimiento. En última instancia, el estudio de este sistema puede ayudar a comprender cómo la proyección colinérgica del prosencéfalo basal influye en el desarrollo de las funciones cognitivas en la corteza y pueden dar también una idea de trastornos del desarrollo que implican el retraso mental asociado a diferencias funcionales en relación con el sexo.

2 - Prosencéfalo basal: dimorfismo sexual y función cognitiva

La acetilcolina secretada en las terminales de la corteza cerebral por las proyecciones del prosencéfalo basal no solo actúa como un neurotransmisor clásico, sino que ejerce también un papel de factor favorecedor de la diferenciación y maduración neuronal en la corteza cerebral (11).

En modelos animales (ratas de laboratorio) se ha visto que no existen diferencias globales significativas entre machos y hembras para el desarrollo de las neuronas del prosencéfalo basal (10). Pero sí hay diferencias en la producción de las neuronas de la corteza cerebral, que en hembras es más rápida que en machos. En concordancia con esto la inervación colinérgica de la corteza cerebral madura antes en hembras que en machos. Se ha visto en modelos animales que la eliminación de la inervación colinérgica de la corteza (lesionando el prosencéfalo basal inmediatamente después del nacimiento), produce un deterioro muy importante en los test de función cognitiva. Este deterioro es muy superior en machos que en hembras.

Por lo tanto, la manipulación de la proyección colinérgica a la corteza cerebral en un momento particular en desarrollo puede producir diferentes resultados para los dos sexos. Así hemos de tener en cuenta que el dimorfismo sexual del sistema colinérgico del prosencéfalo basal puede contribuir a las diferencias sexuales en las manifestaciones conductuales

y funcionales de los trastornos neurológicos y psiquiátricos que tienen un origen en alteraciones del desarrollo embrionario.

Está claro que existen diferencias de género en el desarrollo cortical (manifestadas en número de neuronas y abundancia de sinapsis) y, como consecuencia en el desarrollo cognitivo y de maduración de las capacidades funcionales del cerebro. Por lo tanto hay una consecuencia hay una respuesta desigual ante las alteraciones de la inervación y el desarrollo cortical que se traduce en diferencias claras en el desarrollo de funciones cerebrales en las que el sistema colinérgico del prosencéfalo basal está muy implicado.

Nos queda por discutir los efectos potenciales de la alteración cerebral generalizada asociada a discapacidad intelectual en el comportamiento sexual. Estos serán derivados de las distorsiones que las alteraciones cerebrales que originan la discapacidad produzcan sobre los mecanismos de masculinización o feminización cerebrales. Es sabido que las personas con discapacidad intelectual presentan con mayor frecuencia problemas de su desarrollo y madurez sexual, derivados muchas veces del entorno social en el que se encuentran y la tendencia a minusvalorar esta faceta del desarrollo personal. El problema de la identidad sexual suele aparecer enmascarada bajo el problema que representa el déficit cognitivo, de mayor relevancia social y visibilidad (12). Los caracteres dismórficos pueden ser determinados de manera anómala por el problema subyacente en el desarrollo cerebral y traer como consecuencia una mayor vulnerabilidad o laxitud conductual ante estímulos ambientales. Así las personas que tienen dificultades para comunicarse y comprender las señales sociales tendrán más problemas sexuales que los que no lo hacen, lo que se confirma en el hecho de una mayor aparición de problemas sexuales en niños autistas que en niños con discapacidad intelectual sin problemas de relación (13). Sin embargo, los estudios publicados sugieren claramente que el retraso mental o retraso en el desarrollo en sí, no son la causa estricta del problema,

al menos en personas con capacidad de manifestar y desarrollar conductas sexuales. Más bien, es el hecho de que las personas con discapacidad intelectual o con retraso en el desarrollo son más propensos a tener otros problemas concurrentes, entre los que está un entorno familiar inadecuado (al menos para comprender sus problemas).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Peter IS, Davidson EH.** Evolution of gene regulatory networks controlling body plan development. *Cell.* 2011; 144:970-985.
2. **Thakur MK, Paramanik, V.** Role of steroid hormone coregulators in health and disease. *Horm Res.* 2009; 71:194-200.
3. **Lonstein JS, Auger AP.** Perinatal gonadal hormone influence on neurobehavioral development. In Blumberg MS, Freeman JH, Robinson SR. *Oxford Handbook of Developmental Behavioral Neuroscience.* Oxford. Oxford University Press. 2010.
4. **Bao AM, Swaab DF.** Sexual differentiation of the brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. 2011. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32:214-226.
5. **Dulac C, Kimchi T.** Neural mechanisms modulating sex-specific behavior in vertebrates. 2007. *Current Opinion in Neurology.* 17:675-683.
6. **Matsuda KI, Mori H, Kawata M.** Epigenetic mechanisms are involved in sexual differentiation of the brain. 2012. *Rev Endocr Metab Disord* 13:163-171.
7. **McCarthy MM, Arnold AP.** Reframing sexual differentiation of the brain. 2011. *Nat Neurosci.* 14:677-83
8. **Kawano N, Miyao M.** Hypothalamic-pituitary function in patients with congenital malformations accompanied by central nervous system disorders. 1982. *Brain Dev.* 4:327-339.
9. **Money J.** Ablatio penis: normal male infant sex-reassigned as a girl. 1975. *Arch Sex Behav.* 4:65-71.
10. **Berger-Sweeney J.** The cholinergic basal forebrain system during development and its influence on cognitive processes: important questions and potential answers. 2003. *Neurosci. Behav. Rev.* 27:401-411.
11. **Hohmann CF.** A morphogenetic role for acetylcholine in mouse cerebral neocortex. 2003. *27:351-63.*
12. **Wolman, B.** *Handbook of treatment of mental disorders in childhood and adolescence.* N-J. Prentice Hall Inc. New York. 1990.
13. **Hellemans, H.m Roeyers, H., Laplae, W., Dewaele, T. And Deboutte, D.** Sexual behavior in male adolescents and young adults with autism spectrum disorder and borderline/mild mental retardation. 2010. *Sex. Disabil.* 28:93-104.