

Zum Mechanismus der Gonadendifferenzierung

Autor(en): **Wolf, Ulrich**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **34 (1978)**

PDF erstellt am: **28.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308165>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Freiburg i.Br.

ZUM MECHANISMUS DER GONADENDIFFERENZIERUNG

ULRICH WOLF

Zusammenfassung

Die unter dem Einfluss von Steroidhormonen erfolgende Geschlechtsentwicklung setzt voraus, dass die Gonaden bereits geschlechtsspezifisch differenziert sind. Für die primäre Differenzierung der indifferenten Gonadenanlage in Richtung Testis wird ein Gewebshormon, das H-Y-Antigen, verantwortlich gemacht. In Untersuchungen zur Funktion des H-Y-Antigen an Gonadenzellen *in vitro* wurde nachgewiesen, dass sich die Gonaden in Gegenwart von H-Y-Antigen zum Testis, bei dessen Fehlen zum Ovar differenzieren, unabhängig von der Geschlechtschromosomenkonstitution (XX bzw. XY). Die Gonaden beider Geschlechter sind mit einem spezifischen H-Y-Rezeptor ausgestattet, andere Gewebe hingegen nicht. Hierin ist die Bipotenz der Gonadenanlage begründet. Bestimmte Störungen der Geschlechtsentwicklung gehen vermutlich auf Mutationen zurück, die die Kontrolle des H-Y-Gens bzw. die Funktion des H-Y-Antigens betreffen. Es wird diskutiert, dass das Y-Chromosom eine regulatorische Funktion hat, und nicht selbst das H-Y-Gen trägt. Die primäre Gonadendifferenzierung dürfte somit allein davon abhängen, ob das H-Y-Gen aktiv ist oder nicht.

Summary

The steroid-hormone dependent sexual development presupposes the already sex-specific differentiated gonads. The H-Y antigen is held responsible for the primary differentiation of the indifferent gonadal anlage towards testicular organization. Studies on the function of H-Y antigen, using gonadal cells *in vitro*, have shown that in the presence of H-Y antigen the gonad differentiates into testicular, in its absence into ovarian structures, independent of whether the sex chromosomes are XX or XY. The gonads of both sexes are endowed with a specific H-Y receptor, other tissues are not. The bipotency of the gonadal anlage arises from this character. Some disorders of sexual development presumably go back to mutations affecting the genetic control of the H-Y gene and the function of H-Y antigen, respectively.

It is discussed that the Y chromosome may have a mere regulatory function and not include the H-Y gene. Thus, the primary differentiation of the gonad should be dependent exclusively on whether or not the H-Y gene is active.

Eingrenzung der Fragestellung

Seit den Experimenten von Jost aus den 40er Jahren (s. JOST, 1965) kann die Frage der hormonell gesteuerten Entwicklung der Geschlechtsunterschiede als grundsätzlich geklärt gelten. Diese endokrinologischen Vorgänge bei der Geschlechtsdifferenzierung setzen voraus, dass die Gonade bereits in Richtung Testis bzw. Ovar differenziert ist. Die Frage der primären Gonadendifferenzierung ist Gegenstand dieses Vortrages. Daher möchte ich diese Frage zunächst gegenüber der hormonell gesteuerten Geschlechtsentwicklung abgrenzen. Aus den Untersuchungen von Jost folgt:

1. Androgene, die in der fötalen männlichen Gonade produziert werden, sind für die Entwicklung eines männlichen Phänotypus verantwortlich.
2. In Abwesenheit von Androgenen entwickelt sich ein weiblicher Phänotypus.
3. Die Entwicklung eines weiblichen Phänotypus ist hormonunabhängig.
4. Aus diesen Feststellungen folgt, dass der weibliche Phänotypus gewissermassen konstitutiv ist, der männliche hingegen induziert.

Der Ablauf der primären Geschlechtsentwicklung lässt sich kurz folgendermassen skizzieren: Die Vorläufer der Keimzellen werden beim Menschen in der dritten Embryonalwoche im Entoderm des Dottersackes sichtbar. Die Urkeimzellen wandern in der 6. Embryonalwoche aus dem Dottersack in die indifferente Gonadenanlage ein: sie vermehren sich dabei noch weiter. Hierbei werden die Keimzellen von der Gonadenanlage chemotaktisch angezogen. Im männlichen Geschlecht siedeln sich die Keimzellen im zentralen Blastem der Gonadenanlage an. Das somatische Anlagematerial wird zu Sertoli- und Leydigzellen differenziert. Die Keimzellen werden von Sertolizellen umgeben und in den Anlagen der Samenkanälchen eingebaut, es finden keine weiteren Teilungen statt. Der embryonale Testis produziert jetzt den sogenannten Faktor X oder Anti-Müller'sches Hormon (AMH) in den Sertolizellen und Androgene in den Leydigzellen. AMH sorgt für die Rückbildung der Müllerschen Gänge, die sich sonst spontan in weibliche Richtung differenzieren würden; die Androgene induzieren den Wolffschen Gang in männliche Richtung, der sonst spontan zurückgebildet würde. Im männlichen Geschlecht können die Androgene selbst also nicht die Gonadenanlage in Richtung Testis induzieren, sondern sie sind vielmehr ein Produkt des bereits differenzierten Testis selbst. Es wurde auch experimentell bestätigt, dass Steroidhormone nicht für die primäre

Gonadendifferenzierung verantwortlich sein können. Hier sind die Versuche von Neumann mit Anti-Androgen (Cyproteronacetat) zu nennen (NEUMANN et al., 1970). Werden männliche Embryonen dem Anti-Androgen exponiert, so wird die Gonadenanlage trotzdem in Richtung Testis determiniert, es erfolgt Testisreifung und Produktion von AMH. Anti-Androgene interferieren also nicht mit der Gonadendifferenzierung. Es erfolgt jedoch keine Induktion der männlichen somatischen Geschlechtsorgane, der Wolffsche Gang wird zurückgebildet etc.. Daraus resultiert ein Phänotyp, der dem Krankheitsbild der testikulären Feminisierung entspricht. Die somatische Entwicklung ist weiblich. Aus dieser Betrachtung ergibt sich zusammenfassend für die männliche Geschlechtsentwicklung:

1. Die embryonale indifferente Gonadenanlage wird hormonunabhängig induziert, sich in Richtung Testis zu entwickeln.
2. Von den bisexuell angelegten Gangsystemen, der indifferenten Anlage des Genitaltraktes, muss die weibliche Anlage (Müllerscher Gang) zurückgebildet werden. Hierfür ist das AMH verantwortlich. Die männliche Anlage (Wolffscher Gang) bildet sich im weiblichen Geschlecht in Abwesenheit von Androgen spontan zurück.
3. Die Differenzierung der Anlage des männlichen Genitaltraktes und die weitere männliche Geschlechtsentwicklung müssen induziert werden. Hierfür sind Androgene verantwortlich.

Während die unter Punkt 2 und 3 genannten Vorgänge grundsätzlich als geklärt gelten können, bleibt entsprechend Punkt 1 die Frage, wie es zur primären Differenzierung der Gonadenanlage kommt.

Diese Leistung wurde mit dem Y-Chromosom in Zusammenhang gebracht, seit man den XY-Mechanismus der Geschlechtsbestimmung kennt. Bekanntlich besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Gegenwart des Y-Chromosoms und einem männlichen Phänotypus. Dabei gilt nicht nur, wie im Normalfall, dass sich im männlichen Geschlecht ein Y-Chromosom findet, im weiblichen dagegen nicht, sondern die bestimmende Wirkung des Y-Chromosoms in Richtung männlich kommt auch darin zum Ausdruck, dass der Phänotypus in der Regel immer männlich ist, wenn ein Y-Chromosom vorhanden ist, unabhängig von der Anzahl der X-Chromosomen oder von der sonstigen Chromosomenkonstitution.

Dem Y-Chromosom können diejenigen Leistungen zugeschrieben werden, die den Testis überhaupt erst zu einem endokrinen Organ für die Produktion von Androgen und AMH machen, nämlich die Induktion von Samenkanälchen und die Differenzierung von Sertoli- und Leydigzellen. Hiernach wirkt sich das Y-Chromosom auf die somatischen Anteile der Gonadenanlage aus, und nicht auf die Keimzellen. Dass das tatsächlich der Fall ist, ergibt sich aus folgenden

Befunden: a) Werden die Keimzellen experimentell zerstört, so entwickelt sich trotzdem ein Testis. Dasselbe gilt für eine rezessive Mutante der Maus, bei der die Keimzellen auf ihrer Wanderung zugrundegehen. b) Die Einwanderung von gegengeschlechtlichen Keimzellen, also solchen mit zwei X-Chromosomen interferiert nicht mit der Testisdifferenzierung. Diese Situation lässt sich experimentell herstellen bei heterosexuellen chimaerischen Mäusen, sie tritt spontan bei Rinderzwicken auf. In beiden Fällen finden sich weibliche Keimzellen im Testis, ohne dass die Testisentwicklung gestört ist.

Hiermit ist eingegrenzt, welche Funktionen dem Y-Chromosom zukommen könnten. Um den zugrundeliegenden Mechanismus zu verstehen, erhebt sich die Frage nach einem Faktor oder Faktoren auf der Ebene von Genprodukten, die für den Geschlechtsunterschied verantwortlich sein könnten.

Ein solches Genprodukt ist tatsächlich bekannt, und zwar bereits seit Mitte der 50er Jahre (EICHWALD und SILMSER, 1955), aber es wurde erst 20 Jahre später mit der männlichen Geschlechtsentwicklung in Zusammenhang gebracht. Es handelt sich um das für das männliche Geschlecht spezifische Transplantationsantigen H-Y. Transplantiert man bei hoch ingezüchteten, also isogenen Stämmen der Maus Haut von männlichen auf weibliche Tiere, so entsteht ein Antikörper, der zur Transplantatabstossung führt. Von diesem Befund wurde auf die Existenz eines Histokompatibilitätsantigens geschlossen, das für das männliche Geschlecht charakteristisch ist; man spricht von H-Y-Antigen. Experimente mit dem H-Y-Antigen blieben zunächst auf die Transplantationsimmunologie beschränkt.

Im Jahre 1974 haben dann WACHTEL und Mitarbeiter eine Reihe von Säugern untersucht und regelmässig bestätigt gefunden, dass die Gegenwart von H-Y-Antigen mit dem männlichen Geschlecht korreliert war. 1975 beobachteten dieselben Autoren (WACHTEL et al., 1975a), dass dieses Phänomen nicht auf Säuger beschränkt ist; auch bei Vögeln und Amphibien liess sich ein für das heterogametische Geschlecht spezifisches Antigen nachweisen. Anhand von Kreuzreaktionen wurde gezeigt, dass das Antigen in diesen Wirbeltierklassen funktionell identisch ist. Anti-H-Y-Antiserum der Maus reagiert mit dem für das heterogametische Geschlecht spezifischen Antigen bis hinunter zu den Amphibien und Fischen. Die Tatsache, dass das Antigen einerseits streng mit dem heterogametischen Geschlecht korreliert ist, sich andererseits als hochgradig stabil in der Evolution erweist und stammesgeschichtlich sehr alt sein muss, veranlasste OHNO in Zusammenarbeit mit der Gruppe um Wachtel, das H-Y-Antigen mit der männlichen Geschlechtsbestimmung in Zusammenhang zu bringen (WACHTEL et al., 1975b). Diese Autoren stellten die Hypothese auf, dass es sich um ein Differenzierungsantigen handelt, also ein Gewebshormon, das für die Differenzierung der indifferenten Gonadenanlage zu testikulären Strukturen verantwortlich ist.

Y-Chromosom und H-Y-Antigen

Die Evidenz ist ganz überzeugend, dass das Y-Chromosom die männliche Geschlechtsentwicklung induziert. Daher wurden Gene auf dem Y-Chromosom postuliert, die hierfür verantwortlich seien. Dementsprechend wurde auch die Lokalisation des Gens für das H-Y-Antigen auf dem Y-Chromosom angenommen. Patienten mit strukturellen Aberrationen des Y-Chromosoms wurden für diese Untersuchung herangezogen, und es zeigte sich, dass diese Patienten sich immer dann als H-Y-positiv typisieren lassen, wenn zentromer-nahe Abschnitte des Y-Chromosoms im Karyotyp vorhanden sind (KOO et al., 1977). Es wird angenommen, dass das Gen für H-Y-Antigen proximal auf dem kurzen oder auf dem langen Arm des Y-Chromosoms lokalisiert sein kann, da der zentrische Abschnitt dieses Chromosoms von perizentrischen Inversionen betroffen sein kann. Wir selbst haben einen Patienten mit einem dizentrischen Y-Isochromosom des langen Arms untersucht (überwiesen von Prof. Fraccaro, Pavia), der H-Y-positiv war und einen männlichen Phänotypus hatte. Ebenso erwies sich ein Patient von Frau Dr. Bühler hier aus dem Basler Kinderspital als H-Y-positiv, der in einem Teil seiner Körperzellen ein zentrisches Fragment aufweist, das damit als Fragment des Y-Chromosoms angesprochen werden muss.

Kritisch wird die Frage nach der Funktion des Y-Chromosoms jedoch, wenn man Patienten mit bestimmten Störungen der Geschlechtsentwicklung in die Untersuchung einbezieht. Paradoxe Weise finden sich vereinzelt Patienten mit männlichem Phänotypus, eindeutig männlicher Geschlechtsentwicklung, die allerdings steril sind und an das Klinefelter-Syndrom erinnern, und die einen weiblichen Karyotyp besitzen. Diese sogenannten XX-Männer typisieren H-Y-positiv. Da sie Testes ausbilden, war dieser Befund theoretisch auch zu erwarten. Derartige männliche Patienten können sogar den Karyotypus 45,X0 haben.

Weiterhin ist auf Patienten mit weiblichem Phänotyp und normalem männlichen Karyotyp hinzuweisen, die eine sogenannte XY-reine Gonadendysgenese haben. Wir hatten Gelegenheit, zwei derartige Patientinnen zu untersuchen (überwiesen durch Prof. Fraccaro, Pavia und Prof. Passarge, Essen), und es zeigte sich, dass sie H-Y-positiv typisieren. Beide Typen von Ausnahmen finden sich nicht nur beim Menschen, sie sind auch bei verschiedenen anderen Säugern beschrieben worden. Hiernach lässt sich schließen: a) In Gegenwart des Y-Chromosoms muss es nicht zur männlichen Geschlechtsentwicklung kommen; b) auch in Abwesenheit des Y-Chromosoms kann eine männliche Geschlechtsentwicklung stattfinden.

Damit muss die Frage nach der Funktion des Y-Chromosoms bei der männlichen Geschlechtsbestimmung neu gestellt werden. In diesem Zusammenhang möchte ich zunächst auf die Frage der Funktion des H-Y-Antigens näher eingehen.

Zur Funktion des H-Y-Antigens

Die bisher genannten Hinweise dafür, dass das H-Y-Antigen für die Primärdifferenzierung der Gonaden in Richtung Testis verantwortlich ist, sind indirekter Natur. Direkter Aufschluss über die Funktion des Antigens sollte gewonnen werden können, wenn es gelingt, durch Inhibition des Antigens die Testisorganisation zu verhindern, und umgekehrt durch Zugabe des Antigens eine Testisorganisation zu erreichen. Um diese Fragen zu prüfen, haben wir von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, in Einzelzellen dissoziierte Organe *in vitro* zu reorganisieren, ein Versuchsansatz, der auf MOSCONA (1957) zurückgeht. In einer ersten Reihe von Experimenten wurden Gonaden neugeborener Ratten beider Geschlechter mit Trypsin in Einzelzellen zerlegt, die jeweilige Zellsuspension unter leichtem Rotieren im Brutschrank inkubiert, und das erhaltene Zellaggregat histologisch untersucht. Dabei zeigte sich, dass die jeweils histotypischen Strukturen *in vitro* reorganisiert wurden; es waren *in vitro* wieder testikuläre bzw. ovarielle Strukturen entstanden (ZENZES et al., 1978). In einem zweiten Experiment haben wir die Testiszellsuspension mit Anti-H-Y-Antiserum inkubiert, welches wir in einem isogenen Stamm der Ratte gewonnen haben. Hierzu wurden weibliche Tiere mit männlichen Milzzellen immunisiert und dabei hohe Titer an Anti-H-Y-Antiserum erreicht. Bei diesem Experiment, bei dem das H-Y-Antigen durch spezifische Antikörper gebunden wurde, ist aus der Testiszellsuspension keine testikuläre Architektur entstanden, statt dessen fanden sich ovarielle Strukturen (ZENZES et al., 1978). Entsprechende Befunde haben OHNO et al. (1978) an der Maus erhoben. Hieraus ist zu schliessen, dass in Abwesenheit bzw. bei funktioneller Inhibition von H-Y-Antigen die Gonade sich spontan zum Ovar differenziert. In einem weiteren Experiment haben wir dann eine Ovarzellsuspension mit H-Y-Antigen inkubiert und zur Reorganisation gebracht. Das H-Y-Antigen wurde aus Epididymisflüssigkeit gewonnen, in der das Antigen einen hohen Titer zeigt. Bei diesem Versuchsansatz wurde das Ovar zum Testis konvertiert (ZENZES und ENGEL, 1978).

Nach dieser morphologisch-histologischen Demonstration der Funktion des H-Y-Antigens war die nächste Frage, ob das zum Testis konvertierte Ovar auch testisspezifische Leistungen zeigt. Zur Beantwortung dieser Frage haben wir als Parameter den Rezeptor für Choriongonadotropin (hCG) untersucht. Wie aus der Literatur bekannt (SIEBERS et al., 1977), ist dieser Rezeptor im Testis neugeborener Ratten vorhanden, im Neugeborenen-Ovar dagegen nicht. Nach Inkubation von Ovarsuspension mit H-Y-Antigen wurde tatsächlich der hCG-Rezeptor exprimiert (MÜLLER et al., 1978). Hieraus folgt, dass das Ovar nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell zum Testis konvertiert wurde.

Aus diesem Befunden kann geschlossen werden, dass die Gonade zum Testis organisiert wird, wenn das H-Y-Antigen wirksam ist, andernfalls entsteht ein Ovar. Dieser Prozess ist unabhängig davon, ob das Organ weibliche (XX) oder männliche (XY) Zellen besitzt. Daher müssen die Gonadenzellen beider Geschlechter mit einem Rezeptor für H-Y-Antigen ausgestattet sein, der die Voraussetzung dafür darstellt, dass das Antigen als Differenzierungsantigen testikuläre Strukturen organisieren kann. In der Ausstattung mit dem H-Y-Rezeptor ist die eigentliche Grundlage für die Bipotenz der Gonadenanlage zu sehen.

Nun wird aber das H-Y-Antigen von allen bisher untersuchten männlichen Körperzellen exprimiert. Beispielsweise erfolgt in der Regel der Nachweis des H-Y-Antigens an Lymphozyten. Wir haben daher die Frage untersucht, ob H-Y-Antigen auch an extragonadale Zellen bindet. Hierzu haben wir Zellen verschiedener Organe beider Geschlechter (Leber, Niere, Gehirn und Epidermiszellen) unter Zugabe von H-Y-Antigen inkubiert. Dabei zeigte sich, dass diese verschiedenen Zelltypen in beiden Geschlechtern keinerlei Antigen binden. Im Unterschied dazu binden Gonadenzellen beider Geschlechter exogen zugeführtes H-Y-Antigen in grösserer Menge. Hieraus ist zu schliessen, dass extragonadale Zellen und Gewebe nicht mit dem H-Y-Rezeptor ausgestattet sind, dieser ist vielmehr gonadenzellspezifisch. In extragonadalen Geweben wird H-Y-Antigen nur exprimiert, wenn es von diesen Zellen selbst synthetisiert wird; die Verankerung in der Zelloberfläche erfolgt nicht über eine hormonartige Bindung an einen Rezeptor (MÜLLER et al., 1978).

Die Frage nach der Funktion des H-Y-Antigens lässt sich damit folgendermassen beantworten: Die Gonaden beider Geschlechter sind mit Bindungsstellen für H-Y-Antigen ausgestattet, dabei handelt es sich um einen gonadenspezifischen Rezeptor. Die Primärdifferenzierung der Gonade hängt somit nicht davon ab, ob das Targetorgan auf den Differenzierungsfaktor ansprechen kann oder nicht, sondern einzig und allein davon, ob der Differenzierungsfaktor, das H-Y-Antigen überhaupt vorhanden ist, d.h. in dem betreffenden Organismus synthetisiert wird, oder nicht.

Zur Genetik des H-Y-Antigens

Zieht man eine Bilanz aus dem bisher Gesagten, so lassen sich einige Regeln aufstellen, zu denen es jedoch teilweise Ausnahmen gibt.

1. Regel: Wenn ein Y-Chromosom vorhanden ist, lässt sich H-Y-Antigen nachweisen.

Diese Beziehung gilt auch für Strukturaberrationen des Y-Chromosoms, wenn der kurze Arm erhalten ist, in anderen Fällen der proximale Teil des langen Arms. Dieser Befund spricht dafür, dass das Y-Chromosom ein Gen besitzt, das mit der Expression des H-Y-Antigens in Zu-

sammenhang steht. Dieses Gen ist offenbar in der Regel auf dem kurzen Arm des Y-Chromosoms zu lokalisieren: durch perizentrische Inversion kann es auch proximal auf den langen Arm geraten. Bei Strukturaberrationen des Y-Chromosoms, bei denen dieses Gen fehlt, ist kein H-Y-Antigen nachweisbar, der Patient hat dann einen weiblichen Phänotypus und Gonadendysgenese. Eine Ausnahme bildet der sogenannte XX-Mann, und dasselbe dürfte auch für den XO-Mann gelten; hier fehlt das Y-Chromosom, die Patienten sind trotzdem H-Y-positiv und zeigen einen männlichen Phänotypus. - Eine weitere Ausnahme ist die XY-reine Gonadendysgenese. Trotz Gegenwart eines strukturell unauffälligen Y-Chromosoms kommt es zur Entwicklung eines weiblichen Phänotypus; die Patienten sind H-Y-positiv, nach der Literatur wurden auch H-Y-negative Fälle gefunden.

2. Regel: Wenn H-Y-Antigen vorhanden ist, lassen sich testikuläre Strukturen nachweisen. Diese Regel hat eine allgemeinere Gültigkeit als die erstgenannte Regel. Beispielsweise werden die XX-Männer von dieser Regel auch erfasst. Patienten mit Ovotestis sind H-Y-positiv, wie wir selbst an einem Beispiel nachgewiesen haben (Patient von Prof. Fraccaro, Pavia). Eine Ausnahme ist wiederum die XY-reine Gonadendysgenese, insoweit die Patientinnen H-Y-positiv sind. Als Ausnahme müssen auch Mosaik der Konstitution XO/XY gelten, insoweit keine Gonadenstrukturen mehr nachweisbar sind. Bei diesen Patienten könnte allerdings in der Entwicklung testikuläres Gewebe angelegt gewesen sein, das dann zugrundegegangen ist. Charakteristischerweise ist bei diesen Mosaikpatienten der Titer des H-Y-Antigens reduziert (eigene Beobachtung an 2 Patienten von Prof. Fraccaro, Pavia).

3. Regel: Ist testikuläres Gewebe vorhanden, so findet sich stets H-Y-Antigen. Diese Regel gilt ohne Ausnahme. So ist beispielsweise auch die testikuläre Feminisierung H-Y-positiv.

Die wesentlichen Ausnahmen beim Menschen, die ein Verständnis der Genetik des H-Y-Antigens erschweren, sind die männlichen Patienten mit der Geschlechtschromosomenkonstitution XX und die weiblichen Patienten mit XY-reiner Gonadendysgenese. Daher sei auf die Genetik dieser Patienten kurz eingegangen.

XX-Männer: Bei diesen Patienten werden verschiedene Möglichkeiten als Ursache für das Krankheitsbild diskutiert (DE LA CHAPPELLE, 1972): a) Es handelt sich um latente Mosaik, Zellen mit Y-Chromosom werden diagnostisch nicht erfasst. b) Es handelt sich um die Translokation eines Fragmentes des Y-Chromosoms auf ein anderes Chromosom. c) Es liegt eine Genmutation vor. Tatsächlich sprechen Befunde an einigen Patienten für die Mosaikhypothese, an anderen für die Translokationshypothese. In der Mehrzahl der Fälle konnte jedoch zyto-

genetisch keinerlei Unregelmässigkeit nachgewiesen werden. Ein ähnliches Krankheitsbild existiert auch bei der Maus, dem hier eine autosomal dominante Mutation zugrundeliegt (Sxr). Diese Mutation ist mit Sterilität verbunden, so dass eine Uebertragung nur über Tiere mit der Konstitution XYSxr möglich ist. Familienbefunde wurden beim Menschen noch kaum erhoben, und die wenigen Beispiele lassen noch keine schlüssigen Aussagen über den Erbgang zu. Die Mosaikhypothese dürfte zumindest für die Fälle nicht gelten, die einen H-Y-Antigentiter im Bereich des Normalen oder darüber haben, da wir beispielsweise von X⁰/XY-Mosaiken wissen, dass der Antigentiter reduziert ist. Auch die Translokationshypothese dürfte nur für einzelne Fälle gelten, da das Krankheitsbild zumeist sporadisch auftritt und hier in der Regel keine translozierten Segmente des Y-Chromosoms nachgewiesen werden konnten. Da jede Translokation individuell entsteht, und daher jeweils unterschiedlich grosse Fragmente des Y-Chromosoms anzunehmen sind, sollten aber in einzelnen Fällen diese translozierten Fragmente nachweisbar sein. Damit gewinnt die Hypothese, dass es sich vielleicht in der Mehrzahl der Fälle um eine Genmutation handelt, an Wahrscheinlichkeit. Diese Annahme impliziert allerdings, dass das Gen für H-Y-Antigen nicht auf dem Y-Chromosom lokalisiert ist, sondern auf einem anderen Chromosom, vorzugsweise auf einem Autosom wie bei der Mutante der Maus, Sxr. In diesem Fall wäre dem Y-Chromosom eine regulatorische Funktion zuzuschreiben, und die Mutation, die zum Krankheitsbild der XX-Männer führt, wäre dann als "H-Y-konstitutiv" zu bezeichnen, d.h. sie führt zur Expression des H-Y-Gens auch ohne den regulatorischen Einfluss des Y-Chromosoms.

XY-reine Gonadendysgenese: Nach unseren eigenen Befunden sind diese Patienten H-Y-positiv, in der Literatur werden auch H-Y-negative Patienten beschrieben (O.J. MILLER et al., 1976, zitiert bei FORD, 1977). Demnach ist es gut möglich, dass das Krankheitsbild ebenfalls heterogen ist. Nach unseren Untersuchungen zum gonadenspezifischen H-Y-Antigenrezeptor nehmen wir an, dass der H-Y-positiven Form des Krankheitsbildes ein Rezeptordefekt zugrundeliegt: Die Gonadenzellen können nicht auf den Differenzierungsfaktor ansprechen. Diese Hypothese ist noch zu prüfen. Bei den H-Y-negativen Fällen könnte es sich um die Mutation "H-Y-nicht induzierbar" handeln. Stammbaumuntersuchungen legen die Annahme nahe, dass der Erbgang X-gebunden ist. Allerdings ist dieser Erbgang auch noch nicht schlüssig erwiesen. Im Falle eines Rezeptordefektes wäre dann das Gen, das für den Rezeptor kodiert, auf dem X-Chromosom zu lokalisieren. Im Falle der Mutation "nicht induzierbar" würde es sich um eine regulatorische Mutation eines X-gebundenen Gens handeln. Nebenbei sei erwähnt, dass für eine solche Mutation auch der Befund beim Waldlemming spricht, bei dem ebenfalls weibliche Tiere mit der Konstitution XY, H-Y-negativ vorkommen, die allerdings fertil sind (WACHTEL et al., 1976).

Während wir uns somit über die Funktion des H-Y-Antigens schon nähere Vorstellungen machen können, wissen wir über die Genetik dieses Differenzierungsfaktors noch sehr wenig. Es ist umstritten, auf welchem Chromosom das zuständige Gen lokalisiert ist. Eine Kartierung auf dem Y-Chromosom ist eher unwahrscheinlich. Es ist damit zu rechnen, dass Mutanten des H-Y-Gens existieren: eine solche Mutante könnte dem Krankheitsbild der XX-Männer, eine andere dem der H-Y-negativen XY-reinen Gonadendysgenese zugrundeliegen. Auch über die genetische Kontrolle dieses Gens wissen wir noch wenig. Man kann die Annahme machen, dass das H-Y-Gen vom Y-Chromosom reguliert wird. Wenn man als minimale Anforderung an die Kontrolle eines Strukturgens zwei regulatorische Gene veranschlagt, das eine für die Repression, das andere für die Aktivierung, so sind die genetischen Befunde ausnahmslos interpretierbar unter der Annahme eines autosomalen H-Y-Gens und der beiden regulatorischen Gene auf dem Y- und dem X-Chromosom. Auf diese Argumentation kann ich hier nicht näher eingehen. In die genetische Betrachtung muss auch die Wirkungsweise des H-Y-Antigens einbezogen werden. Störungen der primären Gonadendifferenzierung sind nicht nur bei Mutanten zu erwarten, die das H-Y-Gen selbst und dessen Regulation betreffen, sondern auch bei Mutanten, die sich auf die Ansprechbarkeit der Zielzellen auswirken. Da die Gonadenzellen mit einem hormonartigen Rezeptor für H-Y-Antigen ausgestattet sind, kann eine Mutation des Rezeptorgens dazu führen, dass die Targetzellen auf den Differenzierungsfaktor nicht ansprechbar sind. Eine derartige Mutante könnte die H-Y-positive XY-reine Gonadendysgenese darstellen. Grundsätzlich ist damit zu rechnen, dass in Zukunft noch andersartige Mutanten angenommen werden können, die mit der Primärdifferenzierung der Gonaden interferieren.

Ausblick

Eingangs hatte ich erwähnt, dass bei der hormonell gesteuerten Geschlechtsdifferenzierung das weibliche Geschlecht konstitutiv, das männliche induziert ist. Jetzt zeigt sich, dass das auch für die primäre Gonadendifferenzierung gilt. Unter der Wirkung von Androgenen erfolgt die männliche Genitaldifferenzierung, unter der Wirkung von H-Y-Antigen die männliche Gonadendifferenzierung. In Abwesenheit von H-Y-Antigen kommt es konstitutiv zu einer weiblichen Gonadendifferenzierung. Die Bipotenz der Gonadenanlage zeigt sich darin, dass bei beiden Geschlechtern in Gegenwart von H-Y-Antigen ein Testis, bei dessen Fehlen ein Ovar differenziert wird. Hierfür ist die Existenz eines H-Y-Rezeptors auf den Gonadenzellen beider Geschlechter verantwortlich. Die Geschlechtsbestimmung und damit schliesslich auch der Geschlechtsdimorphismus lässt sich primär auf ein Gen zurückführen, nämlich das Gen, welches für H-Y-Antigen kodiert. Bestimmte Mutationen, die zu Störungen der Geschlechts-

entwicklung führen, sowie hier nicht erörterte Verhältnisse bei anderen Organismen, legen die Annahme nahe, dass das H-Y-Gen in beiden Geschlechtern vorhanden ist. Die Entscheidung über die Differenzierung der bipotenten Gonadenanlage hängt dann davon ab, ob das H-Y-Gen aktiviert oder reprimiert ist. In genetischer Sicht folgt die Geschlechtsbestimmung einem einfachen dominanten Erbgang. Diese Bedingung erfüllt ein Aktivatorgen, das deshalb nur einfach im diploiden Chromosomensatz vorhanden sein muss, wie das bei einer Lokalisation auf dem Y-Chromosom der Fall ist. Versuche zur Kartierung des H-Y-Gens werden weiteren Aufschluss über den Mechanismus der Gonadendifferenzierung bringen.

- de la Chapelle A.: Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Amer. J. Hum. Genet.* 24, 71-105 (1972).
- Eichwald E.J., Silmsler C.R.: Communication. *Transplant. Bull.* 2, 148-149 (1955).
- Ford C.E.: Genetic control of testicular differentiation in mammals. In: *Chromosomes Today*, Vol. 6 (A. de la Chapelle, M. Sorsa, eds.), 163-166. Amsterdam: Elsevier 1977.
- Jost A.: Gonadal hormones in the differentiation of the mammalian fetus. In: *Organogenesis* (R.L. de Haan, H. Ursprung, eds.), 611-628. New York: Holt, Rinehart and Winston 1965.
- Koo G.C., Wachtel S.S., Krupen-Brown K., Mittl L.R., Breg W.R., Genel M., Rosenthal I.M., Borgaonkar D.S., Miller D.A., Tantravahi R., Schreck R.R., Erlanger B.F., Miller O.J.: Mapping the locus of the H-Y gene on the human Y chromosome. *Science* 198, 940-942 (1977).
- Moscona A.A.: The development in vitro of chimeric aggregates of dissociated embryonic chick and mouse cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 43, 184-189 (1957).
- Müller U., Aschmoneit I., Zenzes M.T., Wolf U.: Binding studies of H-Y antigen in rat tissues; indications for a gonad specific receptor. *Human Genetics*, im Druck.
- Müller U., Zenzes M.T., Bauknecht T., Wolf U., Siebers J.W., Engel W.: Appearance of hCG-receptor after conversion of newborn ovarian cells into testicular structures by H-Y antigen in vitro. Im Druck.
- Neumann F., Elger W., Steinbeck H.: Antiandrogens and reproductive development. *Phil. Trans B* 259, 179 ff. (1970).
- Ohno S., Nagai Y., Ciccacese S.: Testicular cells lysostripped of H-Y antigen organize ovarian follicle-like aggregates. *Cytogenet. Cell Genet.* 20, 351-364 (1978).
- Siebers J.W., Peters F., Zenzes M.T., Schmidtke J., Engel W.: Binding of human chorionic gonadotrophin to rat ovary during development. *J. Endocr.* 73, 491-496 (1977).
- Wachtel S.S., Koo G.C., Zuckermann E.E., Hämmerling U., Scheid M.P., Boyse E.A.: Serological crossreactivity between H-Y (male) antigens of mouse and man. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 71, 1215-1218 (1974).
- Wachtel S.S., Koo G.C., Boyse E.A.: Evolutionary conservation of H-Y ("male") antigen. *Nature* 254, 270-272 (1975a).
- Wachtel S.S., Ohno S., Koo G.C., Boyse E.A.: Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex. *Nature* 257, 235-236 (1975b).
- Wachtel S.S., Koo G.C., Ohno S., Gropp A., Dev V.G., Tantravahi R., Miller D.A., Miller O.J.: H-Y antigen and the origin of XY female wood lemmings (*Myopus schisticolor*). *Nature* 264, 638-639 (1976).
- Zenzes M.T., Wolf U., Engel W.: Organization in vitro of ovarian cells into testicular structures. *Human Genetics*, im Druck.

Zenzes M.T., Wolf U., Günther E., Engel W.: Studies on the function of H-Y antigen: Dissociation and reorganization experiments on rat gonadal tissue. *Cytogenet. Cell Genet.* 20, 365-372 (1978).

Adresse des Autors: Prof. Dr. U. Wolf, Institut für Humangenetik und Anthropologie der Albert Ludwigs-Universität, Albertstrasse 11, D-7800 Freiburg i.Br., Western Germany