

of the gonadotropin-releasing hormone pathway through an antiestrogenic action. *Mol Cell Biol* 2006; 26:2012-2018.

50. Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29:358-374.

51. Wen S, Ai W, Alim Z, Boehm U. Embryonic gonadotropin-releasing hormone signaling is necessary for maturation of the male reproductive axis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:16372-16377.

52. Robinson J. Prenatal programming of the female reproductive neuroendocrine system by androgens. *Reproduction* 2006; 132:539-547.

53. Gray LE Jr., Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, Howdeshell K, Ankley GT, Guillette L. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl* 2006; 29:96-108.

54. Khalaf H, Larsson A, Berg H, McCrindle R, Arsenault G, Olsson PE. Diastereomers of the brominated flame retardant 1,2-dibromo-4-(1,2 dibromoethyl)cyclohexane induce androgen receptor activation in the hep2 hepatocellular carcinoma cell line and the Incap prostate cancer cell line. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1853-1859.

Revisión

Rol de las metaloproteasas en la gestación e impacto de la diabetes materna

Role of matrix metalloproteinases during gestation and impact of maternal diabetes

Dres. Romina Higa¹, Daiana Fornes¹, Daniel Musikan²

¹ Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, CEFyBO, CONICET, UBA

² Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina, UBA

E-mail: rominabiga@gmail.com

Resumen

Durante la gestación, existe una dinámica reestructuración de tejidos maternos y fetales que requiere de la acción controlada de las metaloproteasas (MMP), enzimas proteolíticas involucradas en la remodelación de la matriz extracelular. En ciertas gestaciones patológicas, la actividad de las MMP se encuentra alterada, lo que provoca complicaciones a lo largo de la gestación. En esta revisión analizamos la participación de las MMP durante la implantación, el desarrollo embrionario y fetal, la placentación y el parto, y la influencia de la diabetes materna sobre la actividad de las MMP en dichos procesos.

Palabras clave: metaloproteasas, gestación, diabetes.

Abstract

During pregnancy there is a dynamic restructuring of maternal and fetal tissues that requires the controlled action of matrix metalloproteinases (MMPs), proteolytic enzymes involved in extracellular matrix remodeling. In certain pathological gestations, the activity of MMPs is impaired, thus leading to complications during pregnancy. In this review, we analyze the involvement of MMPs during implantation, embryonic and fetal development, placentation and parturition, as well

as the influence of maternal diabetes on the activity of MMPs in these processes.

Key words: matrix metalloproteinases, pregnancy, diabetes.

Introducción

La matriz extracelular (MEC) fue considerada durante mucho tiempo sólo una "red" que brindaba anclaje y soporte mecánico a las células. Actualmente, se sabe que la MEC es una estructura compleja y dinámica que contiene factores de crecimiento, proteínas de unión y otras biomoléculas, como así también sitios de unión de moléculas de la superficie celular. La MEC interactúa constantemente con las células, éstas se unen y se separan de esta estructura secretando proteínas que modifican el microambiente de la MEC. Por ser una estructura dinámica, la MEC sufre procesos de remodelación en los que están involucradas las metaloproteasas de matriz extracelular (MMP). Estas enzimas en conjunto son capaces de degradar todos los componentes de la MEC y durante su proceso de remodelación se liberan fragmentos y pequeños péptidos, muchos de ellos con actividad biológica, y se activan factores de crecimiento y biomoléculas atrapados en la MEC¹. Por lo tanto, se postula que las MMP son proteínas críticas en diversos

procesos fisiológicos como angiogénesis, ovulación, implantación, morfogénesis, parto, remodelación tisular, así como también en procesos patológicos como diabetes, metástasis tumoral, artritis reumatoidea, enfermedades cardiovasculares y ruptura de la barrera hematoencefálica².

Actualmente se encuentran descriptas al menos 25 tipos de MMP diferentes en vertebrados, 24 de las cuales se encuentran presentes en humanos³.

La estructura general de las MMP consiste en un propéptido con un interruptor de cisteína, un dominio catalítico, un péptido de unión y un dominio hemopexina. Sin embargo, la familia de las MMP ha evolucionado en diferentes grupos por remoción de algunos dominios o incorporación de otros.

La familia de las MMP puede subdividirse en 5 subgrupos basados en sus sustratos de preferencia o similitudes estructurales (FIGURA 1):

1) Las collagenasas que degradan principalmente el colágeno fibrilar. 2) Las gelatinasas cuya acción diferencial es degradar principalmente el colágeno desnaturalizado pero que también degradan colágeno, elastina, fibronectina, laminina, entre otros componentes de la MEC. 3) Las estromelisinases que degradan componentes no relacionados con el colágeno presentes en la MEC. 4) Las metaloproteasas de membrana (MT-MMP) que poseen un dominio de anclaje a membrana celular, pueden clivar una amplia variedad de sustratos componentes de la MEC y son importantes activadores de la MMP2. 5) Las matrilisinases que se caracterizan por la ausencia del dominio hemopexina, cumplen importantes roles en la degradación de componentes de la MEC como colágeno tipo IV, laminina y entactina. Existen también otras MMP menos caracterizadas, o no incluidas dentro de esta clasificación.

Además de su rol en la degradación de componentes de la MEC, hace ya varios años que se ha postulado que estas enzimas ejercen funciones reguladoras

del comportamiento celular también a través del procesamiento proteolítico controlado de una amplia variedad de moléculas de señalización, como interleuquina-8 (IL-8), TNF α , E-caderinas, IL-1 β y TGF, que regulan su actividad y pueden liberar factores encriptados con propiedades anti o proangiogénicas⁴.

Dado que un exceso de actividad metaloproteásica podría generar daño e incluso destrucción tisular, las MMP están estrictamente reguladas a múltiples niveles. Su transcripción está regulada por varios estímulos incluyendo citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento, glucocorticoides y retinoides⁵. Algunos de los factores de transcripción involucrados en la regulación génica de las MMP son el activador de proteínas-1 y -2 (AP-1, AP-2), el factor nuclear kappa B (NF κ B) y los transductores y activadores de la transcripción (STAT)⁶.

Otro de los puntos clave en la regulación de las MMP es la activación del zimógeno. El prodominio mantiene la enzima inactiva por medio de la formación de un grupo tiol entre una cisteína en el prodominio y el átomo de zinc del sitio activo (FIGURA 2). Para que la enzima adquiera actividad, es necesario que se rompa la unión cisteína-zinc; esto puede ocurrir por la acción proteolítica de otras MMP sobre el prodominio o por un cambio conformacional producido por un agente químico, como las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno. Cuando esto sucede, el grupo tiol se hidrata y la enzima adquiere la capacidad de hidrolizar el propéptido para su completa activación. Este sistema de regulación lleva el nombre de "interruptor de cisteína" (FIGURA 2). De forma interesante, estudios recientes señalan que en presencia de ciertos sustratos, la MMP2 puede ser activa aún incluso en su forma de zimógeno y que podría tener blancos intracelulares e intranucleares⁷.

Una vez activa, existen múltiples inhibidores que pueden regular la actividad de las MMP. Varias clases de inhibidores de las MMP están presentes en los es-

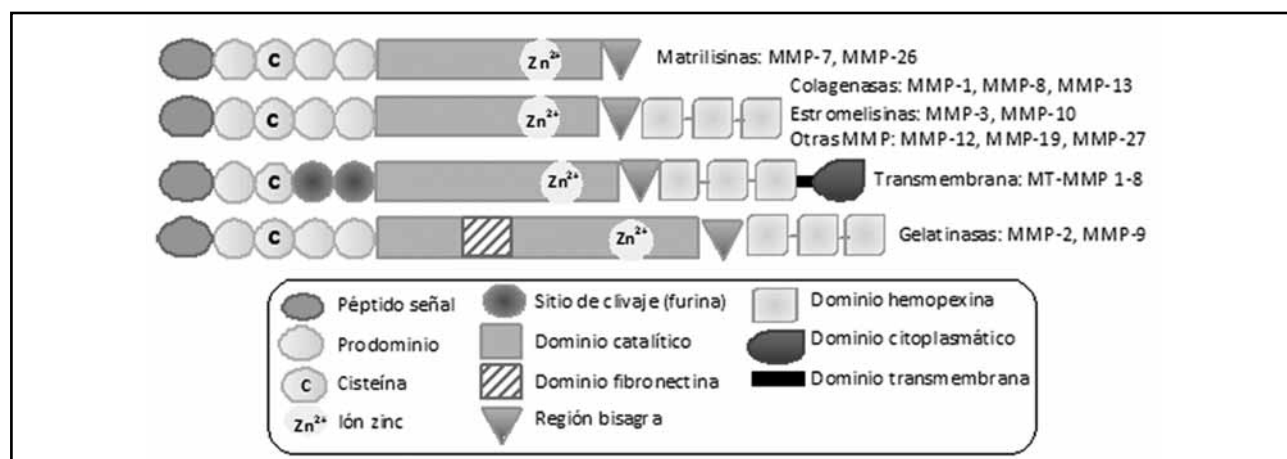


Figura 1. Esquema de la familia de metaloproteasas.

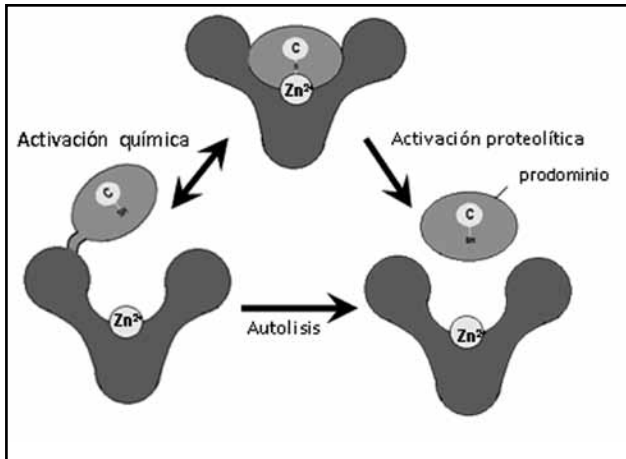


Figura 2. Esquema de activación de las prometaloproteasas. En la proMMP inactiva, un residuo cisteína del prodominio permanece unido al átomo de Zn del sitio catalítico (arriba). En presencia de agentes oxidantes como las especies reactivas del oxígeno o nitrógeno, el prodominio se separa del sitio catalítico y la proMMP posee actividad sin que éste se haya escindido completamente (abajo izquierda). Sin embargo, la enzima puede activarse a través del clivaje del prodominio por agentes proteolíticos específicos (abajo derecha).

pacios extracelulares y en los fluidos corporales, los más relevantes son los inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMP), proteínas de 20 a 30 kDa que interactúan de manera directa con las MMP uniéndose al sitio activo por medio de un pequeño número de aminoácidos. Actualmente están descritos cuatro TIMP: TIMP1, TIMP2, TIMP3 y TIMP4, que poseen la capacidad de inhibir todas las MMP, a pesar de que varía su capacidad de unión a los diferentes zimógenos.

Dentro de la familia de las MMP, las MMP2 y MMP9 pertenecientes al subgrupo de las gelatinasas han sido ampliamente estudiadas en procesos tanto fisiológicos como patológicos. Estructuralmente, se diferencian de otras proteasas por contener tres secuencias repetidas similares a la fibronectina tipo II en la región aminoterminal del dominio catalítico, que le brinda la especificidad para la unión a gelatina⁸.

La diabetes mellitus es una patología crónica cuya prevalencia se incrementa año a año y se estima que para el año 2030 afectará al 4,4% de la población mundial⁹. Dependiendo del tipo de diabetes, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser una menor secreción de la insulina y/o un descenso de la sensibilidad a ésta. La hiperglucemia induce la producción de altos niveles de especies reactivas del oxígeno en detrimento de la capacidad antioxidante, alteraciones nocivas para los tejidos¹⁰. Cuando la diabetes afecta durante el embarazo, las anomalías metabólicas que ocurren inducen un ambiente proinflamatorio que genera alteraciones en el desarrollo embrionario, y se observan incrementos

en los índices de abortos espontáneos, anomalías congénitas, alteraciones placentarias, patologías perinatales, como así también patologías que serán evidentes en la adolescencia o en la etapa adulta de la descendencia¹¹⁻¹⁴.

Participación de las MMP en la gestación normal y patológica

Las MMP están involucradas en los procesos reproductivos y participan activamente en la ovulación, menstruación, decidualización, implantación del blastocisto, formación de la placenta, desarrollo embrionario y fetal y dilatación del cérvix en el parto^{15, 16}.

Para investigar la participación de las MMP durante la implantación, se utilizaron varios modelos experimentales en roedores dada la dificultad en la obtención de tejido humano en estadios tempranos de gestación. En estos estudios se determinó que durante la implantación, la invasión del epitelio uterino por el trofoblasto involucra la degradación de la membrana basal y de la matriz extracelular endometrial. Esta acción es coordinada en conjunto por el blastocisto y la decidua materna, ambos secretan MMP, principalmente MMP2 y MMP9¹⁷. Una correcta interacción molecular en la interfase materno-fetal es crucial para el éxito de la implantación, por ello es necesaria una estricta regulación en la acción de las MMP en este proceso. En mujeres con infertilidad y abortos recurrentes se encontró un incremento en la expresión de la MMP2 durante la fase secretoria del endometrio¹⁸. La diabetes materna se caracteriza por un incremento del estado proinflamatorio tisular que modula positivamente la actividad de las MMP; estudios desarrollados en modelos experimentales de diabetes muestran que, durante el período periimplantatorio, la MMP2 se incrementa en tejido uterino diabético¹⁹.

Luego de la implantación, las MMP se encuentran involucradas en la remodelación tisular que dará lugar a la formación de la placenta, momento en que se establecerán las bases de un correcto desarrollo placentario. Las alteraciones placentarias generan complicaciones en el embarazo, lo que repercute en el crecimiento intrauterino y puede inducir, dependiendo de la severidad de la alteración, abortos espontáneos. En el período posimplantatorio, la expresión de la MMP9 se localiza principalmente en las células gigantes del trofoblasto del cono ectoplacentario en ratones^{20, 21}. En la decidua, se observa la expresión de la MMP2 localizada principalmente en la zona donde ocurrirá el proceso de placentación²².

En humanos se observó que los trofoblastos secretan alta cantidad de gelatinasas durante el primer trimestre de gestación, acompañando el establecimiento y la diferenciación del órgano placentario²³. En esta etapa cobra importancia la secreción de MMP9 por parte

de los trofoblastos que invaden la vasculatura materna y modifican la estructura de las arterias espiraladas²⁴. Una disminución en la secreción de esta proteasa se asocia a la escasa invasión de las arterias maternas por parte de los citotrofoblastos y se vincula de manera directa con el advenimiento de fallas en la circulación placentaria que desencadenan la preeclampsia^{25, 26}. También se observan niveles incrementados de MMP2 en el líquido amniótico durante el segundo trimestre de embarazo en pacientes que posteriormente desarrollaron preeclampsia²⁷.

En la placenta, las MMP son fundamentales para establecer el correcto funcionamiento de este órgano, se observa que los inhibidores de MMP inducen alteraciones en la vascularización y morfología de la zona del laberinto placentario murino donde ocurre el intercambio gaseoso y de nutrientes²⁸. La diabetes materna induce alteraciones en la función placentaria y se observan anomalías en los componentes de la MEC²⁹. En la placenta de ratas diabéticas a mediados de la gestación se observa un incremento en la expresión y actividad de la MMP2 y MMP9³⁰ vinculadas a una alta producción de óxido nítrico y especies reactivas del oxígeno^{31, 32}.

Las MMP son también importantes durante el desarrollo embrionario, el blastocisto murino libera MMP9 y MMP2 y éstas son sintetizadas por las células trofoblásticas³³. Durante la gastrulación embrionaria, se ha observado que la MMP2 está involucrada en la degradación de la membrana basal de las células del epiblasto, importante para el ingreso de las células mesodérmicas a través de la línea primitiva³⁴. Se ha observado que el embrión durante la etapa de organogénesis expresa MMP2 y MMP9³⁵, y la acción de estas enzimas es importante en la morfogénesis embrionaria dado que la remodelación de la MEC se encuentra involucrada en la regulación de procesos de proliferación, migración y apoptosis celular. En las embarazadas diabéticas existe un incremento del 2-8% de malformaciones congénitas y en el embrión de rata diabética durante la organogénesis temprana (período de mayor susceptibilidad para la inducción de malformaciones congénitas) se observa un incremento en la actividad tanto de la MMP2 como MMP9³⁵.

Las MMP cobran especial relevancia en los eventos posteriores de morfogénesis de los órganos fetales, se observa un incremento en la actividad de las MMP durante la morfogénesis cardíaca³⁶, la ramificación de los ductos de la glándula salival, los pulmones y las glándulas mamarias³⁷⁻³⁹, así como la diferenciación de las estructuras que componen los arcos mandibulares⁴⁰. También en el feto de ratas diabéticas se observan alteraciones en la actividad de la MMP2³⁰.

Hacia finales de la gestación, las MMP juegan un papel en la inducción del parto. Luego del comienzo de las contracciones, la decidua produce altas cantidades

de MMP2 y MMP9 y este incremento podría estar inducido por la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ⁴¹. La MMP2 se encuentra presente en el líquido amniótico de mujeres que aún no entraron en trabajo de parto, pero luego del comienzo de las contracciones, se observa que predomina la MMP9⁴². Una reducción de los inhibidores tisulares de las MMP junto a un incremento en la producción de MMP, en particular de la MMP9, influye en la vulnerabilidad a la ruptura de membranas.

Si bien la diabetes materna se encuentra asociada a un incremento en el porcentaje de partos prematuros⁴³, se desconoce si las MMP se encuentran involucradas en esta complicación. Sin embargo, se sabe que las infecciones bacterianas son el agente etiológico más común asociado al trabajo de parto prematuro. Se observó que en las embarazadas a término la expresión de la MMP2 es constitutiva en la membrana corioamniótica, sin embargo, la expresión de MMP9 se observa sólo en membranas fetales de mujeres con infección intramniótica⁴⁴. Incluso se observó que la exposición in vitro de membranas fetales a la bacteria *Escherichia coli* induce incrementos en la expresión de MMP2 y MMP9⁴⁵. El parto prematuro es una de las mayores causas de morbilidad neonatal. La inducción de trabajo de parto prematuro y la ruptura prematura de membranas generalmente se encuentran asociadas a una respuesta inflamatoria materna y fetal que involucra la producción de citoquinas inflamatorias, MMP y la producción de prostaglandinas⁴⁶.

Conclusión

Las MMP tienen un rol fundamental desde comienzos de la gestación; en la implantación participan de la remodelación de la MEC necesaria para la invasión del epitelio uterino por el trofoblasto. Poseen un rol importante en la morfogénesis embrionaria y fetal, proceso que implica una intensa remodelación tisular y un estricto control en la liberación y activación de factores encriptados en la MEC. Participan en la formación y el establecimiento de la placenta, órgano esencial para el desarrollo fetal y hacia finales de la gestación tienen también un rol en la inducción del parto (FIGURA 3).

Todos estos procesos se encuentran afectados en la diabetes materna y una anómala expresión y actividad de las MMP podría contribuir a estas alteraciones (FIGURA 3). El estudio de agentes capaces de regular la expresión y actividad de estas enzimas durante la gestación contribuirá a mejorar la calidad de vida de la embarazada diabética.

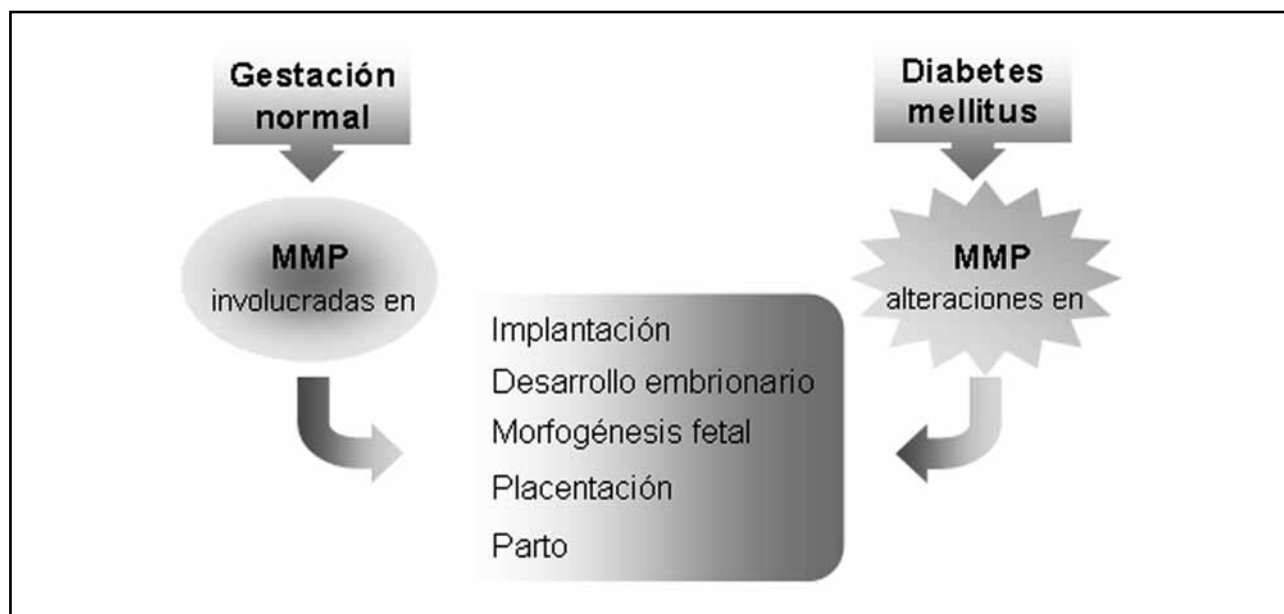


Figura 3. Rol de las MMP durante la gestación. En una gestación normal, las MMP se encuentran involucradas en varios procesos reproductivos. Sin embargo, la diabetes materna afecta la expresión y actividad de las MMP alterando el normal desarrollo de estos procesos durante la gestación.

Referencias

1. Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16:558-64.
2. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-4.
3. Puente XS, Sanchez LM, Overall CM, Lopez-Otin C. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nat Rev Genet* 2003; 4:544-58.
4. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:161-74.
5. Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol* 2007; 211:19-26.
6. Overall CM, Lopez-Otin C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:657-72.
7. Schulz R. Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: rationale and therapeutic approaches. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47:211-42.
8. Shipley JM, Doyle GA, Fliszar CJ, Ye QZ, Johnson LL, Shapiro SD, Welgus HG, Senior RM. The structural basis for the elastolytic activity of the 92-kDa and 72-kDa gelatinases. Role of the fibronectin type II-like repeats. *J Biol Chem* 1996; 271:4335-41.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
10. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107:1058-70.
11. Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD, Tabatabaai A, Rothchild SB, Sosenko I, Epstein MF, Singh S, Neff RK. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:560-80.
12. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet* 1998; 78:140-5.
13. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implications for treatment. *Diabetes* 1979; 28:292-3.
14. Simeoni U, Barker DJ. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:119-24.
15. Kaitu'u TJ, Shen J, Zhang J, Morison NB, Salomonson LA. Matrix metalloproteinases in endometrial breakdown and repair: functional significance in a mouse model. *Biol Reprod* 2005; 73:672-80.
16. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:27-45.
17. Curry TE, Jr., Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev* 2003; 24:428-65.
18. Jokimaa V, Oksjoki S, Kujari H, Vuorio E, Anttila L.

Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular matrix in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:1111-6.

19. Pustovrh C, Jawerbaum A, Sinner D, White V, Capobianco E, Gonzalez E. Metalloproteinase 2 activity and modulation in uterus from neonatal streptozotocin-induced diabetic rats during embryo implantation. *Reprod Fertil Dev* 2002; 14:479-85.

20. Alexander CM, Hansell EJ, Behrendtsen O, Flannery ML, Kishnani NS, Hawkes SP, Werb Z. Expression and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors at the maternal-embryonic boundary during mouse embryo implantation. *Development* 1996; 122:1723-36.

21. Reponen P, Leivo I, Sahlberg C, Apte SS, Olsen BR, Thesleff I, Tryggvason K. 92-kDa type IV collagenase and TIMP-3, but not 72-kDa type IV collagenase or TIMP-1 or TIMP-2, are highly expressed during mouse embryo implantation. *Dev Dyn* 1995; 202:388-96.

22. Das SK, Yano S, Wang J, Edwards DR, Nagase H, Dey SK. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the mouse uterus during the peri-implantation period. *Dev Genet* 1997; 21:44-54.

23. Polette M, Nawrocki B, Pintiaux A, Massenat C, Maquoi E, Volders L, Schaaps JP, Birembaut P, Foidart JM. Expression of gelatinases A and B and their tissue inhibitors by cells of early and term human placenta and gestational endometrium. *Lab Invest* 1994; 71:838-46.

24. Blankenship TN, King BF. Identification of 72-kilodalton type IV collagenase at sites of trophoblastic invasion of macaque spiral arteries. *Placenta* 1994; 15:177-87.

25. de Jager CA, Linton EA, Spyropoulou I, Sargent IL, Redman CW. Matrix metalloproteinase-9, placental syncytiotrophoblast and the endothelial dysfunction of preeclampsia. *Placenta* 2003; 24:84-91.

26. Merchant SJ, Davidge ST. The role of matrix metalloproteinases in vascular function: implications for normal pregnancy and preeclampsia. *BJOG* 2004; 111:931-9.

27. Lavee M, Goldman S, Daniel-Spiegel E, Shalev E. Matrix metalloproteinase-2 is elevated in midtrimester amniotic fluid prior to the development of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7:85.

28. Solberg H, Rinkenberger J, Dano K, Werb Z, Lund LR. A functional overlap of plasminogen and MMPs regulates vascularization during placental development. *Development* 2003; 130:4439-50.

29. Giachini FR, Carriel V, Capelo LP, Tostes RC, Carvalho MH, Fortes ZB, Zorn TM, San Martin S. Maternal diabetes affects specific extracellular matrix components during placentation. *J Anat* 2008; 212:31-41.

30. Pustovrh MC, Jawerbaum A, Capobianco E, White V, Lopez-Costa JJ, Gonzalez E. Increased matrix metalloproteinases 2 and 9 in placenta of diabetic rats at

midgestation. *Placenta* 2005; 26:339-48.

31. Pustovrh MC, Jawerbaum A, White V, Capobianco E, Higa R, Martinez N, Lopez-Costa JJ, Gonzalez E. The role of nitric oxide on matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 in placenta and fetus from diabetic rats. *Reproduction* 2007; 134:605-13.

32. Pustovrh MC, Jawerbaum A, Capobianco E, White V, Martinez N, Lopez-Costa JJ, Gonzalez E. Oxidative stress promotes the increase of matrix metalloproteinases-2 and -9 activities in the feto-placental unit of diabetic rats. *Free Radic Res* 2005; 39:1285-93.

33. Chen L, Nakai M, Belton RJ, Jr., Nowak RA. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinases during mouse embryonic development. *Reproduction* 2007; 133:405-14.

34. Mogi K, Toyozumi R. Invasion by matrix metalloproteinase-expressing cells is important for primitive streak formation in early chick blastoderm. *Cells Tissues Organs* 2010; 192:1-16.

35. Higa R, Kurtz M, Capobianco E, Martínez N, White V and Jawerbaum A. Altered matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in embryos from diabetic rats during early organogenesis. *Reproductive Toxicology* 2011 (en prensa).

36. Linask KK, Han M, Cai DH, Brauer PR, Maisastry SM. Cardiac morphogenesis: matrix metalloproteinase coordination of cellular mechanisms underlying heart tube formation and directionality of looping. *Dev Dyn* 2005; 233:739-53.

37. Nakanishi Y, Sugiura F, Kishi J, Hayakawa T. Collagenase inhibitor stimulates cleft formation during early morphogenesis of mouse salivary gland. *Dev Biol* 1986; 113:201-6.

38. Witty JP, Wright JH, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases are expressed during ductal and alveolar mammary morphogenesis, and misregulation of stromelysin-1 in transgenic mice induces unscheduled alveolar development. *Mol Biol Cell* 1995; 6:1287-303.

39. Simian M, Hirai Y, Navre M, Werb Z, Lochter A, Bissell MJ. The interplay of matrix metalloproteinases, morphogens and growth factors is necessary for branching of mammary epithelial cells. *Development* 2001; 128:3117-31.

40. Chin JR, Werb Z. Matrix metalloproteinases regulate morphogenesis, migration and remodeling of epithelium, tongue skeletal muscle and cartilage in the mandibular arch. *Development* 1997; 124:1519-30.

41. Ulug U, Goldman S, Ben-Shlomo I, Shalev E. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 and their inhibitor, TIMP-1, in human term decidua and fetal membranes: the effect of prostaglandin F(2alpha) and indomethacin. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:1187-93.

42. Goldman S, Weiss A, Eyali V, Shalev E. Differential

activity of the gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9) in the fetal membranes and decidua, associated with labour. *Mol Hum Reprod* 2003; 9:367-73.

43. Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2004; 27:2824-8.

44. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Collagenolytic enzymes (gelatinases) and their inhibitors in human amniochorionic membrane. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:731-41.

45. Zaga-Clavellina V, Garcia-Lopez G, Flores-Pliego A, Merchant-Larios H, Vadillo-Ortega F. In vitro secretion and activity profiles of matrix metalloproteinases, MMP-9 and MMP-2, in human term extra-placental membranes after exposure to *Escherichia coli*. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9:13.

46. Weiss A, Goldman S, Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes. *Front Biosci* 2007; 12:649-59.

Revisión

Trastorno de identidad de género (TIG), un enfoque integral *Gender identity disorder, an integral approach*

Dr. Uriel Marcelo Pragier

Médico endocrinólogo, sexólogo clínico

Sección Andrología, Servicio de Endocrinología, Complejo Médico de la PFA Churruca-Visca

E-mail: upragier@yahoo.com

Resumen

Los trastornos de identidad de género (TIG) constituyen un grupo de entidades agrupadas por la presencia de una sensación de incomodidad con el sexo biológico e identificación con el sexo opuesto, sin compromiso de la orientación sexual ni de la morfología de genitales. El transexual representa el extremo del espectro.

Estos trastornos comienzan a manifestarse en la infancia, si bien la mayor parte de estos no progresa a la adultez. Es controvertida la etiología, que sería multifactorial.

Se requiere de un adecuado diagnóstico y posterior tratamiento, que deberá ser multidisciplinario e incluir a profesionales de la salud mental, endocrinólogos, urólogos, ginecólogos y cirujanos con experiencia en la materia, para garantizar los mejores resultados en el desarrollo de la “experiencia de vida real” (RLE, por sus siglas en inglés) –período de prueba en el que el transexual vivirá como integrante del sexo opuesto–, así como también en la administración del tratamiento hormonal cruzado (TH), la cirugía de readecuación genital (CG) y demás cirugías y en el pronóstico global y funcionamiento sexual a corto y largo plazo.

Palabras clave: transexual, trastorno de identidad de género, MTF, FTM (*).

(*) MTF: *male to female*; FTM: *female to male*.

Abstract

Gender disorders constitute a group of entities with a common denominator characterised by the inability to accept one's own biological sex. This involves

identification with the opposite sex without compromising the sexual orientation or the genitalia's morphology.

These disorders start in infancy but in most cases they do not progress into adulthood. The disorder's etiology is controversial and it is believed to be over-determined.

An accurate assessment and diagnosis are required, followed by the appropriate treatment involving mental health professionals, endocrinologists, urologists, gynaecologists and surgeons, in order to guarantee an optimal outcome. This will include the “Real Life Experience” (RLE) whereby the transsexual will be living in the community as a member of the opposite sex, cross hormonal treatment, gender surgery and the prognosis of long and short term sexual function and life in general.

Key words: transsexual, gender identity disorder, MTF, FTM (*).

(*) MTF: *male to female*; FTM: *female to male*.

Introducción

En la gran mayoría de los nacimientos, aquellos que portan el genotipo XY tienen fenotipo masculino y se sienten varones, y lo mismo ocurre para el caso femenino con el genotipo XX. Pero esto no siempre es así y de las distintas combinaciones es que en nuestra sociedad viven, también, intersexuales y transexuales, entre otros.

El primer registro del término “transexual” data de 1923, cuando M. Hirschfield lo utilizó para denominar a hombres y mujeres “atrapados” en el cuerpo equivocado¹.

Los aportes de H. Benjamin, endocrinólogo alemán y pionero en la evaluación del TIG, fueron