

GENÉTICA Y SEXUALIDAD HUMANA.

I. BASES BIOLÓGICAS Y GENÉTICAS DEL SEXO

I. INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la existencia de dos cualidades distintas -sexos- en los animales en lo referente a la procreación es tan antiguo como el hombre mismo. Estas cualidades tienen como consecuencia general el apareamiento de dos tipos de individuos diferentes, uno de los cuales -el **sexo femenino**- concibe la descendencia (no es éste el caso de los peces) mientras que el otro actúa como fecundante: es el **sexo masculino**.

El tratamiento del sexo en la especie humana se puede abordar desde diversas perspectivas. Así, se hace referencia al **sexo genético** (constitución cromosómica sexual XX o XY), al **sexo gonadal** (ovario o testículo), al **sexo genital** (útero, vagina, etc. o próstata, escroto, pene, etc.), al **sexo psicológico u orientación sexual** (comportamiento heterosexual, homosexual o transexual) o al **sexo social o de género** (rol femenino o rol masculino).

En esta primera parte del tema "Genética y sexualidad humana" se hará referencia exclusivamente a las bases biológicas y genéticas del sexo, dejando para la segunda parte el estudio de las posibles bases genéticas y biológicas de algunos comportamientos sexuales como son la homosexualidad y la transexualidad, así como algunas consideraciones de tipo ético.

II. GENÉTICA Y SEXO

Por **determinación genética del sexo** se entiende el conjunto de la información genética que define el carácter "sexo" de un individuo, mientras que por **diferenciación sexual** se entiende la expresión fenotípica o manifestación de dicha constitución genética.

1. DETERMINACIÓN GENÉTICA DEL SEXO

En la especie humana la determinación genética del sexo es de tipo cromosómico (**determinación cromosómica sexual**), en la que el **sexo homogamético** es el femenino (**XX**) y el **sexo heterogamético** es el masculino (**XY**). No obstante, puede haber personas que tengan una constitución cromosómica sexual anómala; por ejemplo, los varones **XXY** (**síndrome de Klinefelter**) o **XYY** (**duplo Y**) o las mujeres **XO** (**síndrome de Turner**) o **XXX** (**triplo X**).

2. DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Los trabajos clásicos sobre la Genética del Sexo llevados a cabo en la década de los años veinte condujeron a las formulaciones de la teoría básica de la determinación genética del sexo que se expresó como **ley de la potencia bisexual**; es decir, la doble capacidad de un mismo organismo de desarrollarse en la dirección masculina o femenina, estableciendo que la diferenciación sexual es el resultado de la fuerza relativa de los “realizadores sexuales” y los “factores modificadores externos”. En lenguaje genético moderno, por realizadores sexuales debe entenderse la información genética que determina el sexo y por factores modificadores externos no sólo hay que tener en cuenta cualquier factor ambiental físico o químico externo al organismo, sino también y, muy especialmente, los factores internos al propio individuo como son las **hormonas sexuales**. Las hormonas responsables del desarrollo de caracteres sexuales femeninos se llaman **estrógenos** y **andrógenos** las de los masculinos; cada grupo está compuesto de numerosas hormonas específicas, pero todas ellas son lípidos que pertenecen al grupo de los esteroides.

Es importante, sin embargo, señalar que algunos autores no aceptan la denominación de hormonas "masculinas" o "femeninas" -andrógenos y estrógenos, respectivamente- ya que ambos sexos secretan los dos tipos de hormonas; lo que varía es la proporción con que se encuentran en cada sexo. Las gonadotropinas, que son hormonas producidas por la glándula pituitaria del cerebro, regulan la descarga de las hormonas producidas por el ovario o el testículo y luego son transportadas a otras partes del cuerpo por el torrente circulatorio. Ambas clases de hormonas se producen no sólo en el ovario o el testículo, sino también en la corteza de la glándula suprarrenal, tanto en varones como en mujeres. Además, los dos tipos de hormonas pueden transformarse unos en otros por acción de determinadas enzimas presentes en el organismo y, por tanto, genéticamente determinadas. Por ejemplo, la progesterona -que es una hormona típicamente "femenina" porque afecta al desarrollo del útero, la vagina y las mamas y está íntimamente relacionada con el proceso del embarazo y el ciclo menstrual- está presente también en los varones, incluso a niveles semejantes a los que se encuentra en las mujeres en la fase de preovulación del ciclo menstrual. Además, la progesterona puede ser un precursor químico de la testosterona, hormona típicamente "masculina".

La primera etapa de la diferenciación consiste en decidir la dirección masculina o femenina que va a tomar un blastema somático común indiferenciado de la gónada embrionaria indiferenciada. Los factores determinantes del sexo masculino inducirán a que se diferencie el blastema en células intersticiales productoras de andrógenos, transformando la gónada indiferenciada en testículo. Por el contrario, los factores determinantes del sexo femenino inducirán a la transformación del blastema en células foliculares productoras de

estrógenos, dando lugar al ovario. En definitiva, nos encontramos ante una expresión particular de la **ley de potencia bisexual** mencionada anteriormente.

Desde el punto de vista genético, en la diferenciación sexual se suele distinguir la **diferenciación sexual primaria o gonadal** y la **diferenciación sexual secundaria** que incluye el desarrollo **genital** y la manifestación de los **caracteres sexuales secundarios** (pelvis, sistema locomotor, grasa subcutánea, sistema piloso, laringe, etc.) que según las especies pueden presentar un dimorfismo más o menos acusado.

LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL PRIMARIA O GONADAL

El comienzo de la diferenciación sexual primaria o gonadal en la especie humana es atribuida al gen *SRY* (por *sex-determining region Y*), que está localizado en la región diferencial del cromosoma Y, aunque muy próximo a la región homóloga o apareante. Por esta razón se puede explicar que, si en el proceso meiótico de la gametogénesis de un varón normal XY se produce un pequeño error en el apareamiento de los cromosomas X e Y, se originen gametos de tipo Y que no lleven el gen *SRY* y gametos de tipo X con el gen *SRY*. Por ello se pueden encontrar, aunque con muy baja frecuencia, varones XX y mujeres XY en las poblaciones humanas.

Al plantearse la cuestión de cuándo y dónde se producen los sucesos claves de la diferenciación sexual primaria o gonadal, hay que tener en cuenta que las gónadas de los mamíferos están compuestas por las células germinales (que podrán dar lugar a los gametos) y por tres tipos de células somáticas: las células soporte (*células de Sertoli* en machos, que segregan *hormona antimülleriana*, y *células foliculares* o *granulosas* en hembras), las células del estroma o intersticiales que darán lugar a las células esteroideogénicas (*células de Leydig*, que segregan *testosterona*, en machos y células tecales en hembras), y células del tejido conectivo. Los datos experimentales parecen indicar que las células germinales no están implicadas en las etapas iniciales de la diferenciación gonadal, sino que el compromiso de la gónada indiferenciada a diferenciarse como masculina (testículo) o femenina (ovario) debe ocurrir en el linaje celular de soporte; es decir, en células pre-Sertoli o en células pre-foliculares, respectivamente. El primer signo de diferenciación sexual primaria en la gónada masculina se puede identificar con la aparición de las células de Sertoli y su agregación formando los cordones espermáticos que engloban a las células germinales. Esto sucede hacia la 6^a-7^a semana de desarrollo embrionario. Es, por tanto, el principio del dimorfismo sexual gonadal. Sin embargo, el desarrollo del ovario no se produce hasta los tres meses de gestación. (Para una revisión actualizada de la ontogenia de la diferenciación sexual ver Vaticón y Tresguerres, 1996).

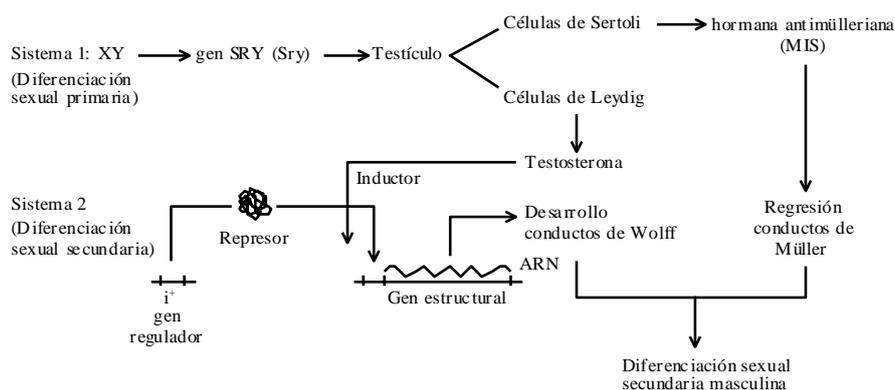
LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL SECUNDARIA (GENITAL)

En el desarrollo embrionario de los mamíferos, cuando el destino de las gónadas está a punto de ser decidido, los embriones de ambos sexos tienen formados los conductos de Wolff y de Müller que, orientados paralelamente, desembocan en la cloaca. El desarrollo posterior de los conductos de Müller a trompas de Fallopio, útero y vagina y del seno urogenital y genitalia externa a vestíbulo vaginal, clítoris y labios menores y mayores es un proceso de desarrollo programado que no necesita inductor. La regresión de los conductos de Wolff también es necesaria. Por el contrario, la presencia de testosterona induce el desarrollo de los conductos de Wolff en epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales y conductos eyaculadores, a la vez que el seno urogenital y la genitalia externa se masculiniza transformándose en próstata, escroto y pene. La regresión de los conductos de Müller es producida por la *hormona peptídica antimülleriana* sintetizada por las células de Sertoli.

Si el proceso de desarrollo sexual es normal, la diferenciación gonadal será acorde con la constitución genética del individuo y la presencia de las hormonas sexuales producidas por las propias gónadas darán lugar a una diferenciación secundaria genital congruente con el sexo gonadal. Sin embargo, la constitución genética del individuo puede no ser decisiva para fijar su destino en cuanto al sexo se refiere puesto que, por ejemplo, tejidos genéticamente femeninos (XX) pueden diferenciarse en dirección masculina bajo la acción de andrógenos. De hecho, está bien demostrada experimentalmente la denominada **teoría hormonal de la diferenciación sexual**: "la diferenciación sexual en muchos grupos de organismos animales está mediatizada por sustancias químicas biológicamente potentes: las hormonas sexuales".

SISTEMAS GENÉTICOS DE REGULACIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La regulación del proceso de diferenciación sexual secundaria podría resumirse de la siguiente manera: Existen dos sistemas genéticos, uno que determina la diferenciación gonadal y otro la genital, de manera que los conductos del Wolff y de Müller son, respectivamente, *órganos inducidos* y *no inducidos*. En otras palabras, se podría decir que el programa básico de desarrollo sexual genital es femenino, siendo la presencia de la testosterona (producida por las células de Leydig del testículo) la que produce el cambio hacia el lado masculino, tal como se representa en el esquema adjunto:



DESARROLLO CRONOLÓGICO DEL SEXO

Desde el punto de vista cronológico pueden señalarse las siguientes etapas:

1. El **sexo genético** XX o XY queda establecido en el momento de la fecundación.
2. Hacia la 6^a-7^a semana el blastema indiferenciado inicia su desarrollo hacia ovario o hacia testículo, quedando establecido el **sexo gonadal**.
3. Hacia la 7^a semana el seno urogenital se transforma en órganos reproductores externos. Así, el tubérculo genital se transforma en pene o en clítoris, la fisura urogenital en conducto uretral o en labios menores y el rodete genital en escroto o en labios mayores, respectivamente, en embriones masculinos o femeninos.
4. Durante la 8^a y 9^a semana los conductos de Wolff o de Müller se transforman en los genitales internos: Epidídimo, conducto deferente, vesícula seminal y canal eyaculador o trompas de Fallopio, útero y vagina en embriones masculinos y femeninos, respectivamente. Queda así diferenciado el **sexo genital**.

ANOMALÍAS EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL HUMANA

En la especie humana se han descrito diversas anomalías en la diferenciación sexual, como por ejemplo:

- **Síndrome de feminización testicular:** Varones con constitución cromosómica normal XY que tienen apariencia externa femenina (vagina ciega, útero infantil, ginecomastia acusada) y testículos ocultos, localizados bajo los labios mayores, en los canales inguinales o en el interior del abdomen. Este síndrome fue descrito por Botella y Nogales en 1958. Genéticamente se puede interpretar como una simple mutación del gen regulador del sistema 2 que, al producir un represor mutante éste no puede ser inactivado por el inductor (la

testosterona) y, por tanto, se produce un desarrollo genital femenino aún tratándose de personas XY y gónadas masculinas (testículos).

- **Síndrome de ductos müllerianos persistentes:** Varones XY, testículos, criptorquidia, genitales externos masculinos, genitales internos masculinos y femeninos.

- **Síndrome 5-alfa reductasa:** Varones XY, testículos, genitales externos femeninos porque la testosterona no se transforma en dihidrotestosterona, que se encarga de la masculinización de los genitales externos. En la pubertad se produce una masculinización.

- **Síndrome adrenogenital o hiperplasia suprarrenal congénita:** Mujeres XX, ovarios, la corteza suprarrenal produce grandes cantidades de testosterona por deficiencia de la 21 hidroxilasa, masculinización de genitales externos.

III. COMPORTAMIENTO SEXUAL

SUBSTRATO BIOLÓGICO: LA SEXUALIZACIÓN DEL CEREBRO

Decía Gregorio Marañón que "el cerebro es el órgano sexual más importante del ser humano". La cuestión general que se puede plantear es si existe un **sexo cerebral** -es decir, una **sexualización del cerebro**- y, en el supuesto de que hubiera algún tipo de diferencia en la organización del cerebro de varones y mujeres, si existe alguna diferencia entre heterosexuales y homosexuales dentro de cada sexo.

1. EL PAPEL DE LAS HORMONAS SEXUALES EN LA SEXUALIZACIÓN DEL CEREBRO

Investigaciones realizadas durante las décadas de los años setenta y ochenta por el grupo dirigido por el Dr. Günter Dörner, les permitió alcanzar las siguientes conclusiones sobre la organización sexual del cerebro en mamíferos de laboratorio y en la especie humana:

1. En el cerebro hay regiones diferentes responsables para el comportamiento sexual masculino o femenino

2. Alteraciones en los niveles de hormonas sexuales específicas de sexo producidas en periodos críticos del desarrollo dan lugar a cambios estructurales y/o bioquímicos permanentes. Tales cambios son asociados con variaciones a largo plazo en el comportamiento y orientación sexual. Así, el desarrollo de la bi- o la homosexualidad puede ser producido por una deficiencia de andrógenos en los machos y un exceso de andrógenos en las hembras durante el periodo de organización sexual del cerebro.

3. Los efectos de las hormonas sexuales sobre el desarrollo del cerebro están mediatizados, al menos en parte, por los neurotransmisores. Tales neurotransmisores son organizadores del cerebro dependientes tanto de los genes como del ambiente

4. En cualquier caso, los efectos de los genes, las hormonas sexuales y el ambiente psicosocial sobre la diferenciación, maduración y función sexual del cerebro no pueden considerarse como alternativas, sino más bien como factores complementarios

5. Los periodos críticos de diferenciación específica de sexo correspondientes a los llamados **centros sexuales, centros de apareamiento y centros de rol de género** del cerebro no son completamente coincidentes, pero sí solapantes. Las hormonas sexuales son responsables, al menos parcialmente, de la organización de la secreción de gonadotropinas específicas de sexo, de la orientación sexual y del rol de género:

a) Los **centros de sexo**, que controlan la secreción de gonadotropinas de tipo femenino o masculino, son organizados exclusivamente por estrógenos que derivan principalmente de andrógenos sintetizados en el propio cerebro

b) Los **centros de apareamiento**, que controlan la orientación sexual, son organizados por la acción conjunta de estrógenos y andrógenos que pueden o no ser convertidos a estrógenos

c) Los **centros de rol de género**, que controlan el comportamiento sexual femenino o masculino, están organizados exclusivamente por andrógenos

6. La diferenciación sexual del cerebro no depende sólo de los niveles de hormonas sexuales presentes, sino también de la proporción en que se encuentran. Ello explica las posibles combinaciones que pueden darse de presencia o ausencia de secreciones de gonadotropinas, orientación sexual y comportamiento sexual

7. La etapa final en el proceso de diferenciación sexual del ser humano consiste en adquirir la **identidad de género**; es decir, tener el autoconcepto de ser varón o hembra. Este autoconcepto depende, por un lado, de la diferenciación somática y psíquica controlada por hormonas sexuales durante el periodo prenatal, y, por otro lado, de las influencias psicosociales postnatales.

A pesar de todo lo expuesto anteriormente, es obligado señalar que algunos autores rechazan como concluyentes las investigaciones realizadas sobre el posible papel de las hormonas sexuales en la sexualización del cerebro.

2. DIMORFISMO SEXUAL EN LA ORGANIZACIÓN DEL CEREBRO

Las investigaciones de las posibles raíces biológicas de la orientación sexual en humanos se agrupan en dos clases distintas: unas de tipo genético (que serán analizadas en la segunda parte de este tema) y otras de tipo físico en las que se trata de encontrar diferencias neuroanatómicas entre los cerebros del varón y de la mujer.

En los primeros estudios realizados, la comparación de los cerebros masculinos y femeninos no permitía apreciar diferencias anatómicas entre ellos a excepción del tamaño, acorde con el mayor tamaño del cuerpo del varón. Por ello adquirió una significación especial el descubrimiento hecho en 1978 por Roger A. Gorski y colaboradores: un grupo de células situadas en la región preóptica del hipotálamo del cerebro de ratas macho formaba un conjunto de mucho mayor tamaño (hasta 7 veces) que en el cerebro de ratas hembra. A dicho grupo de células del área preóptica que mostraba dimorfismo sexual lo denominaron **núcleo con dimorfismo sexual del área preóptica (SDN-POA)**. Es importante indicar, además, que desde hacía tiempo se venía relacionando el área preóptica del cerebro con el comportamiento sexual. Posteriormente se comprobó que la diferencia de tamaños del SDN-POA se debía a la distinta exposición a los andrógenos en las primeras etapas del desarrollo. Más tarde se demostró que además del SDN-POA, hay otros núcleos en el hipotálamo de diversas especies de roedores que muestran dimorfismo sexual.

También es importante señalar el papel de los andrógenos en la generación del dimorfismo sexual durante el desarrollo. Las neuronas presentes en el grupo de células que forman los núcleos tienen gran cantidad de receptores de hormonas sexuales, tanto andrógenos como estrógenos. Aunque el número inicial de neuronas en el área preóptica medial es similar en ratas hembra, la secreción de testosterona por los testículos de feto macho poco antes del parto estabiliza la población neuronal del núcleo, mientras que la ausencia de testosterona en los fetos hembra produce la muerte de muchas neuronas con la correspondiente disminución de tamaño. Hay que señalar además que las neuronas de la región preóptica son sensibles a los andrógenos solamente en los días anteriores y posteriores al nacimiento.

Como era de esperar, a partir de los mencionados descubrimientos se trató de comprobar si en la especie humana también había núcleos hipotalámicos con dimorfismo sexual. Así, se estudiaron los denominados **núcleos intersticiales del hipotálamo anterior (INAH-1, INAH-2, INAH-3, INAH-4)** en cerebros de varón y de mujer, obteniéndose los siguientes resultados:

Autores	Núcleo de mayor tamaño en machos que en hembras			
	INAH-1	INAH-2	INAH-3	INAH-4
Swaab y Fliers (1985)	sí	—	—	—
Allen y col. (1989)	no	sí	sí	no
LeVay (1991)	no	no	sí	no
Byne (1995)	no	no	sí	no

A la vista de los resultados anteriormente expuestos, parece que el tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior (INAH-3) es el que muestra un dimorfismo más claro.

IV. BIBLIOGRAFÍA

- ALLEN,L.S.; HINES,M.; SHRYNE,J.E.; GORSKI,R.A. 1989. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J. Neurosci.*, 9:497-508
- BYNE,W. 1994. ¿Una determinación biológica? *Investigación y Ciencia*, 214:13-19
- DÖRNER,G. 1980. Sexual differentiation of the brain. *Vitamins and Hormones*, 38:325-381
- DÖRNER,G. 1988. Neuroendocrine response to estrogens and brain differentiation in heterosexuals, homosexuals and transsexuals. *Arch. Sex. Behav.*, 17:57-76
- DÖRNER,G. 1991. Gene- and environment- dependent neuroendocrine etiogenesis of homosexuality and transsexualism. *Ponencia, Curso de Verano de la Universidad Complutense sobre "Estados intersexuales"*, El Escorial, Madrid,1991.
- LACADENA,J.R. 1988. Genética (capítulo XX, 4ª edición). *AGESA, Madrid*, XXXII+1549 pp.
- LACADENA,J.R. 1996. Citogenética (capítulo 12). *Editorial Complutense, S.A., Madrid*, 931 pp.
- LACADENA,J.R. 1997. Biología del comportamiento sexual humano: Genética y homosexualidad. En *La homosexualidad: Un debate abierto* (J.Gafo, ed.), *Desclée de Brouwer, Bilbao*, pp. 97-135
- LACADENA,J.R. 1999. Genética General. Conceptos fundamentales (capítulo 16). *Editorial Síntesis, Madrid*,623 pp.
- LE VAY,S. 1991. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*, 253: 1034-1037
- LE VAY,S. 1993. The sexual brain. *MIT press*, 168 pp. (traducido al castellano: "El cerebro sexual", *Alianza Editorial, Madrid*, 1995)
- LE VAY,S.; HAMER,D.H. 1994. Bases biológicas de la homosexualidad humana. *Investigación y Ciencia*, 214:6-12
- MARAÑÓN,G. 1930. La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales (Segunda edición). *Javier Morata, Editor, Madrid*
- SWAAB,D.F.; FLIERS,E. 1985. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science*, 228:1112-1115
- VATICON,M.D.;ALVAREZ,B. 1996. Diferenciación sexual del cerebro. En *Varones y Mujeres. Desarrollo de la doble realidad del sexo y del género* (coord. J.Fernández), *Editorial Pirámide, Madrid*, pp.89-109
- VATICON,M.D.;TRESGUERRES,J.A.F. 1996. Ontogenia de la diferenciación sexual. En *Varones y Mujeres. Desarrollo de la doble realidad del sexo y del género* (coord. J.Fernández), *Ediciones Pirámide, Madrid*, pp.63-87