

BIOLOGÍA Y GENÉTICA DEL SEXO Y DEL COMPORTAMIENTO SEXUAL HUMANO¹

Juan-Ramón Lacadena

Profesor Emérito de la Universidad Complutense

Miembro del Consejo Asesor de la Cátedra de Bioética U. P. Comillas

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).

¹ El presente trabajo está basado de forma muy mayoritaria en otro escrito previo del autor: J. R. LACADENA, *Biología del comportamiento sexual humano: Genética y homosexualidad*, en J. GAFO (ed.), *La homosexualidad: un debate abierto* (Crecimiento Personal, Colección Serendipity 16), Desclée de Brouwer, Bilbao 1997, 97-135. Desde estas líneas pido excusas por haberme tomado la libertad de utilizar mi propio texto, obviamente actualizado, como ponencia en el XXII Seminario Interdisciplinar sobre “Sexo, Sexualidad y Bioética” de la Cátedra de Bioética de la Universidad Pontificia Comillas que tuvo lugar en Salamanca del 4 al 6 de abril de 2008.

Al tratar el comportamiento homosexual se plantea la cuestión de si existe alguna base biológica o genética en el trasfondo de tal conducta. En lenguaje coloquial podría expresarse en términos tales como: ¿el homosexual, nace o se hace? Por otro lado, es claro que la sociedad ha cambiado su actitud frente a la homosexualidad, pasando para unos de “delito” a “pecado” (el “pecado nefando”), de “pecado” a “enfermedad” (hasta la década de los setenta del siglo pasado la homosexualidad estaba incluida entre las enfermedades psiquiátricas) y de “enfermedad” a “condición”, mientras que para otros no es más que un “ejercicio de la libertad” humana, rechazando que haya algún tipo de condicionamiento. La cuestión es si, como dice Quinsey², “la gente descubre más que elige sus intereses sexuales”.

1. GENÉTICA Y SEXO

Para una mejor comprensión del análisis de los posibles aspectos genéticos del comportamiento homosexual es conveniente hacer referencia previamente a algunas cuestiones generales de la genética del sexo³.

Por *determinación* o *determinismo genético* 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.

1.1. DETERMINISMO GENÉTICO

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). Ambos cromosomas sexuales X e Y tienen una región genéticamente equivalente (*segmento homólogo* o *apareante*) y otra diferente (*segmento diferencial*). 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 V. L. QUINSEY, “The etiology of anomalous sexual preferences in men”, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 989 (2003) 105-117.

³ Ver, por ejemplo, J. R. LACADENA, *Genética (4ª edición)*, Ageda, Madrid, 1988, Capítulo 20; J. R. LACADENA, *Genética General. Conceptos fundamentales*, Síntesis, Madrid, 1999, Capítulo 12.

1.2. DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Los trabajos clásicos sobre la Genética del Sexo llevados a cabo en la década de los años veinte del siglo pasado condujeron a las formulaciones de la teoría básica de la determinación genética del sexo que Hartmann⁴ expresó como *ley de la potencia bisexual*; es decir, la capacidad de cada organismo de desarrollarse en la dirección masculina o femenina.

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* de Hartmann mencionada anteriormente.

Normalmente, desde el punto de vista médico, la diferenciación sexual primaria (caracteres sexuales primarios) hace referencia a las glándulas reproductoras (ovarios y testículos) y al conjunto del aparato genital, mientras que la diferenciación sexual secundaria (caracteres sexuales secundarios) hace referencia a caracteres extragenitales que distinguen a los varones de las mujeres (pelvis, sistema locomotor, grasa subcutánea, sistema piloso, laringe, etc.). Sin embargo, desde el punto de vista genético, en la diferenciación sexual se suele distinguir la *diferenciación sexual primaria* o *gonadal* y la *diferenciación sexual secundaria* o *extragonadal* que incluye el desarrollo *genital* y la manifestación de los *caracteres sexuales secundarios*, que según las especies pueden presentar un dimorfismo más o menos acusado. Nosotros seguimos el punto de vista genético.

1.2.1. *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

⁴ M. HARTMANN, *Geschlecht und Geschlechtsbestimmung im Tier- und Pflanzenreich*, Walter de Gruyter, Berlin, 1939 (existe una traducción en castellano: *El sexo y su determinación en animales y vegetales*, UTEHA, México, 1961).

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 fecales 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 gestación⁵.

El gen *SRY*—el antiguo *TDF*, *factor determinante de testículo*— codifica para la proteína SRY que se une al ADN por el surco menor de la doble hélice de una secuencia determinada, doblándola en un ángulo de 85°-130° (como hacen otras proteínas de la familia *HMG*). Una vez establecido el papel regulador del gen *SRY*, la cuestión que se plantea es saber qué gen(es) actuará(n) en cascada de forma inmediata. Teniendo en cuenta que el primer marcador bioquímico que aparece en la diferenciación masculina es la hormona antimülleriana o *MIS* (por *Müllerian inhibiting substance*) y ésta se produce en las células de Sertoli, es lógico pensar que el gen *SRY* puede actuar como regulador del gen *MIS*, que es un gen autosómico; es decir, la proteína SRY induce la transcripción del gen *MIS*. Por otro lado, es posible que entre el gen *SRY* y la expresión del

⁵ Para una revisión de la ontogenia de la diferenciación sexual, ver M. D. VATICON y J. A. F. TRESGUERRAS, *Ontogenia de la diferenciación sexual*, en J. FERNÁNDEZ (coord.), *Varones y Mujeres. Desarrollo de la doble realidad del sexo y del género*, Ediciones Pirámide, Madrid, 1996, 63-87.

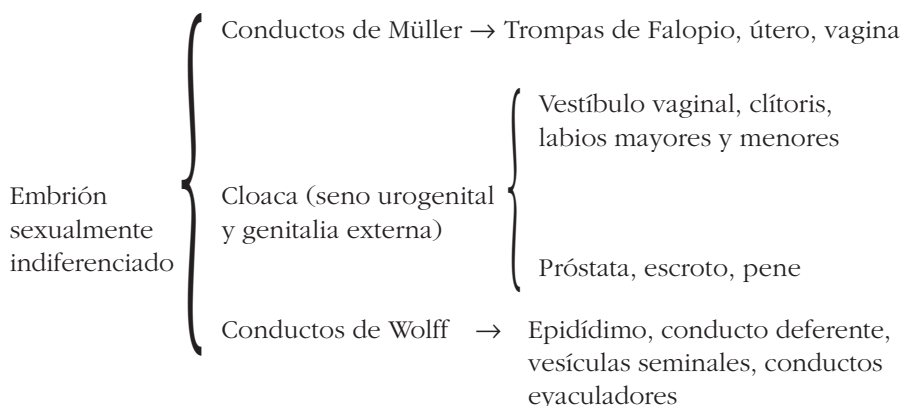
gen *MIS* puede haber otros elementos reguladores como el factor esteroideoigénico *SF-1*.

1.2.2. La diferenciación sexual secundaria o extragonadal (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 Falopio, 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.

Esquemáticamente se podría representar de la manera siguiente:



Si el proceso de desarrollo 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 mas-

culina 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”.

La era moderna en los estudios de la diferenciación fisiológica del sexo nació en la segunda década del siglo pasado con los estudios de Lillie⁶ y de Keller y Tandler⁷, que condujeron al conocimiento del mecanismo del *freemartin*, nombre con que se conoce a las terneras sexualmente anormales gemelas de un ternero normal: los genitales externos del *freemartin* son femeninos así como la presencia de mamas, pero internamente las regiones genitales son de ambos sexos y las gónadas tienen estructura histológica de ovotestes con cantidades variables de material testicular, siendo estériles. Se ha comprobado que para que se dé el *freemartin* es necesario que las placentas de los gemelos se unan en *anastomosis vascular*. Los autores citados postularon que el *freemartin* era un intersexo que resultaba de la acción de las hormonas sexuales secretadas por su hermano gemelo macho y que llegaban a la ternera a través de la anastomosis vascular placentaria.

Como consecuencia del fenómeno del *freemartin* se intensificaron los estudios sobre la diferenciación sexual, destacando las líneas de trabajo sobre injerto de gónadas o tejido gonádico en embriones de aves, injertos parabióticos en anfibios, empleo de hormonas puras como agentes diferenciadores del sexo y sobre diferenciación sexual en ausencia de hormonas, cuyo conjunto constituye la ya mencionada *teoría hormonal de la diferenciación sexual* en los vertebrados.

En los mamíferos existen pruebas que demuestran claramente que los testículos fetales producen hormonas que inducen el desarrollo de estructuras embrionarias masculinas. Así, Jost⁸ observó que al castrar embriones machos de conejos se desarrollaban como hembras. Si estos embriones hembras eran tratados con testosterona, se restauraban parcialmente el conducto de Wolff, la próstata y los genitales externos. En cambio, embriones hembras castrados originaban individuos adultos con las características esenciales femeninas, con la única diferencia de que los conductos de Mü-

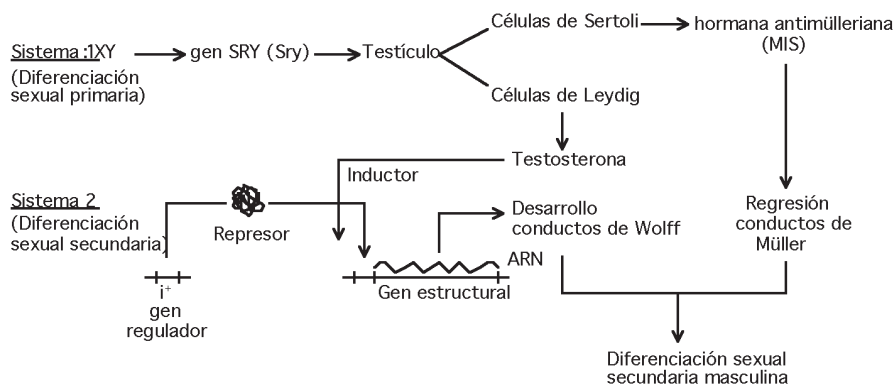
⁶ F. R. LILLIE, “The freemartin: A study of the action of sex hormones in the foetal of cattle”, *J. Exp. Zool.* 23 (1917) 371-422.

⁷ K. KELLER y J. TANDLER, “Über das Verhalten der Eihäute bei Zwillingsträchtigkeit des Rindes”, *Wien tierarztl. Mschr.* 3 (1917) 513-527.

⁸ A. JOST, “Recherches sur la différenciation sexuelle de l’embryon de lapin. III. Rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique”, *Arch. Anat. Microscop. Morphol. Exptl.* 36 (1947) 271-315.

llos eran algo menores de lo normal. Puesto que el desarrollo de los conductos de Müller no requiere la presencia de ningún inductor puede aceptarse que todos los productos génicos implicados en el desarrollo de tales conductos son producidos de una manera constante; en cambio, los conductos de Wolff se desarrollan en presencia de un inductor (la testosterona) y regresan en su ausencia. Por tanto, desde el punto de vista de los mecanismos genéticos de regulación se puede decir que los conductos de Wolff y los de Müller son, respectivamente, *órganos inducidos* y *no inducidos*. En otras palabras, se podría decir que el programa básico de desarrollo es femenino, siendo la presencia de la testosterona la que produce el cambio de la diferenciación genital hacia el lado masculino. Investigaciones sobre la mutación *feminización testicular* en el ratón indican que el alelo normal de dicho locus situado sobre el cromosoma X controla el destino de los conductos de Wolff y, por tanto, la manifestación del fenotipo masculino.

En resumen, la base genética de la regulación del proceso de diferenciación sexual secundaria podría esquematizarse de la siguiente manera:



Si el individuo es XX, no hay gen SRY y, por tanto, no hay testículos y al no segregarse la testosterona el represor sintetizado por el gen regulador del sistema 2 impide la transcripción del gen o genes que controlan el desarrollo de los conductos de Wolff que experimentan una degeneración pasiva, mientras que los conductos de Müller no tienen impedimento alguno en desarrollarse al no haber hormona antimülleriana debido a la ausencia de células de Sertoli, produciendo así una diferenciación sexual secundaria femenina.

Este modelo genético tan simple está avalado por la existencia del fenómeno de la *feminización testicular*, primero analizado en ratones por

Ohno y colaboradores⁹ y más tarde encontrado también en la especie humana: el *síndrome de feminización testicular* se manifiesta en 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 se puede explicar desde el punto de vista genético por una mutación (*Tfm*, feminización testicular) del gen regulador del sistema 2 indicado en el esquema anterior que produce un represor modificado que no puede ser inactivado por el inductor (testosterona). De esta manera, no se produce el desarrollo de los conductos de Wolf mientras que sí se transforman los conductos de Müller en la genitalia interna femenina (útero, vagina) porque, por alguna razón, no actúa la hormona antimülleriana. En este contexto hay que señalar que se han obtenido también ratones que, llevando una doble mutación *Tfm* y *MIS*, tenían testículos y se desarrollaron como hembras con útero, oviductos y sin órganos reproductores masculinos¹⁰.

Desde el punto de vista cronológico pueden señalarse las siguientes etapas en el proceso de desarrollo sexual humano:

1. El sexo genético XX o XY queda establecido en el proceso de la fecundación, según que el espermatozoide fecundante sea portador del cromosoma X o del cromosoma Y, respectivamente.
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 en los embriones masculinos o femeninos, respectivamente.
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.

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

— *Síndrome de feminización testicular*: Como ya se ha indicado ante-

⁹ S. OHNO, "Simplicity of mammalian regulatory systems inferred by single gene determination of sex phenotypes", *Nature* 234 (1971) 134-137.

¹⁰ R. R. BEHRINGER, M. J. FINEGOLD y R. L. CATE, "Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development", *Cell* 79 (1994) 415-425.

riormente, se trata de 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. Por tanto, se trata de individuos con sexo genético gonadal masculino, pero con diferenciación sexual secundaria genital femenina. Aunque este síndrome había sido descrito por Botella y Nogales en 1958, sin embargo, por alguna razón que desconozco, no lleva su nombre (“síndrome de Botella-Nogales”) como hubiera sido lo acostumbrado en la terminología médica..

- *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.

2. ORIENTACIÓN O COMPORTAMIENTO HOMOSEXUAL

2.1. CONCEPTO GENÉTICO DE DESARROLLO

El *desarrollo* puede definirse¹¹ como un proceso regulado de crecimiento y diferenciación resultante de la interacción núcleo-citoplásmica, del ambiente celular interno del individuo y del medio externo, mediante el cual se produce la formación del individuo adulto a partir de una célula inicial única: el cigoto. Cuando se produce la fecundación de los gametos se origina el cigoto que reúne, desde el mismo instante de su formación, la información genética necesaria para programar la formación del nuevo ser, de manera que, de no mediar alteraciones de cualquier tipo que interfieran con el proceso, a partir del momento en que empieza a funcionar el primer gen en dicha célula la programación genética conducirá inexorablemente a la formación del individuo adulto. Por tanto, el desarrollo constituye una secuencia programada de cambios fenotípicos (apariencia externa), controlados espacial y temporalmente, que constituyen el ciclo vital del orga-

¹¹ Ver J. R. LACADENA, *Genética (4ª edición)*... Capítulo 19; *Genética General*... Capítulo 16.