


EDITORES

J. BOTELLA LLUSIÀ

A. FERNÁNDEZ DE MOLINA

La Evolución de la Sexualidad y los Estados Intersexuales



FUNDACIÓN
GREGORIO MARAÑÓN



DÍAZ DE SANTOS

Aspectos etiológicos de la homosexualidad y de la transexualidad

G. DÖRNER, W. ROHDE, I. POPPE, R. LINDNER,
R. WELTRICH, L. PFEIFFER y H. PETERS

A principios de este siglo, Magnus Hirschfeld defendió en Berlín —de forma similar a como lo hizo Heinrich Ulrichs (24), y en contraste a lo que sostuvo Freud— que la auténtica homosexualidad surge de forma espontánea y casi independiente de los factores psicosociales postnatales (21, 38). Dicho postulado fue confirmado simultáneamente —especialmente por lo que se refiere a la homosexualidad masculina— por los psicólogos y sociólogos del Instituto Kinsey (4). Hirschfeld también defendió la existencia de una *Anlage* (organización) bisexual del cerebro, responsable de los diferentes desarrollos de la orientación de la libido. Se supuso que una serie de factores genéticos y endocrinos eran la causa de dichas variaciones. Por una parte, Hirschfeld describió la existencia de una frecuencia incrementada de la homosexualidad en determinadas familias, así como un elevado grado de concordancia en dicho sentido entre los gemelos idénticos y de discordancia entre los no idénticos. Por otra parte, indujo a Eugen Steinach, de Viena, a implantar testículos y ovarios en animales castrados del sexo opuesto, con objeto de estudiar los efectos de dicha intervención en su comportamiento sexual. Steinach (34) observó que el comportamiento de apareamiento específico de cada sexo y los papeles sexuales se ven influidos, realmente, por los factores endocrinos procedentes de las gónadas. Tras una castración prepuberal, seguida de la implantación de las gónadas del sexo opuesto, consiguió cierta masculinización del comportamiento psicosexual en las hembras y cierta feminización en los machos. Y, sobre todo, Steinach informó, en una fecha tan temprana como 1912, que dichos efectos eran tanto más intensos cuanto más tempranamente se realizaba la gonadectomía y posterior trasplante de las gónadas del sexo opuesto con respecto a la pubertad. En 1936, Vera Dantchakoff (8) demostró que la administración prenatal de testosterona en cobayas hembra provocaba una masculinización de su comportamiento sexual postpuberal. Dicho descubrimiento fue posteriormente confirmado y complementado por Phoenix *et al.* (29), quienes distinguieron entre un periodo de

organización prenatal y postnatal temprano, dependiente de las hormonas sexuales, y un periodo de activación postpuberal del cerebro.

Mi profesor, Walter Hohlweg, trabajó desde 1925 en Viena con Steinach, desde 1928 en Schering-Berlín, y desde 1945 como sucesor de Aschheim y Zondek en la Universidad Humboldt de Berlín, donde fundó nuestro Instituto de Endocrinología Experimental, a cuyo frente me hallo desde 1962. Hohlweg descubrió, por ejemplo, el así denominado «centro sexual» del cerebro, así como el efecto de retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de LH (22).

Durante las últimas 2 o 3 décadas nuestro grupo ha efectuado los siguientes descubrimientos sobre la organización sexual del cerebro, gracias a la realización de numerosos experimentos con animales y estudios clínicos (9, 10, 12, 13).

1. Se ha descubierto que existen diferentes regiones del cerebro responsables del comportamiento sexual masculino y femenino: la región preóptica anterior del hipotálamo en el caso de los comportamientos masculinos y la región nuclear ventromedial del mismo hipotálamo en el caso de los comportamientos femeninos.

2. Las alteraciones de los niveles de hormonas sexuales específicos de cada sexo, cuando se producen durante periodos críticos del desarrollo del cerebro, provocan modificaciones estructurales o bioquímicas permanentes en las regiones del cerebro anteriormente mencionadas, modificaciones que van asociadas a una desviación de la orientación sexual (bisexualidad u homosexualidad) que dura toda la vida. Mientras tanto, Allen *et al.* (2) demostraron también la existencia de cierto dimorfismo sexual en el cerebro humano. Además, Swaab y Hofman (35), LeVay (25), así como Allen y Gorski (3), observaron la existencia de estructuras de tipo femenino en regiones específicas del cerebro de varones homosexuales. En nuestros experimentos con animales, el desarrollo de una bisexualidad o una homosexualidad masculina o femenina —es decir, del predominio de un comportamiento sexual heterotípico— podía conseguirse provocando un déficit de andrógenos en los machos, o un exceso de los mismos (o incluso de estrógenos) en las hembras, si dicho déficit o exceso se producía durante el periodo de organización sexual del cerebro. De dicha forma se desarrollaron modelos experimentales de la homosexualidad masculina y femenina en las ratas. La castración, realizada poco después del nacimiento en el caso de los machos, seguida de la implantación de testículos o la administración de andrógenos durante la edad adulta, provocaba una preferencia sexual predominantemente heterotípica por una pareja del mismo sexo. Por el otro lado, el tratamiento de las hembras con andrógenos desde antes del nacimiento daba origen a la aparición de una clara homosexualidad femenina en momentos posteriores de la vida, es decir, a la preferencia sexual por otras hembras como pareja. El efecto de retroalimentación positivo de los estrógenos sobre la secreción de LH, sin cebado previo por medio de estrógenos, sólo pudo observarse con claridad en las ratas homosexuales macho —como en el caso de las ratas homosexuales hembra—, pero no en el de las ratas heterosexuales macho.

3. Dicho tipo de retroalimentación positiva pudo también observarse en el caso de hombres homosexuales, tras una inyección única de estrógenos, en contraste con lo que se observaba en el caso de hombres heterosexuales (Fig. 18.1). Dicho descubrimiento sugería que los hombres homosexuales poseen, al menos en parte, un cerebro diferenciado predominantemente en sentido femenino. Dichos datos fueron posteriormente confirmados por Gladue, Green y Hellman (17). Simultáneamente, fue posible inducir una retroalimentación positiva por estrógenos en varones transexuales

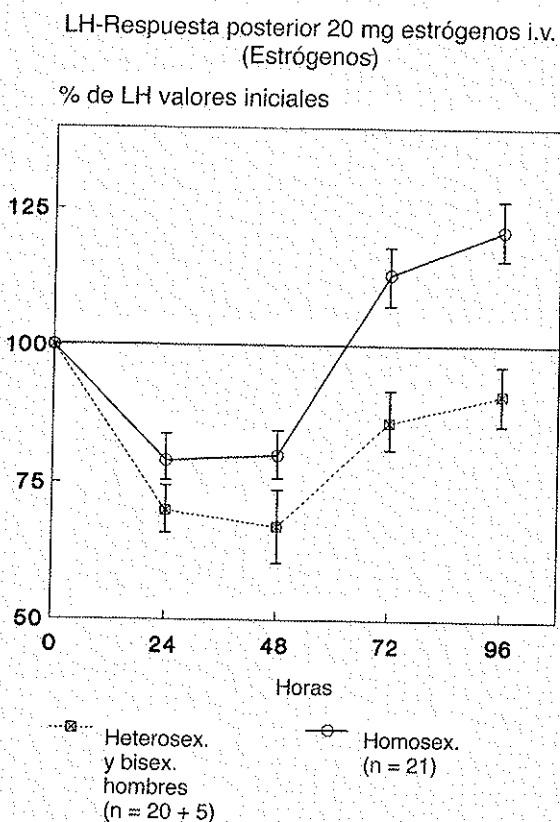


Figura 18.1. Evocabilidad de una retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de LH en varones homosexuales, en contraste con lo observado en varones heterosexuales y bisexuales.

homosexuales que se consideraban a sí mismos mujeres (32), pero no en el caso de varones transexuales bisexuales o heterosexuales que se consideraban a sí mismos mujeres.

4. Se observó que los animales sometidos a estrés durante el periodo prenatal mostraban durante la edad adulta un comportamiento heterotípico, bisexual o incluso homosexual (12, 18, 36). En ratas macho sometidas a estrés durante el periodo prenatal se midieron niveles reducidos de testosterona durante el periodo de organización del cerebro, en tanto que en ratas hembra sometidas a estrés durante el citado periodo prenatal se midieron niveles anormalmente elevados de androstenodiona. Posteriormente se observó la existencia de una frecuencia significativamente elevada de acontecimientos prenatales estresantes en el caso de varones bisexuales y, sobre todo, homosexuales, en comparación con sujetos heterosexuales (11). Dicha observación fue confirmada por Ellis *et al.* (15). Además se observó que en Alemania, durante el estresante periodo bélico de la Segunda Guerra Mundial, nació un número significativamente más elevado de varones homosexuales que durante los años inmediata-

mente anteriores y posteriores a dicho periodo, como se demuestra en la Figura 18.2 (11). Dannecker y Reiche (17) obtuvieron resultados similares. Dichos descubrimientos sugieren que los acontecimientos estresantes experimentados por las madres durante el periodo de embarazo pueden representar un cofactor etiogenético que provoque el desarrollo de desviaciones sexuales en la descendencia.

5. En experimentos realizados con animales hemos descubierto que el efecto de las hormonas sexuales en el desarrollo del cerebro es mediado, al menos en parte, por la actividad de los neurotransmisores. Además, se observó que los neurotransmisores actuaban como organizadores del cerebro, dependientes de los genes y del ambiente. De ahí que los efectos de los genes, las hormonas sexuales y el ambiente psicosocial sobre los procesos de diferenciación sexual, maduración y funcionamiento del cerebro no representen factores alternativos, sino complementarios, tanto más cuanto que todos ellos son mediados —al menos en parte— por la actividad de los neurotransmisores.

Recientemente hemos observado que, en las ratas, la administración perinatal de interleukina-1 β , de la que se sabe que se secreta en grandes cantidades durante las enfermedades infecciosas, es también capaz de afectar a los niveles de hormonas sexuales y de neurotransmisores, durante el periodo de organización del cerebro, y a la orientación sexual, durante fases posteriores de la vida (19).

No obstante, los factores genéticos pueden resultar incluso más importantes para el desarrollo de la orientación sexual que los factores ambientales. Sobre todo si se tienen en cuenta los numerosos estudios del grupo de Maria New (33, 39), según los

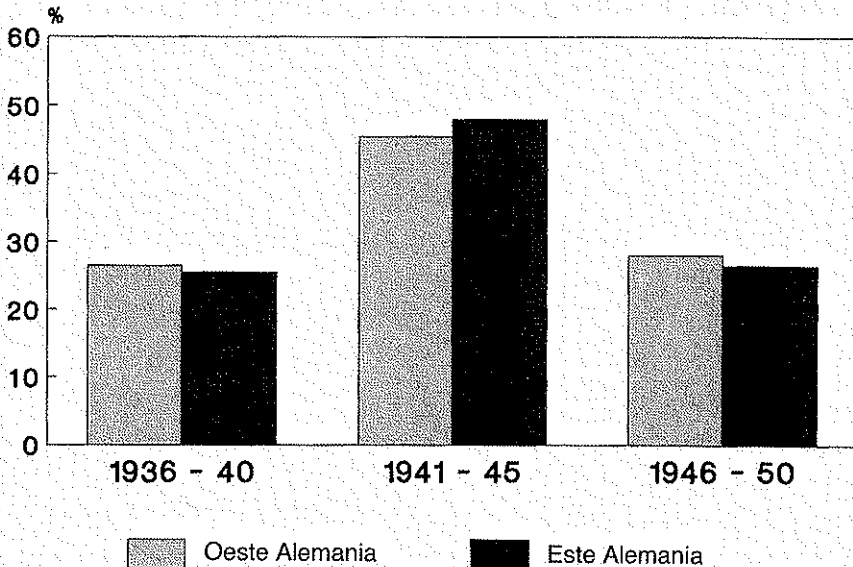


Figura 18.2. Distribución de frecuencias correspondiente a 1.237 varones homosexuales nacidos en Alemania durante los estresantes años de la Segunda Guerra Mundial (1941-1945), o 5 años antes (1936-1940) y después del citado periodo (1946-1950); 544 de los citados homosexuales fueron registrados en 1971, en Alemania Occidental, y 693 de ellos, en 1979, en Alemania Oriental. 1941-1945, comparado con 1936-1940 y 1946-1950: $p < 0,001$.

cuales entre el 5 y el 10 por ciento de los seres humanos parecen manifestar bien una deficiencia de 21-hidroxiilasa (21-OHD) parcial, bien una deficiencia de 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (3 β -HSDD) parcial.

La 21-hidroxiilasa es responsable de la biosíntesis del cortisol (Fig. 18.3). En el caso de la 21-OHD, la tasa de producción suprarrenal de 21-desoxicortisol (21-DOF) y la relación existente entre la concentración de dicho compuesto y el cortisol (DOF/F) se encuentran incrementadas. Por otra parte, la 3 β -HSD- Δ 5- Δ 4 isomerasa es responsable de la biosíntesis de los Δ 4-esteroides a partir de los Δ 5-esteroides. En el caso de la 3 β -HSDD, la tasa de producción suprarrenal del deshidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y las relaciones existentes entre las concentraciones de dicho compuesto, el cortisol (DHEAS/F) y la androstenodiona (DHEAS/A) se encuentran incrementadas. Ambas deficiencias enzimáticas –especialmente si se combinan con acontecimientos estresantes– pueden provocar una hipersecreción suprarrenal de andrógenos de efecto débil (DHEA, A) durante el periodo prenatal, andrógenos que son transformados en estrógenos por la placenta mediante la adición de grupos aromáticos. En los fetos femeninos, dichos niveles anormalmente elevados de andrógenos o estrógenos pueden traducirse en una masculinización parcial del cerebro. En los fetos masculinos, por su parte, dichos niveles elevados de estrógenos placentarios –producidos por el precursor natural de los estrógenos, la DHEA o la A en las glándulas suprarrenales maternas o fetales– pueden provocar la inhibición de los testículos fetales y, consiguientemente, una secreción disminuida de andrógenos testiculares de efecto fuerte (testosterona –T– y dihidrotestosterona –DHT–), traduciéndose en una desmasculinización parcial del cerebro.

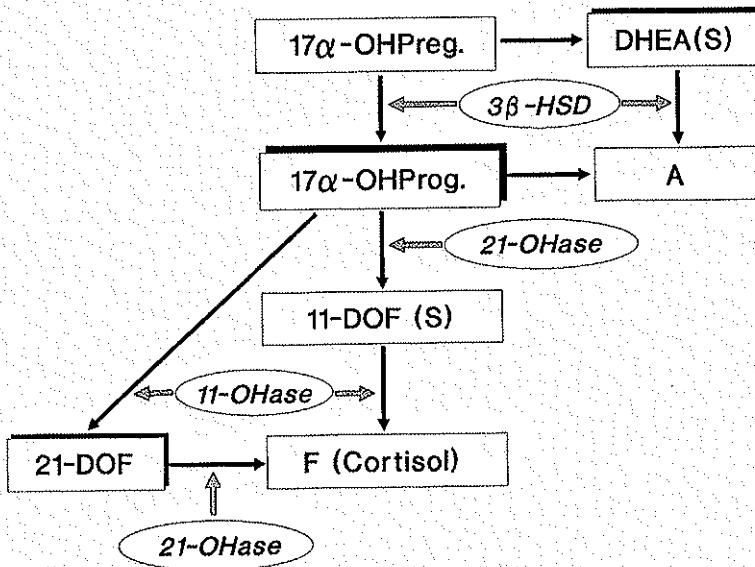


Figura 18.3. Biosíntesis de esteroides en la corteza suprarrenal.

Se determinó que los niveles de 21-DOF y la relación 21-DOF/F, tras estimulación con ACTH, eran unos indicadores excelentes de una 21-OHD parcial (13, 16), en tanto que los niveles basales en plasma del DHEAS y las relaciones DHEAS/F o DHEAS/A lo eran de una 3 β -HSDD parcial.

La 21-OHD parcial se diagnosticó gracias a unas relaciones 21-DOF/F anormalmente elevadas, que, 1 hora después de la inyección intravenosa de una dosis de Synachten de 0,25 mg, superaban el valor observado en los controles heterosexuales correspondiente a la media más dos desviaciones típicas. Por su parte, los valores basales de concentración en plasma del DHEAS o las relaciones DHEAS/F o DHEAS/A anormalmente elevados se consideraron como indicadores de una 3 β -HSDD parcial si superaban, como en el caso anterior, el valor determinado en los controles heterosexuales correspondiente a la media más dos desviaciones típicas.

Como se observa en la Figura 18.4, el 52 por 100 de los varones homosexuales y el 54 por 100 de las mujeres homosexuales, así como el 56 por 100 de las madres de varones homosexuales mostraron una 21-OHD parcial, en contraste significativo con lo observado entre los heterosexuales, en los que sólo se observó la citada deficiencia en 2 de los 42 controles estudiados (25 varones y 17 mujeres). En el mismo sentido, el 40 por 100 de los varones transexuales que se consideraban mujeres y el 56 por 100 de las mujeres transexuales que se consideraban varones mostraron una 21-OHD parcial. Finalmente, el 25 por 100 de los varones con oligospermia idiopática y el 28 por

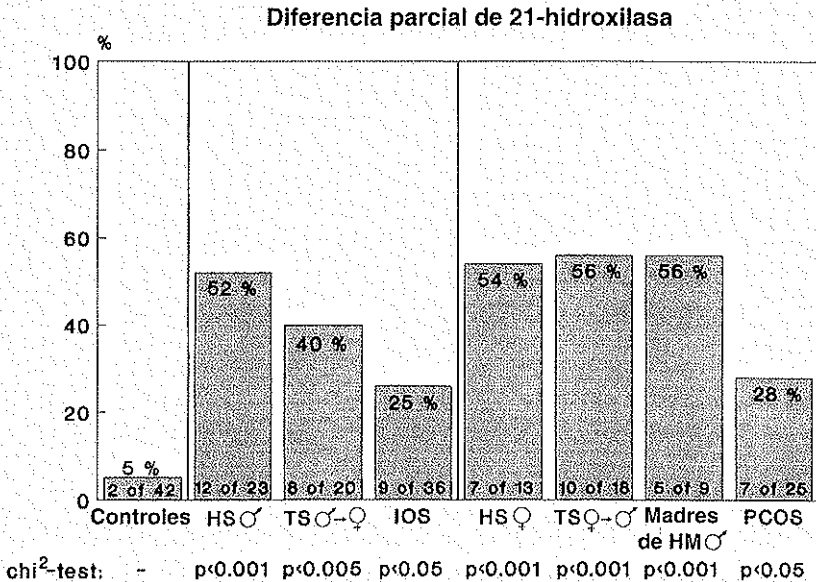


Figura 18.4. Deficiencia parcial de 21-hidroxilasa (21-OHD) en varones y mujeres homosexuales (HS), varones transexuales que se consideraban mujeres y mujeres transexuales que se consideraban varones (TS), madres de varones homosexuales, varones con oligospermia idiopática (IOS) y mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), comparados con los heterosexuales utilizados como control.

100 de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS) mostraron también una 21-OHD parcial.

Como se observa en la Figura 18.5, el 32 por 100 de los varones homosexuales y el 22 por 100 de las mujeres homosexuales mostraron indicios de padecer una 3 β -HSDD. En el mismo sentido, el 47 por 100 de los varones transexuales que se consideraban a sí mismos mujeres y el 35 por 100 de las mujeres transexuales que se consideraban a sí mismas hombres, así como un 28 por 100 de los varones aquejados de oligospermia idiopática y un 60 por 100 de las mujeres con PCOS mostraron indicios de padecer de una 3 β -HSDD, en contraste significativo con lo observado en los individuos heterosexuales fértiles utilizados como control, en los que no se observaron tales indicios en ninguno de los 39 casos estudiados (23 varones y 16 mujeres).

Aparte de todo lo anterior, nuestro grupo realizó en Berlín, en cooperación con el grupo del profesor Kofler, de Innsbruck, una serie de estudios moleculares sobre los genes de la 21-hidroxilasa, situados en el cromosoma 6. En dicho contexto, debe indicarse que el CYP21B es el gen estructural activo de la 21-hidroxilasa, en tanto que el CYP21A se consideró en principio como un *pseudogén* que no codificaba ninguna proteína. No obstante, Bristow *et al.* (6) han sostenido recientemente que la designación del CYP21A como un pseudogén debe reconsiderarse, ya que el citado gen está relacionado con la formación de una copia de ARN, obtenida por transcripción, que parece ser capaz de proteger al ARNm del gen CYP21B contra la inactivación median-

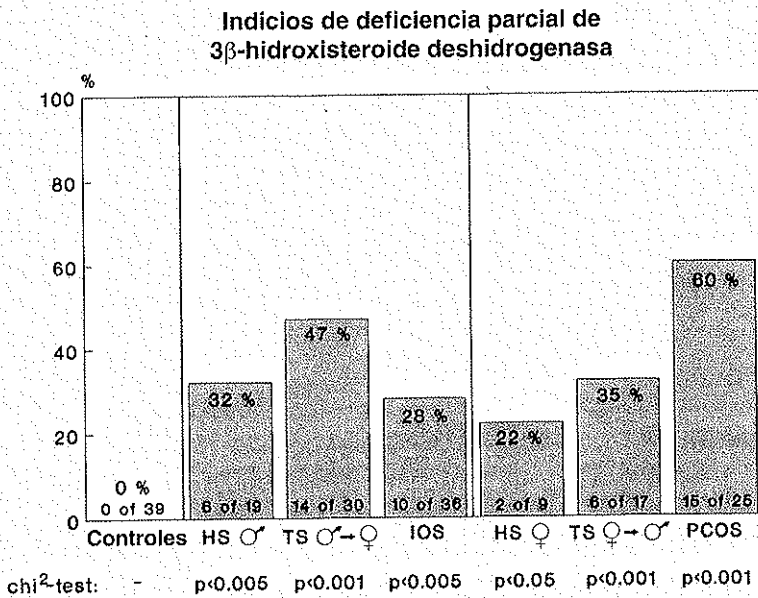


Figura 18.5. Indicios de deficiencia parcial de 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa en varones y mujeres homosexuales (HS), varones transexuales que se consideraban mujeres y mujeres transexuales que se consideraban varones (TS), varones con oligospermia idiopática (IOS) y mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), comparados con los heterosexuales utilizados como control.

te hibridación con otras copias de otros genes. En dicho sentido, el gen CYP21A parece desempeñar una función regulatoria suplementaria, de ajuste fino –como gen modificador– del gen estructural CYP21B, encargado de codificar la secuencia de aminoácidos de las 21-hidroxilasa activa. Para detectar las mutaciones de los genes CYP21A y CYP21B se utilizaron tres métodos: 1. El exón número 3 de dichos genes se amplificó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando para ello cebadores marcados radiactivamente, y los fragmentos correspondientes de los genes CYP21A y CYP21B se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, recurriendo seguidamente a la autorradiografía y a la densitometría para la correspondiente cuantificación. Los análisis se realizaron de forma independiente en Berlín, por parte de nuestro grupo, y en Innsbruck, por parte del grupo del profesor Kofler. 2. En Innsbruck se recurrió a la técnica de hibridación de los alelos del gen CYP21 con oligonucleótidos radiactivos específicos, utilizados como sondas génicas. 3. En Berlín se determinó la secuencia de bases del gen CYP21B.

Como se observa en las Figuras 18.6 y 18.7, utilizando el primer método se observó la existencia de deleciones homocigóticas en el gen CYP21A de 2 de los 4 varones homosexuales aquejados de 21-OHD parcial, y de deleciones heterocigóticas en el gen CYP21B de 2 de los 5 varones transexuales que se consideraban mujeres, aquejados de 21-OHD parcial, resultados ambos que resultan significativamente diferentes de los observados en los 37 varones heterosexuales sin 21-OHD estudiados, ninguno de los cuales presentaba dichas deleciones.

Adicionalmente, utilizando la técnica de determinación de la secuencia de bases del ADN del gen CYP21B, en el tercero de los 5 varones transexuales que se consi-

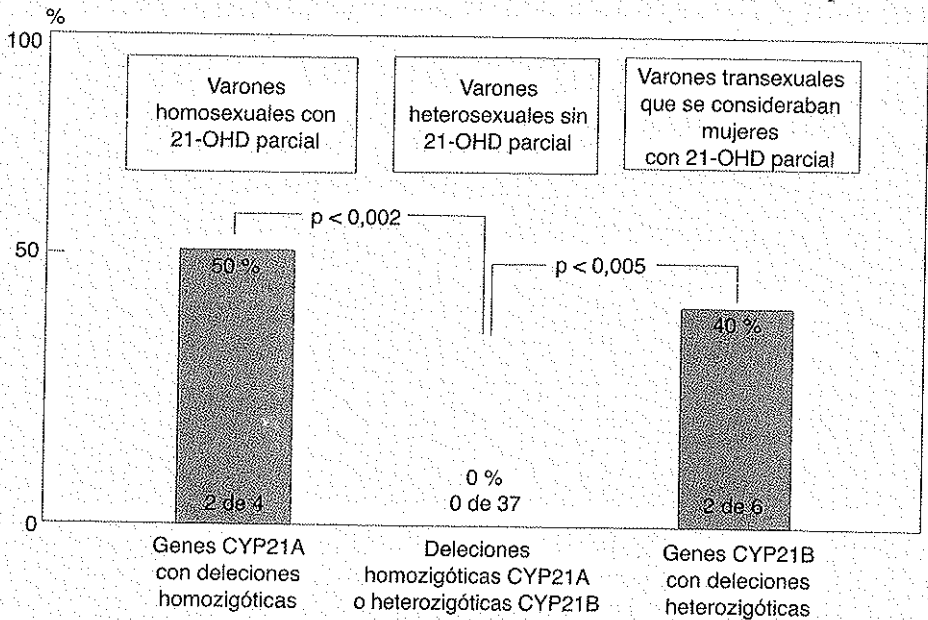


Figura 18.6. Deleciones homocigóticas observadas en el gen CYP21A de varones homosexuales y deleciones heterocigóticas observadas en el gen CYP21B de varones transexuales que se consideraban mujeres (ambos con 21-OHD parcial), comparadas con la situación normal entre los varones heterosexuales, sin 21-OHD parcial.

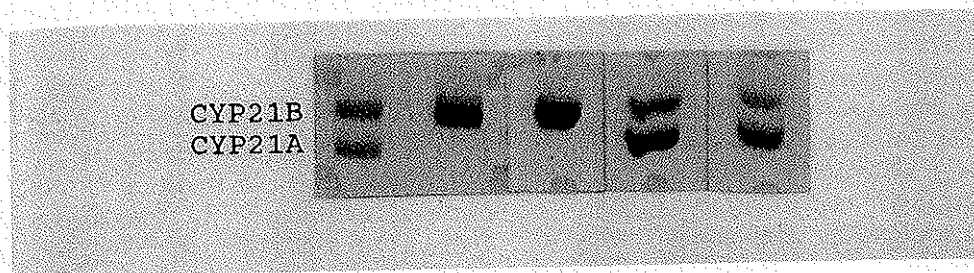


Figura 18.7. De izquierda a derecha: control heterosexual (CYP21A y CYP21B normales), dos varones homosexuales con deleciones homocigóticas en el gen CYP21A y dos varones transexuales que se consideraban mujeres con deleciones heterocigóticas en el gen CYP21B.

deraban mujeres, aquejados de 21-OHD parcial, se observó la existencia de una mutación A/C→G en el segundo intrón, que afectaba al proceso de corte y empalme del ARN premensajero (Fig. 18.8). Por último, utilizando la técnica de hibridación de los alelos del gen CYP21 con oligonucleótidos específicos, se detectó la existencia de microconversiones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el alelo CYP21A de los restantes 3 homosexuales con 21-OHD (2 varones y 1 mujer), de los 5 estudiados; en tanto que en el tercer varón transexual que se consideraba mujer, de los 5 estudiados, se confirmó la existencia de una microconversión heterocigótica del intrón número 2. Muy recientemente, mediante la aplicación de la técnica de determinación de la secuencia de bases del ADN, se ha observado una mutación puntual en el intrón número 2 del cuarto de los 5 transexuales estudiados.

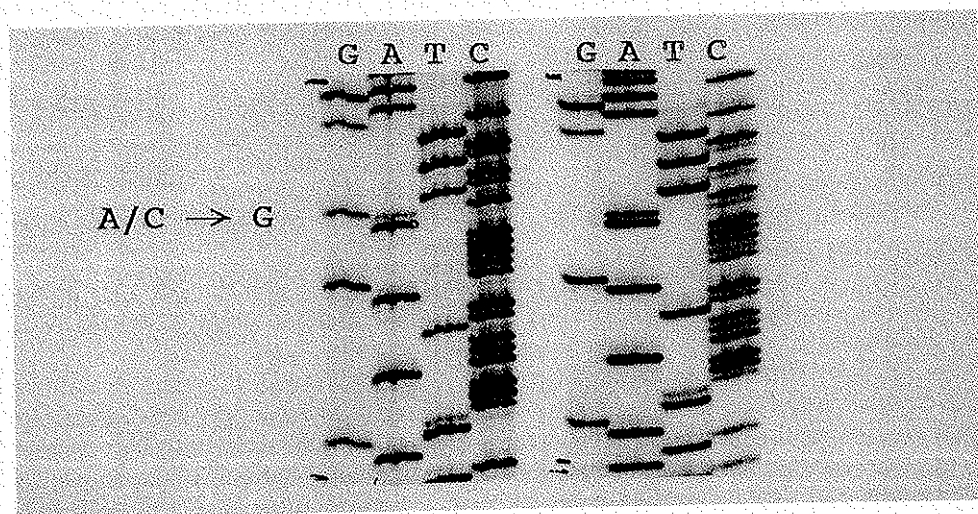


Figura 18.8. Izquierda: varón transexual que se consideraba mujer con una mutación A/C→G (adenina/citosina→guanina) en el intrón 2 del gen CYP21B. Derecha: control heterosexual (secuencia normal).

De dicha forma, utilizando los tres métodos moleculares, se detectó la existencia de mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas del gen CYP21A en los 5 homosexuales con 21-OHD parcial estudiados (4 varones y 1 mujer), lo que difiere significativamente de lo observado en el caso de los 7 homosexuales o transexuales estudiados, sin indicios hormonales de padecer una 21-OHD parcial, entre los cuales sólo se observaron mutaciones en 1 caso. Por otro lado, en el caso del gen CYP21B se detectó la existencia de mutaciones heterocigóticas de dicho gen en 4 de los 5 transexuales con 21-OHD parcial.

Basándose en dichos resultados preliminares, puede decirse que las mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas del así denominado pseudogén CYP21A pueden provocar una 21-OHD parcial y parecen representar una base biológica de la homosexualidad. Por su parte, las mutaciones heterocigóticas graves del gen estructural CYP21B pueden provocar también una 21-OHD parcial y constituir un factor de predisposición a la transexualidad, como consecuencia de la alteración de los niveles de hormonas sexuales que provocan durante el periodo de organización sexual del cerebro. De dicha forma, una serie diversa de mutaciones de los genes CYP21A y CYP21B parecen actuar como factores etiogenéticos de la homosexualidad y de la transexualidad, respectivamente.

A nuestro juicio, la orientación sexual, los comportamientos típicamente sexuales y las funciones gonadales se encuentran predominantemente determinadas por factores biológicos, es decir, por la cantidad y calidad de las hormonas sexuales y de los neurotransmisores, así como de los correspondientes receptores, presentes durante la fase de organización sexual del cerebro: sobre todo durante el periodo prenatal de diferenciación sexual del citado órgano, aunque también, de forma adicional, durante sus periodos de maduración sexual, especialmente en la fase postnatal temprana y durante la pubertad. Los niveles de hormonas sexuales y de neurotransmisores presentes durante dichos periodos de sensibilidad dependen de factores genéticos y sociales. Los factores sociales pueden resultar especialmente efectivos cuando se combinan con deficiencias enzimáticas específicas, como es el caso de la deficiencia de 21-hidroxilasa o 3β -HSD.

A la vista de nuestros descubrimientos (10) puede decirse que en la diferenciación sexual del ser humano (Fig. 18.9) pueden distinguirse cuatro etapas.

1. El sexo genético o gonosómico se encuentra determinado, en general, por la presencia de un cromosoma X o Y en el espermatozoide fecundante.
2. El sexo gonadal se diferencia posteriormente, bajo el control de una serie de genes determinantes del sexo.
3. El sexo somático o genital se diferencia entre el 2º y el 4º mes de vida prenatal, bajo el control de la sustancia inhibidora de los conductos de Müller (MIS) y de los andrógenos.
4. El sexo neuronal, es decir, la secreción de gonadotropinas de tipo femenino o masculino, la orientación sexual y los comportamientos relacionados con los papeles sexuales, se organiza posteriormente durante el trimestre central del embarazo, bajo el control de las hormonas sexuales, y el proceso es mediado, al menos en parte, por los neurotransmisores. Los periodos críticos para la diferenciación sexual específica de los correspondientes centros cerebrales —los así denominados centros del sexo, del apareamiento y de los papeles sexuales— no son completamente idénticos, aunque se solapan. Además, como se observa en la Figura 18.10, una serie de hormonas sexua-

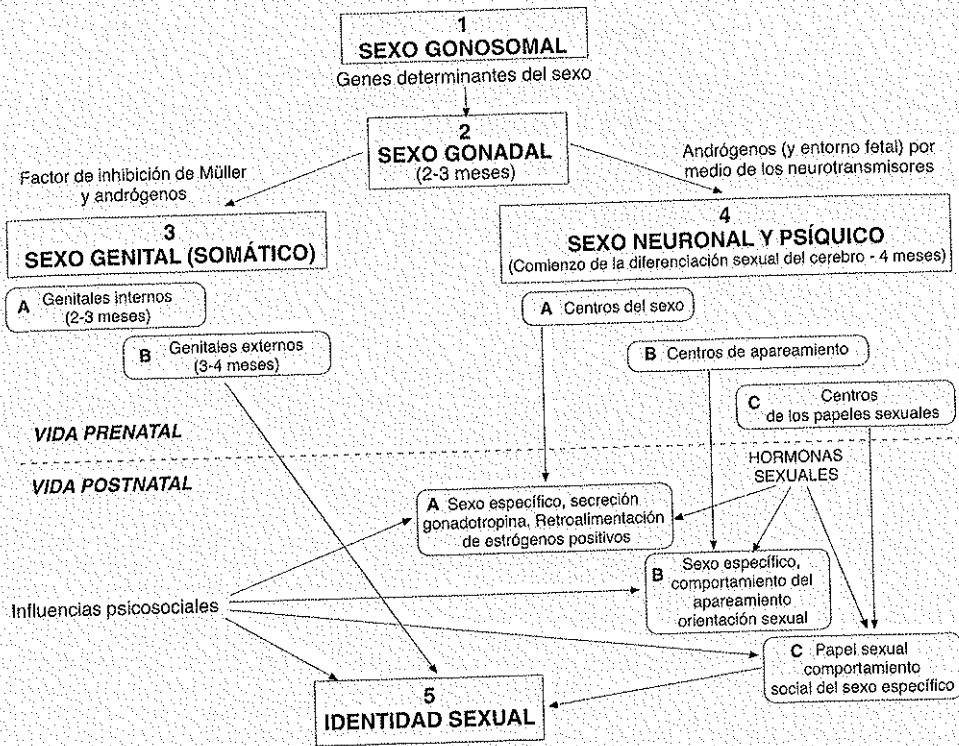


Figura 18.9. Diferenciación sexual del ser humano, dependiente de los genes y de las hormonas.

les diferentes parecen ser responsables —al menos en parte— de la organización de la secreción de las gonadotropinas específicas de cada sexo, de la orientación sexual y de los comportamientos relacionados con los papeles sexuales (10).

a) Los «centros del sexo», que controlan la secreción de las gonadotropinas de tipo femenino o masculino, se organizan bajo el control exclusivo de los estrógenos, que se sintetizan fundamentalmente, sin embargo, a partir de los andrógenos en el mismo cerebro.

b) Los «centros de apareamiento», que controlan la orientación sexual, se organizan bajo el control tanto de los estrógenos como de los andrógenos.

c) Finalmente, los «centros de los papeles sexuales», que controlan los comportamientos sexuales de tipo masculino o femenino, se organizan bajo el control exclusivo de los andrógenos.

De dicha forma, no sólo son responsables de la diferenciación sexual específica del cerebro los niveles absolutos de las hormonas sexuales, sino que también lo es la relación existente entre las concentraciones relativas de andrógenos y estrógenos. Consiguientemente, existen varias combinaciones o disociaciones posibles entre la secreción de gonadotropinas dependiente de las hormonas sexuales, la orientación sexual y los comportamientos relacionados con los papeles sexuales.

Dichas conclusiones, extraídas fundamentalmente a partir de experimentos realizados con animales, parecen concordar con los descubrimientos adicionales realiza-

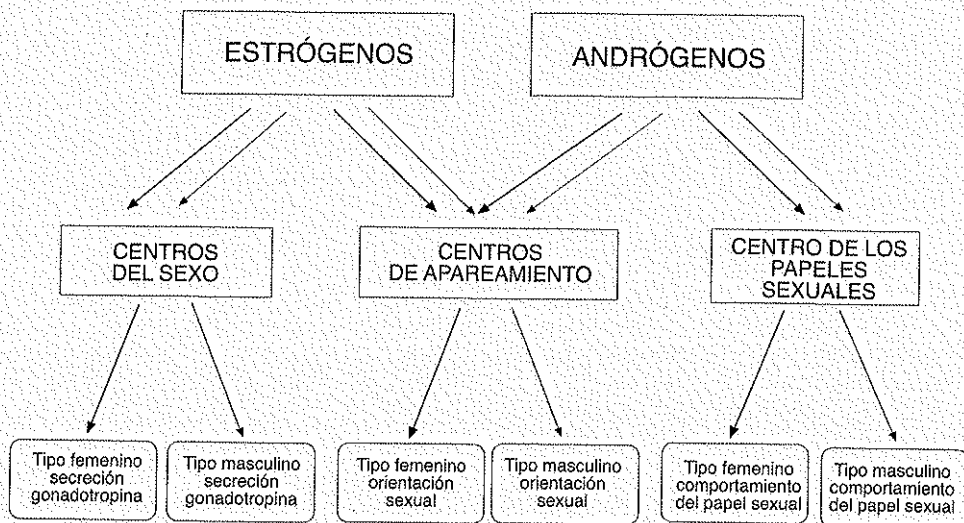


Figura 18.10. Diferenciación sexual del cerebro, dependiente de las hormonas sexuales.

dos en el caso de los seres humanos, como es el caso de la feminización testicular o el síndrome de Imperato-McGinley (23), y con los datos obtenidos por los grupos de Meyer-Bahlburg y de Erhardt (14, 26, 28), a partir de sujetos expuestos a la acción del dietilestilbestrol durante el desarrollo prenatal, así como con los datos obtenidos por LeVay (25), Allen y Gorski (3) y el grupo de Swaab (35).

A la vista de nuestros datos, pueden concebirse los siguientes mecanismos de acción, conducentes a la aparición de una organización heterotípica del cerebro:

En los fetos femeninos, los andrógenos son producidos fundamentalmente por las glándulas suprarrenales. En los fetos masculinos, durante el periodo de diferenciación sexual del cerebro, los testículos producen aproximadamente 3 veces más cantidad de andrógenos que las glándulas suprarrenales. Como consecuencia de ello, durante el trimestre central del periodo de gestación, en los fetos masculinos existe de 3 a 4 veces la cantidad de andrógenos biológicamente activos —especialmente testosterona libre— que existe en los fetos femeninos (como consecuencia del hecho de que la secreción de andrógenos por parte de los ovarios fetales resulta mínima), en tanto que en los varones adultos se detecta entre 20 y 30 veces la cantidad de testosterona libre que se detecta en las mujeres adultas. Debido a ello, resulta más sencillo alcanzar unos niveles de hormonas sexuales de tipo masculino en las mujeres —inducidos por un exceso de producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales— o unos niveles de hormonas sexuales de tipo femenino en los varones —inducidos por la inhibición de la producción testicular de andrógenos— durante el periodo prenatal que durante la vida adulta.

El exceso de producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales en el caso de los fetos femeninos, hasta alcanzar niveles próximos a los que se dan en

el caso de los fetos masculinos, puede ser provocado por el estrés o por diferentes formas de deficiencias de 21-hidroxilasa o 3 β -HSD. En los fetos masculinos, la inhibición de la secreción testicular de andrógenos —hasta alcanzar niveles próximos a los que se observan en los fetos femeninos— puede ser provocada por el estrés prenatal o por deficiencias maternas (o fetales) de 21-hidroxilasa o fetales de 3 β -HSD. Las citadas deficiencias parciales, especialmente cuando se combinan con acontecimientos estresantes, dan origen a una superproducción de estrógenos en la placenta. En dicho órgano, los andrógenos se transforman en estrógenos por adición de grupos aromáticos y se conjugan para formar sulfatos de estrógenos. El sulfato de estrona, por ejemplo, como se ha demostrado en experimentos realizados con animales, es capaz de inhibir de forma significativa la producción testicular de andrógenos durante la fase de organización del cerebro, lo que se traduce en una feminización del mismo más o menos acentuada y, consiguientemente, en la aparición de una orientación sexual y de unos comportamientos relacionados con los papeles sexuales de tipo más femenino en el caso de los machos (13).

A finales de la década de los sesenta y principios de la década de los setenta, descubrimos que las ratas hembra adultas, androgenizadas mediante la administración de dosis elevadas de testosterona durante el periodo neonatal, mostraban un estro persistente, acompañado de ovarios poliquísticos, anovulación e infertilidad; en tanto que las ratas hembra adultas, androgenizadas con dosis bajas de testosterona durante el periodo neonatal, mostraban un estro persistente interrumpido —es decir, oligociclos—, subfertilidad y tendencia a abortar; es decir, que ambos casos eran comparables a lo observado en los síndromes del tipo Stein-Leventhal. En consecuencia, en mi monografía sobre las hormonas y la diferenciación del cerebro, en una fecha tan temprana como 1976, ya postulé dos formas de *pseudohermafroditismo hipotalámico* en el caso de las hembras, que pueden aparecer también de forma combinada (9).

1. El *pseudohermafroditismo hipotalámico psíquico*, es decir, la bisexualidad u homosexualidad genuinas y la transexualidad.
2. El *pseudohermafroditismo hipotalámico gonadotrópico*, es decir, los síndromes del tipo Stein-Leventhal.

Como factor etiológico posible se consideró, en el caso de los seres humanos, la existencia de un exceso de andrógenos durante los periodos críticos de organización del hipotálamo, exceso que puede ser causado por deficiencias enzimáticas en las glándulas suprarrenales, debidas a una 21-OHD o a una 3 β -HSD parciales.

Durante la década de los ochenta se introdujeron los términos *insuficiencia ovárica hiperandrogenémica* (30) o *anovulación hiperandrogénica* (27) como una forma de diagnóstico capaz de abarcar apropiadamente a todos los pacientes de síndromes del tipo Stein-Leventhal. Además, la insuficiencia ovárica hiperandrogenémica fue reconocida como la forma más frecuente de insuficiencia ovárica y esterilidad (37).

Debido a ello, intentamos encontrar una respuesta a la pregunta de si la «insuficiencia ovárica hiperandrogenémica» podía deberse también a deficiencias enzimáticas de las glándulas suprarrenales, como se había observado en el caso de las desviaciones sexuales.

Como consecuencia de ello, en cooperación con el doctor Moltz, se estudió una muestra de 25 pacientes de insuficiencia ovárica hiperandrogenémica (HOI). Todas

las mujeres en cuestión padecían de amenorrea u oligomenorrea secundarias, combinadas con unos niveles de andrógenos anormalmente elevados. De las 25 pacientes de HOI, 15 presentaban unos niveles basales de DHS en plasma elevados ($> 7,7 \mu\text{moles/l}$), lo que indicaba la existencia de una deficiencia parcial de $3\beta\text{-HSD}$. Además, tras una inyección de ACTH, 7 de las restantes 10 pacientes desarrollaron elevaciones de la concentración de 21-desoxicortisol muy superiores a lo normal, hecho que sugería una deficiencia en 21-hidroxilasa. En dicho contexto, debe indicarse que Hague *et al.* (20) también observaron unos niveles plasmáticos de 21-desoxicortisol anormalmente elevados tras estimulación con ACTH en más del 50 por 100 de los pacientes con ovarios poliquísticos estudiados por ellos.

Dichos descubrimientos hablan en favor de la existencia de unas formas parciales de deficiencia de $3\beta\text{-HSD}$ y de 21-hidroxilasa, respectivamente, en la gran mayoría de las mujeres aquejadas de insuficiencia ovárica hiperandrogénica.

También hemos observado la existencia de unos niveles plasmáticos de DHS claramente incrementados en el caso de varones con oligospermia idiopática, como índice de una deficiencia de $3\beta\text{-HSD}$. En dicho contexto debe recalcar —como muy interesante— el hecho de que también se observase la existencia de fenómenos de oligospermia o incluso azoospermia en la mayor parte de los varones transexuales que se consideraban mujeres (1), y ovarios poliquísticos en la mayor parte de las mujeres transexuales que se consideraban varones (5).

Como conclusión, nuestros estudios experimentales y clínicos sugieren que la orientación sexual, los comportamientos típicamente sexuales y la función gonadal se basan en los niveles de hormonas sexuales y de neurotransmisores que se dan durante los periodos críticos de la organización sexual del cerebro. Tales niveles de hormonas y neurotransmisores dependen de la dotación genética, así como de los factores ambientales, tales como determinados acontecimientos estresantes, psicosociales o incluso somáticos.

Por último, debe hacerse notar que Pollard y Dyer (31) describieron una deficiencia persistente de $3\beta\text{-HSD}$ en ratas adultas sometidas a estrés durante el periodo prenatal. Por consiguiente, parece incluso concebible que tales deficiencias enzimáticas se encuentren sometidas a influencias epigenéticas.

Si nuestros descubrimientos pueden ser confirmados mediante la realización de estudios neuroendocrinos y genéticos adicionales, podría afirmarse que las deficiencias parciales de 21-hidroxilasa y $3\beta\text{-HSD}$, debidas a la presencia en estado heterocigótico de determinados alelos del gen CYP21B, provocan una predisposición no sólo hacia la transexualidad, sino también hacia el desarrollo de fenómenos de *anovulación hiperandrogénica* y *oligospermia idiopática*. A mi juicio, dichas situaciones deben ser susceptibles en el futuro —al menos en parte— de ser diagnosticadas durante el periodo prenatal, diagnóstico que permitiría la utilización de un tratamiento a base de glucocorticoides, aplicado a tiempo, con objeto de impedir la aparición de problemas graves de identidad sexual, así como las formas más frecuentes de infertilidad en ambos sexos.

Por encima de todo, esperamos —y estamos incluso convencidos de ello— que la demostración de la existencia en los homosexuales de mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas de un así denominado pseudogén o gen modificador, el CYP21A —que podría representar un gen dotado de una función regulatoria suplementaria, de ajuste fino, del gen estructural CYP21B—, pueda promover —con la ayuda

de unas interpretaciones correctas, honradas y humanitarias— la desaparición de los fenómenos de discriminación, criminalización y patologización que afectan a los homosexuales y conduzca, consiguientemente, a la tolerancia y aceptación plenas de la homosexualidad.

En general, las mutaciones heterocigóticas de genes activos de tipo recesivo no son consideradas como una enfermedad. Tanto más cuanto que la mayoría de nosotros somos portadores de dicho tipo de mutaciones en numerosos genes. Es más, hemos observado que la deficiencia parcial de 21-hidroxilasa era menos intensa —es decir, que la relación 21-DOF/F, tras la estimulación con ACTH, era significativamente más baja— ($0,19 \pm 0,02$) en el caso de cinco homosexuales portadores de mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas del gen CYP21A que en el caso de 4 transexuales portadores de mutaciones heterocigóticas del gen CYP21B ($0,43 \pm 0,17$). Además, la relación DOF/F en los cinco homosexuales portadores de las citadas mutaciones del gen CYP21A era más baja que la relación 21-DOF/F más baja observada entre los 4 transexuales portadores de mutaciones heterocigóticas del gen CYP21B ($\chi^2 = 5,4$; $p < 0,025$).

Consiguientemente, la homosexualidad, basada en la existencia de mutaciones de un así denominado pseudogén, como es el CYP21A, no puede considerarse en absoluto como una anomalía, sino sólo como una variación genética natural relativamente frecuente. Tanto más cuanto que la mayor parte de los varones homosexuales resultan superiores a los varones heterosexuales en ciertas características, sobre todo en lo que se refiere a la inteligencia verbal. Por consiguiente, a nuestro juicio, el diagnóstico de tales variaciones genéticas debería contribuir a la tolerancia y aceptación plenas de las desviaciones de la orientación sexual.

A nuestro juicio, debe distinguirse entre mutaciones que provocan enfermedades y polimorfismos que no provocan enfermedades. Las «mutaciones» anteriormente mencionadas del pseudogén CYP21A, que no codifica ninguna proteína, deben considerarse más bien como polimorfismos —es decir, como variaciones frecuentes del ADN que no causan ninguna enfermedad— que predisponen hacia el desarrollo de la homosexualidad.

Un posible mecanismo de acción parece ser el siguiente (véase también Bristow *et al.*, 1993): el gen CYP21A podría actuar como parte del gen YA, produciendo, por transcripción, una copia de ARN antisentido, que podría inactivar, por hibridación, la copia de ARN antisentido obtenida a partir de un gen X, la cual, a su vez, sería capaz de reducir, por hibridación, la actividad del ARNm del gen CYP21B. Consiguientemente, el gen CYP21A parece actuar como parte de un gen modificador anti-antisentido (o prosentido) del gen CYP21B, provocando un incremento de la síntesis de la 21-hidroxilasa. Por su parte, los polimorfismos que afectan al gen CYP21A podrían provocar un ligero descenso de la síntesis de la 21-hidroxilasa. Dicho efecto podría resultar especialmente significativo durante la estimulación de la glándulas suprarrenales por la ACTH durante la fase prenatal, provocando una superproducción de andrógenos suprarrenales fetales, con las consiguientes implicaciones para la diferenciación sexual del cerebro. De dicha forma, unas variaciones genéticas específicas pueden producir variaciones bioquímicas —que están también sujetas a la influencia de los factores ambientales durante los periodos críticos del desarrollo—, provocando variaciones de la orientación sexual vigentes durante toda la vida.

Para poder aclarar plenamente cuáles son los mecanismos de acción exactos, es necesario realizar aún muchos más estudios de genética molecular. Nuestros resultados preliminares, sin embargo, pueden contribuir, basándose en criterios biológicos, a eliminar el carácter patológico de las desviaciones de la orientación sexual, determinadas al mismo tiempo por los genes y por el ambiente durante los periodos críticos de la organización sexual del cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aiman J, Boyar RM. Testicular function in transsexual men. *Arch Sex Behav* 1982; 11: 171-179.
- (2) Allen LS, Hines M, Shryne JE *et al.* Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci* 1989; 9: 497-506.
- (3) Allen LS, Gorski RA. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7199-7202.
- (4) Bell AP, Weinberg MS, Hammersmith SK. *Der Kinsey Institut Report über sexuelle Orientierung und Partnerwahl*. München: Bertelsmann, 1980.
- (5) Balen A, Schachter M, Montgomery D *et al.* Polycystic ovaries are a common finding in untreated female-to-male transsexuals. *J Reprod Fertil Abstract* 1992; Series N.º 10; 61, abstract 117.
- (6) Bristow J, Gitelman StE, Tee MK *et al.* Abundant adrenal-specific transcription of the human P 450 c 21A «pseudogene». *J Biol Chem* 1993; 268: 12919-12924.
- (7) Fannecker M, Reiche R. *Der gewöhnliche Homosexuelle in der Bundesrepublik*. Frankfurt/Main: S. Fischer, 1974; 201.
- (8) Dantchakoff V. Role des hormones dans la manifestation des instincts sexuels. *Comp Rend Acad Sci* 1938; 206: 945-947.
- (9) Dörner G. *Hormones and brain differentiation*. Amsterdam: Elsevier, 1976.
- (10) Dörner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis. *Exp Clin Endocrinol* 1989; 94: 4-22.
- (11) Dörner G, Geier T, Ahrens L *et al.* Prenatal stress as possible aetiogenetic factor of homosexuality in human males. *Endokrinologie* 1980; 75: 365-368.
- (12) Dörner G, Döcke F, Götz F *et al.* Sexual differentiation of gonadotrophin secretion, sexual orientation and gender role behaviour. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 1081-1087.
- (13) Dörner G, Poppe I, Stahl F *et al.* Gene- and environment-dependent neuroendocrine etiogenesis of homosexuality and transsexualism. *Exp Clin Endocrinol* 1981; 98: 141-150.
- (14) Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL, Rosen LR *et al.* The development of gender-related behavior in females following prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Hormones and Behavior* 1989; 23: 526-541.
- (15) Ellis L, Ames MA, Peckman W *et al.* Sexual orientation of human offspring may be altered by severe maternal stress during pregnancy. *J Sex Res* 1988; 25: 152-157.
- (16) Fiet J, Gueux B, Raux-Demay JC *et al.* Le 21 desoxycortisol un nouveau marqueur de l'hyperandrogenie surrenalienne par deficit en 21 hydroxylase. *Press Med* 1989; 18: 1965-1969.
- (17) Gladue BA, Green F, Hellman RE. Neuroendocrine response to estrogen and sexual orientation. *Science* 1984; 225: 1496-1499.
- (18) Götz F, Dörner G. Homosexual behaviour in prenatally stressed male rats after castration and oestrogen treatment in adulthood. *Endokrinologie* 1980; 76: 115-117.
- (19) Götz F, Dörner G, Malz U *et al.* Short- and long-term effects of perinatal interleukin-1 β -application in rats. *Neuroendocrinology* 1993; 58: 344-351.

- (20) Hague WM, Honour JW, Adams J *et al.* Steroid responses to ACTH in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 355-365.
- (21) Hoenig J. The development of sexology during the second half of the 19th century. En: Money J, Musaph H (eds.). *Handbook of sexology*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977; 21-43.
- (22) Hohlweg W. Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon. *Klin Wschr* 1934; 19: 92-95.
- (23) Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T *et al.* Male pseudohermaphroditism secondary to 5 α -reductase deficiency - a model for the role of androgens in both the development of the male phenotype and the evolution of a male gender identity. *J Steroid Biochem* 1979; 11: 637-645.
- (24) Kennedy H. *Karl Heinrich Ulrichs: Sein Leben und sein Werk*. Stuttgart: Enke, 1990.
- (25) LeVay SA. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991; 253: 1034-1037.
- (26) Lish DJ, Meyer-Bahlburg HFL, Ehrhardt AA *et al.* Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES): childhood play behaviour and adult gender role behaviour in women. *Arch Sex Behav* 1992; 21: 423-441.
- (27) Lobo RA. The role of the adrenal in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1984; 2: 251-265.
- (28) Meyer-Bahlburg HFL, Ehrhardt AA. Prenatal diethylstilbestrol exposure: behavioral consequences in humans. En: Dörner G, McCann SM, Martini L (eds.). *Systemic hormones, neurotransmitters and brain development*. Basel: Karger, 1986; 90-95.
- (29) Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA *et al.* Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behaviour in the female guinea pig. *Endocrinology* 1959; 65: 369-382.
- (30) Plotz EJ. Differentialdiagnose und Therapie ovarieller Funktionsstörungen. *Gynäkologe* 1981; 14: 145-148.
- (31) Pollard J, Dyer SL. Effect of stress administered during pregnancy on the development of fetal testes and their subsequent function in the adult rat. *J Endocrinol* 1981; 107: 241-245.
- (32) Rohde W, Uebelhack R, Dörner G. Neuroendocrine response to oestrogen in transsexual men. En: Dörner G, McCann SM, Martini L (eds.). *Systemic hormones, neurotransmitters and brain development*. Karger: Basel, 1986; 75-78.
- (33) Speiser PhW, Dupont B, Rubinstein R *et al.* High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Human Genetics* 1985; 37: 650-667.
- (34) Steinach W. Willkürliche Umwandlung von Säugetier-Männchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichem Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche. Eine Untersuchung über die Funktion und Bedeutung der Pubertätsdrüsen. *Pflüger's Archiv der gesamten Physiologie des Menschen und der Tiere* 1912; 144: 71-108.
- (35) Swaab DF, Hofman MS. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res* 1909; 537: 141-148.
- (36) Ward JL. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behaviour of males. *Sciences* 1972; 175: 82-84.
- (37) Weise DCh, Moltz L, Bispink G *et al.* rationelle hormonale Diagnostik der Oligomenorrhoe. *Geburtsh Frauenheilk* 1989; 49: 694-700.
- (38) Whitam FL. Variant sexuality: Ellis, Freud, Hirschfeld, Kinsey. En: Forleo R, Pasini W (eds.). *Medical sexology*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1980; 295-304.
- (39) Zerah M, Schram P, New MJ. The diagnosis and treatment of nonclassical 3 β -HSD deficiency. *The Endocrinologist* 1991; 1: 25-81.