

Influencia de factores genéticos sobre la orientación sexual humana. Una revisión.

Alvaro Rodríguez-Larralde e Irene Paradisi.

Laboratorio de Genética Humana, Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, (IVIC), Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Homosexualidad, genética, marcadores.

Resumen. La orientación sexual humana es un carácter complejo influido por varios genes, experiencias vivenciales y factores socioculturales. Estos factores interactúan y producen un patrón característico de orientación sexual hacia el sexo opuesto, pero existen excepciones, como la bisexualidad y la homosexualidad. Esta parece ser más frecuente en hombres que en mujeres. Es un carácter multifactorial. El método tradicional para el estudio genético de características del comportamiento consideradas multifactoriales es analizar si presentan agregación familiar. Para separar la importancia de los factores genéticos de los ambientales en esta agregación, se compara la concordancia para el carácter entre gemelos monocigóticos, dicigóticos y hermanos adoptados criados juntos. Estos estudios revelan que la agregación familiar es más evidente para la homosexualidad masculina que para la femenina. Utilizando el método del umbral para caracteres multifactoriales, y variando la frecuencia de homosexualidad en la población entre 4 y 10%, se han estimado valores de heredabilidad de la misma que oscilan entre 0,27 y 0,76. En 1993, utilizando métodos moleculares, se encontró ligamiento entre homosexualidad y la región cromosómica Xq28; sin embargo, estudios posteriores no lo confirman. Recientemente, la búsqueda amplia en el genoma mostró valores sugerentes o significativos de ligamiento en las regiones 7q36, 8p12 y 10q26, con genes candidatos de interés. La desviación en la proporción de inactivación del cromosoma X en las madres de homosexuales parece apoyar la presencia de genes relacionados con la orientación sexual en este cromosoma. Aún falta mucho por conocerse en relación a la genética de la homosexualidad humana.

Influence of genetic factors on human sexual orientation. Review.
Invest Clin 2009; 50(3): 377 - 391

Key words: Homosexuality, genetics, markers.

Abstract. Human sexual orientation is a complex trait, influenced by several genes, experiential and socio-cultural factors. These elements interact and produce a typical pattern of sexual orientation towards the opposite sex. Some exceptions exist, like bisexuality and homosexuality, which seem to be more frequent in males than females. Traditional methods for the genetic study of behavior multifactorial characteristics consist in detecting the presence of familial aggregation. In order to identify the importance of genetic and environmental factors in this aggregation, the concordance of the trait for monozygotic and dizygotic twins and for adopted sibs, reared together and apart, is compared. These types of studies have shown that familial aggregation is stronger for male than for female homosexuality. Based on the threshold method for multifactorial traits, and varying the frequency of homosexuality in the population between 4 and 10%, heritability estimates between 0.27 and 0.76 have been obtained. In 1993, linkage between homosexuality and chromosomal region Xq28 based on molecular approaches was reported. Nevertheless, this was not confirmed in later studies. Recently, a wide search of the genome has given significant or close to significant linkage values with regions 7q36, 8p12 and 10q26, which need to be studied more closely. Deviation in the proportion of X chromosome inactivation in mothers of homosexuals seems to favor the presence of genes related with sexual orientation in this chromosome. There is still much to be known about the genetics of human homosexuality.

Recibido: 10-07-2008. Aceptado: 20-11-2008.

INTRODUCCIÓN

La orientación sexual de un individuo se puede definir como su deseo erótico por otro del sexo opuesto (heterosexualidad), de su propio sexo (homosexualidad), o de ambos sexos (bisexualidad) (1). Es una característica sumamente compleja sobre la cual actúan, muy probablemente, factores genéticos, otros factores biológicos, socio-culturales y experiencias vivenciales, entre otros. El resultado de esta interacción es el comportamiento sexual, que no siempre es reflejo directo de la atracción erótica. En este sentido, la categoría de bisexual es bas-

tante controversial, con mayor frecuencia en jóvenes que en adultos y, en muchos casos, la clasificación de un individuo en esta categoría es el resultado de relaciones con el sexo no preferido, por razones no vinculadas con su orientación (1).

La variabilidad que muestra la orientación sexual en la naturaleza, ha motivado a investigadores a estudiar la importancia de los factores genéticos en su determinación. Se presenta a continuación una revisión de la literatura en relación a este tema, pero antes se discutirá brevemente la metodología utilizada en diversos estudios para calificar la orientación sexual de un individuo, y

se mostrarán datos sobre la frecuencia de homosexualidad y bisexualidad en diferentes poblaciones, información básica para su análisis genético.

METODOLOGÍA USADA PARA CALIFICAR LA ORIENTACIÓN SEXUAL DE UN INDIVIDUO

Un estudio pionero sobre la orientación sexual realizado en una nación, fue llevado a cabo por Kinsey y col. en aproximadamente 12.000 hombres y 8.000 mujeres de EEUU; los resultados fueron publicados en 1948 y 1953, para el sexo masculino y femenino respectivamente (2, 3). A pesar de los enormes tamaños muestrales de estos estudios, no fueron muestras aleatorias y sus resultados deben considerarse con cautela (4-6). Sin embargo, un aporte muy importante es que los autores proponen una escala que se sigue utilizando actualmente en muchos de los estudios sobre orientación sexual. La escala es del 0 al 6, donde el 0 corresponde al individuo exclusivamente heterosexual, el 1 al predominantemente heterosexual, con actividad homosexual ocasional, y así sucesivamente hasta llegar al 6, que corresponde al individuo exclusivamente homosexual. El punto medio, 3, corresponde al individuo con experiencias sexuales igualmente frecuentes con varones y hembras. Kinsey y col. (2) proponen hacer dos evaluaciones del individuo; una en base a su comportamiento y otra en base a su fantasía, y luego combinar ambas para tener una puntuación única. En uno de los estudios genéticos que se detallará más adelante (7), utilizan la escala de Kinsey en cuatro áreas diferentes: a) atracción sexual y/o romántica; b) fantasía sexual y/o romántica; c) comportamiento sexual; d) identificación personal. Luego obtienen un valor único combinando el puntaje de cada una de estas áreas a través de análisis de componentes principales, o simplemente

sacando un promedio de ellos. En el estudio de Kinsey, la evaluación se hizo en una entrevista frente a frente, con personal especialmente entrenado. Otros estudios utilizan cuestionarios para ser llenados por la persona muestreada y, en otros casos, la información se obtiene a través de comunicación telefónica. En algunas oportunidades se han utilizado medidas fisiológicas con técnicas invasivas y complicadas: "penile plethysmography", "vaginal probe", donde evalúan la respuesta sexual a estímulos visuales (diapositivas o videos). Sin embargo, los cuestionarios han probado su validez, y una confirmación de esto son los numerosos estudios sobre orientación sexual que se realizan y siguen realizando usando esta metodología.

FRECUENCIA DE HOMOSEXUALIDAD Y BISEXUALIDAD EN DIFERENTES POBLACIONES

Es importante conocer la frecuencia de homo y bisexualidad en una población, entre muchas otras razones, para poder establecer políticas de salud pública (modelos teóricos de la transmisión del SIDA, por ejemplo) y, en países más desarrollados, poner en funcionamiento políticas sobre derechos de grupos minoritarios. Es difícil comparar los resultados de diferentes estudios porque varía mucho el grupo etario estudiado, y la pregunta que define la relación homosexual también varía. Si la muestra es joven, el estudio del comportamiento sexual en los últimos 5 años cubriría casi toda la experiencia sexual adulta del individuo; en cambio, si es madura, sólo cubre una parte de la misma: algunos individuos maduros que reportan una vida homosexual en los últimos 5 años, frecuentemente han tenido períodos de actividad aparentemente heterosexual cuando eran más jóvenes.

En relación a las preguntas que hacen los diferentes estudios, varían desde "¿ha

tenido un contacto homosexual alguna vez?”, definiendo contacto cuando alguno de los dos participantes tiene orgasmo; hasta “¿se considera Ud. hetero, generalmente hetero, bi, generalmente homo, u homosexual?”. En otros casos se limitan a preguntar si ha participado en actividades sexuales con una pareja del mismo sexo, sin especificar qué significa actividad sexual.

Teniendo en cuenta estas diferencias, se discutirán algunas de las frecuencias de homosexualidad reportadas en la literatura. Siguiendo un orden cronológico, el informe Kinsey (2, 3) revela que 37% de hombres y 20% de mujeres, post púberes, habían tenido alguna experiencia sexual con alguien de su mismo sexo, reduciéndose a 13% y 7%, respectivamente para hombres y mujeres, cuando limitaban la respuesta a “más experiencias sexuales con individuos del mismo sexo que con individuos del sexo opuesto”. Sin embargo, el valor que se cita con mayor frecuencia referido a Kinsey y col., es que 10% de la población es homosexual; no se tiene claro de donde proviene este valor: algunos sostienen que es el promedio entre 13% y 7% arriba señalados, y otros, a un párrafo del informe que señala “...10% de los hombres son exclusivamente homosexuales durante al menos 3 años, entre las edades de 16 a 55 años” (5).

Desde hace 40 años aproximadamente, se ha criticado a la muestra utilizada por Kinsey y col., por no ser una muestra probabilística y haber sido obtenida a través de amigos que facilitaban la toma de información de universidades o asociaciones de maestros y representantes, estando sobrerrepresentados grupos de estudiantes universitarios, individuos encarcelados y asociados con organizaciones de homosexuales (6). Gebhard, un colega de Kinsey, en 1972 reconoce esta sobreestimación de la homosexualidad en ese estudio y concluye que, ponderando las frecuencias de la muestra original, la frecuencia de individuos predo-

minantemente homosexuales (escala de Kinsey 4, 5 ó 6), sería cerca de 4% en estudiantes varones, blancos, universitarios y adultos (4).

En la revisión que hace Diamond (4), basada en muestras aleatorias de individuos no institucionalizados de EEUU, Filipinas, Japón, Dinamarca, Holanda y Reino Unido, donde en ningún caso se especifica que los individuos provenían de organizaciones homosexuales o tenían historia de encarcelamiento, encuentran que la frecuencia promedio de adultos que regularmente se ven involucrados, o desde su adolescencia han tenido al menos una actividad sexual con individuos del mismo sexo es de 5,5% para varones y 2,5% para mujeres. Además, encuentran que actividades predominante o exclusivamente homosexuales son más frecuentes que las bisexuales. Concluyen que en modelajes epidemiológicos del SIDA, los valores más confiables serían entre 5-6% para varones y entre 2-3% para hembras.

Por otra parte, Sell y col. (5) señalan que estudios anteriores al suyo, basados en muestras representativas de EEUU, Reino Unido y Francia, sólo han tomado en cuenta el comportamiento homosexual, pero nunca la atracción homosexual, sin que necesariamente hubiese contacto sexual. Argumentan que individuos que sólo muestran atracción homosexual, pueden actuar homosexualmente en el futuro. Estos autores, basados en un estudio sobre conocimiento y comportamiento de alto riesgo en relación al SIDA, realizado en EEUU, Reino Unido y Francia durante 1988, encuentran que 20,8; 16,3 y 18,5% de los varones de EEUU, Reino Unido y Francia, respectivamente, y de 17,8; 18,6 y 18,5%, de las mujeres, de 16 a 50 años en ambos casos, han tenido alguna atracción o contacto sexual con el propio sexo. Se cuidan de no identificar a todos estos individuos como homosexuales, ya que, como ellos mismos señalan, sin llegar a responder, ¿qué tan frecuente

deben ser los contactos sexuales, o qué tan fuerte la atracción por el mismo sexo, para calificar a un entrevistado como homosexual?

GENÉTICA DE LA ORIENTACIÓN SEXUAL. MÉTODOS TRADICIONALES

La orientación sexual en el hombre es un carácter muy complejo, posiblemente influido por varios genes, experiencias vivenciales y factores socioculturales. La mayoría de las veces estos factores producen un patrón característico de orientación sexual hacia el sexo opuesto, pero existen excepciones, como la bisexualidad y la homosexualidad. No tiene una herencia mendeliana sencilla: es un carácter multifactorial.

El método tradicional para el estudio de muchas características del comportamiento consideradas multifactoriales es, primero, analizar si el carácter presenta agregación familiar, estudiando, por ejemplo, si aparece con más frecuencia en hermanos de individuos con el carácter, que en hermanos de individuos sin el mismo. La agregación familiar necesariamente no implica la existencia de factores genéticos, ya que puede ser debida al hecho de compartir el mismo ambiente: en el caso de la orientación sexual, frecuentemente se aduce como causa de la homosexualidad, la presencia de una madre sobreprotectora, o la ausencia de la figura paterna. Para separar la importancia de los factores genéticos de los ambientales sobre el carácter, se acostumbra a comparar la concordancia para el mismo entre gemelos monocigóticos (MC), dicigóticos (DC) y hermanos adoptados que se han criado juntos. Si los factores genéticos fuesen importantes, la concordancia en los gemelos MC debería ser mayor a la de los gemelos DC, y la de éstos debería ser parecida a la de hermanos no gemelos. Los adoptados, que comparten el ambiente familiar, pero no los genes, deberían mostrar

una concordancia igual a la que se observa en una muestra de la población general.

En 1981, Pillard y col. (8) publican una revisión sobre estudios familiares de homosexualidad, donde mencionan que ya en 1922 había investigadores impresionados sobre la alta frecuencia de homosexualidad en ciertas familias (9). Extraen información genealógica de 40 "variantes sexuales" masculinas y 40 femeninas publicadas por Henry (10), y encuentran entre un 6,2 y un 15% de homo o bisexualidad entre los hermanos de casos índices (dependiendo del sexo de ambos), concluyendo que estas frecuencias apoyan la presencia de un factor familiar, debido a que son mayores a lo observado en la población general, y posiblemente están subevaluadas, ya que muchos de los hermanos eran muy jóvenes para estar definidos en cuanto a su orientación sexual. Después de discutir los resultados de otros 5 estudios familiares, incluyendo su propia muestra, y de estudios en gemelos, Pillard y col. (8) concluyen que los individuos homosexuales reportan más hermanos homosexuales que los heterosexuales, y más de lo esperado en la población general, y que existe agregación familiar para la homosexualidad masculina y, probablemente, también para la femenina. Señalan, sin embargo, que ninguno de los estudios analizados constituye un verdadero estudio familiar, ya que no se realizan entrevistas directas a los miembros de las familias sino que se basan en la información de los casos índices. Sugieren que existe la posibilidad de que los hermanos homosexuales confíen más entre ellos que en sus hermanos heterosexuales, por lo que individuos heterosexuales pueden estar subestimando la frecuencia de hermanos homosexuales, en comparación con los propios homosexuales.

Pillard y Bailey (1) analizaron nueve estudios relacionados con agregación familiar de la homosexualidad, y encontraron

que varones no heterosexuales tienen 2 a 5 veces más hermanos no heterosexuales (la mayoría 5 y 6 en la escala de Kinsey) que los varones heterosexuales. Los varones heterosexuales tienen frecuencias de no heterosexualidad entre sus hermanos, parecidas a la frecuencia de la población general. Mujeres no heterosexuales también parecen tener más hermanas no heterosexuales que las mujeres heterosexuales, pero la tendencia no es tan clara como en los varones. También existe una tendencia de que varones no heterosexuales tengan más hermanas no heterosexuales, y que mujeres no heterosexuales tengan más hermanos no heterosexuales, pero la variación es grande y los resultados no son concluyentes.

Para diferenciar la importancia de los factores genéticos de los ambientales en la determinación de la orientación sexual, se han llevado a cabo varios estudios con distintos tipos de gemelos y hermanos adoptados. Pillard y Bailey (1) revisan cuatro estudios de gemelos masculinos, uno de gemelas y otros dos donde consideran ambos sexos en conjunto. Sólo encuentran dos estudios de gemelos MC criados aparte. En todos los estudios, el porcentaje de concordancia de gemelos MC es bastante mayor al observado en los DC; varía de 100% contra 15% para MC y DC respectivamente, hasta 25 contra 12, en el mismo orden. Bailey y Pillard (11) consiguen 52% de concordancia no heterosexual en 56 pares de gemelos MC; 22% en 54 pares de gemelos DC y 11% en 57 pares de hermanos adoptados. Sin embargo, en este mismo análisis, encuentran que la concordancia con hermanos no gemelos fue de sólo 9,2%, muy similar a la observada en hermanos adoptados, contrario a lo esperado si los factores genéticos fueran importantes en la determinación del carácter. Señalan como posible explicación errores de muestreo y enfatizan la necesidad de hacer otros estudios para verificar esta observación. Es importante señalar que

en por lo menos dos publicaciones (12, 13) utilizan esta contradicción reportada por Bailey y Pillard (11) como indicativo de que podrían ser los factores ambientales los importantes en la determinación de la homosexualidad.

Bailey y Pillard (11), usando los porcentajes de concordancia en los distintos tipos de parientes, estiman la heredabilidad de la homosexualidad, bajo el modelo de herencia multifactorial del umbral, haciendo variar algunas de las suposiciones, como por ejemplo, la frecuencia de homosexualidad en la población general (4 ó 10%), y la probabilidad de identificación del gemelo concordante; los estimados de heredabilidad obtenidos oscilaron entre 0,31 y 0,74, para varones, y entre 0,27 y 0,76 para las hembras, sugiriendo que sí existe un componente genético.

En un estudio parecido, pero ahora dirigido al sexo femenino, Bailey y col. (14) encontraron porcentajes de concordancia de 48%, 16% y 6% para gemelas MC, DC y hermanas adoptadas, respectivamente. A pesar de que las frecuencias de concordancia muestran la tendencia esperada si los factores genéticos fuesen los más importantes, las diferencias en frecuencias entre gemelos DC y hermanos adoptados no son estadísticamente significativas en ninguno de los dos estudios.

La inferencia sobre la mayor importancia de los factores genéticos en comparación a los ambientales en la determinación de un carácter, a partir de un porcentaje de concordancia más alto entre los gemelos MC que entre los DC, supone que los factores ambientales que operan dentro de los pares son iguales para ambos tipos de gemelos. Pam y col. (15) argumentan que esto no ha sido demostrado en muchos estudios. Entre otros puntos, señalan que desde el ambiente prenatal existen diferencias, ya que cerca del 70% de los gemelos MC comparten el mismo corion, mientras que

los DC nunca lo hacen; también hacen referencia a reportes donde establecen inexplicables lazos de comunicación entre gemelos MC que no existen entre los DC. Otras críticas que se le hacen a este tipo de estudio son: a) Es posible que aquellos gemelos donde ambos son homosexuales tiendan a participar más en las encuestas correspondientes, produciendo así una sobreestimación de la frecuencia de gemelos concordantes. b) Los casos índices homosexuales pudieran estar más conscientes de su hermano homosexual, y más predispuestos a informar sobre ello que el caso índice heterosexual. c) En algunas familias de casos índices heterosexuales, pudiesen haber hermanos homosexuales que mienten al respecto, disminuyendo artificialmente la frecuencia de homosexuales entre los hermanos de casos índices heterosexuales. d) Si los gemelos MC concordantes participaran con mayor entusiasmo en este tipo de estudio que los gemelos DC concordantes y que los hermanos adoptados concordantes, nuevamente se estaría sobreestimando la importancia de los factores genéticos en la determinación de la orientación sexual. e) Se ha argumentado que la tendencia a una mayor concordancia para homosexualidad en gemelos MC que en DC, no es debida a factores genéticos, sino a problemas de identificación sexual relacionado al hecho de ser gemelos MC, que a su vez predispone a la homosexualidad (16). Sin embargo, en el registro de gemelos del Hospital de Maudsley, Londres, donde se inscriben todos los pacientes con gemelos del mismo sexo, sin seleccionar por homosexualidad, cigosidad o concordancia, Heston y Shields (17) no encuentran diferencias en la frecuencia de homosexualidad entre gemelos MC y DC (6,1% vs 7,2% respectivamente), y concluyen que en sus datos no hay evidencia a favor de que los gemelos MC tienen mayor riesgo de ser homosexuales.

GENÉTICA DE LA ORIENTACIÓN SEXUAL. MÉTODOS MOLECULARES

En 1993 Hamer y col. (7) describieron un ligamiento entre un marcador en el cromosoma X y la orientación sexual en el sexo masculino. La orientación sexual en su muestra fue determinada a través de la escala de Kinsey, aplicada sobre cuatro aspectos, tal como se describió anteriormente. A diferencia de estudios anteriores, utilizan análisis de genealogías y estudios de ligamiento con marcadores polimórficos de ADN.

Las genealogías las reconstruyeron a partir de 114 varones mayores de 18 años, homosexuales, identificados a partir de clínicas de VIH y de organizaciones homófilas. A éstos se les pidió que clasificaran a padres, hermanos, tíos y primos, como definitivamente homosexual, o no homosexual (bisexual, heterosexual, incierto). Esta clasificación fue verificada entrevistando personalmente a 99 parientes, y se confirmó la clasificación inicial de 69 homosexuales; de 30 inicialmente clasificados como no homosexuales, 27 lo confirmaron. En base a un estudio previo, estimaron la frecuencia de homosexualidad en 2%. Argumentan que este valor tan bajo pudiera deberse a que limitaron los criterios de clasificación al comportamiento sexual reciente, y a que la definición de homosexual es más exigente que la de otros estudios.

Encontraron que, en el estudio familiar, los hermanos tenían una frecuencia de homosexualidad de 13,5 %, entre 6 y 7 veces mayor que la de la población general (2%). Los tíos maternos e hijos de tías maternas también tenían frecuencias significativamente mayores a 2 % ($\approx 7,5\%$). En cambio, los padres y otros parientes a través de los padres, no tenían frecuencias diferentes a la poblacional, sugiriendo una herencia ligada al cromosoma X. Observaron, sin embargo, parientes homosexuales a través de

la línea paterna y lo explicaron como casos esporádicos y/o heterogeneidad genética.

Seleccionaron de su muestra 38 familias con 2 hermanos homosexuales, no más de una pariente lesbiana y ausencia de evidencia de transmisión de la homosexualidad de padre a hijo. Supusieron que esta muestra seleccionada estaría enriquecida para el supuesto gen transmitido a través de la madre y, consecuentemente, habría mayor frecuencia de homosexualidad en tíos y primos maternos. Efectivamente, las frecuencias aumentaron de 7,3 a 10,3 % en los tíos maternos, y de 7,7 a 12,9 % en hijos de tías maternas; en cambio, las frecuencias correspondientes en parientes a través del padre no cambiaron. Estos resultados los llevaron a plantearse la siguiente hipótesis: si el cromosoma X contiene un gen que aumenta la probabilidad de ser homosexual, entonces hermanos con esta condición deberían compartir marcadores del X cercanos a ese gen con más frecuencia que lo compartido con hermanos no homosexuales.

En base a 40 pares de hermanos, estudiaron 22 marcadores del cromosoma X. Para cada locus se calculó la probabilidad de que los hermanos compartieran el marcador y la compararon con la probabilidad esperada de 0,5, bajo la hipótesis de ausencia de ligamiento. El resultado del análisis fue la identificación de ligamiento entre homosexualidad y cinco marcadores en la porción distal Xq28, agrupados en una región de 2,8 a 4,3 cM (DXS52, G6PD, F8C, DXS1108, DXYS154), con valores de significación menores de 0,0057. De los 40 pares de hermanos homosexuales, 33 fueron concordantes para todos los marcadores de esta región, mientras que 7 fueron discordantes en uno o más de los 5 loci.

Con la rutina LINKMAP del programa LINKAGE 5.1, Hamer y col. (7) confirmaron ligamiento entre la homosexualidad y la región distal del cromosoma X identificada como Xq28, con un pico de contaje lod

multipuntual entre 3,96 y 4,02 correspondiente a una relación de probabilidades a favor de ligamiento de 10.000 a 1. La posición del pico estuvo a 8 cM del marcador DXYS154. Los autores concluyeron que una forma de homosexualidad es transmitida a través de la madre y ligada a la región Xq28, con un nivel de confianza mayor del 99%. La discordancia observada en uno o mas loci en 7 pares de hermanos podría deberse, de acuerdo a ellos, a recombinación entre el supuesto locus responsable de la homosexualidad y la región Xq28, a heterogeneidad genética, o a una fuente de variación en la orientación sexual de origen no genético. Dada la complejidad de la sexualidad humana, no sería sorprendente que no sea un solo gen el responsable de toda la variabilidad observada.

El ligamiento fue confirmado por el mismo grupo de investigadores en 33 nuevas familias con hermanos homosexuales; sin embargo, no se detectó ligamiento en 36 familias con hermanas homosexuales (18).

Poco después de la publicación inicial de Hamer y col. en 1993 (7), aparecieron por lo menos dos publicaciones mostrando fuertes dudas sobre el ligamiento reportado. Risch y col. (13) destacaron que existe suficiente información empírica para confirmar los estudios de ligamiento para características mendelianas clásicas, pero esto no es cierto para los estudios correspondientes de características complejas no mendelianas. Señalaron que Hamer y col. (7) apoyan una herencia de la homosexualidad ligada al X porque en sus datos la frecuencia en tíos maternos es mayor a la observada en tíos paternos, y la encontrada en primos a través de tías maternas es mayor a la de otro tipo de primos, pero ninguna de estas comparaciones fueron estadísticamente significativas. Agregaron que como pocos homosexuales tienen descendientes, habrá poca oportunidad de observar una transmi-

sión del carácter de varón a varón, dando la impresión de una herencia ligada al X. Según los autores, en base a la cantidad de estudios donde se reporta ligamiento de caracteres del comportamiento con determinados marcadores que no han podido ser confirmados, el hallazgo de Hamer y col. (7) podría ser un error tipo I según el cual se rechaza la hipótesis nula (ausencia de ligamiento), cuando es verdadera. Por otra parte, Baron (12) argumenta que los estudios familiares y de gemelos sobre homosexualidad no son concluyentes debido al tamaño reducido de las muestras, los problemas en la clasificación fenotípica de los individuos y por la suposición de iguales experiencias ambientales entre gemelos MC y DC. Agrega que el ligamiento reportado por Hamer y col. (7) no es confiable por estar en una región muy cercana al telómero. Recuerda la experiencia con otros estudios, en particular con la enfermedad maníaco depresiva, donde se había reportado ligamiento a la región Xq27-28, con significancia estadística mayor a la reportada para la homosexualidad, y con mayor evidencia de la importancia de factores genéticos en base a estudios de gemelos y adoptados, pero que no ha podido confirmarse, llamando la atención del cuidado que hay que tener con estudios de ligamiento con caracteres genéticos complejos.

En 1999 Rice y col. (19) publicaron un trabajo donde no encuentran ligamiento de la homosexualidad masculina a la región Xq28, en base al análisis de 52 pares de hermanos homosexuales. Usando haplotipos basados en cuatro marcadores de la región (DXS1113, BGN, Factor 8 y DXS1108), encontraron que los hermanos homosexuales no comparten haplotipos más de lo esperado por azar, como se esperaría si existiese ligamiento. Concluyen que sus resultados no excluyen la posibilidad de efectos genéticos importantes sobre la homosexualidad en otra región del genoma.

En el año 2005 se publicaron los resultados de la primera búsqueda amplia en el genoma humano de genes candidatos para la homosexualidad (20). Se estudiaron 456 individuos provenientes de 146 familias no relacionadas, con dos o más hermanos homosexuales, y se usaron 403 marcadores microsatélites, a intervalos de 10 cM. La muestra incluyó a 40 familias reportadas previamente por Hamer y col. (7), 33 familias previamente reportadas por Hu y col. (18) y 73 familias no reportadas anteriormente. El criterio de selección para estas nuevas familias no incluyó la transmisión preferencial del carácter por vía materna; el único criterio de inclusión fue la presencia de al menos dos hermanos homosexuales.

Se calcularon los contajes lod por separado, considerando transmisión materna, paterna y ambas simultáneamente, para los cromosomas 1 al 22. Se hallaron tres picos con valores superiores a 1,8 localizados en los cromosomas 7, 8, y 10. Para los cromosomas 7 y 8, el pico es el resultado de contribuciones materna y paterna aproximadamente iguales, mientras que para el cromosoma 10 el efecto sólo se observa cuando se considera la transmisión materna. Cuando se analizó la muestra completa para ligamiento con el cromosoma X, no se encontró ninguna región con contajes lod superiores a 1. En vista de que en la muestra se incluyeron las familias que previamente habían mostrado ligamiento con la región Xq28 (7, 18), éstas se re-analizaron usando nuevos marcadores, obteniéndose un contaje lod máximo de 1,99 para la región Xq28; cuando se analizó la muestra completa, el valor bajó a 0,35. Los autores atribuyen las diferencias del estudio inicial con respecto a éste, al hecho de que aquél (7) incluía más marcadores en la región Xq28, con una resolución de 1 marcador cada 1,12 cM, mientras que los actuales tienen una resolución promedio de 6,97 cM. Además, había más marcadores teloméricos en el estudio inicial.

La diferencia en los valores de contajes lod entre la muestra completa y la muestra restringida a las familias sin evidencia de transmisión paterna (muestra reportada originalmente) sugiere la posibilidad de heterogeneidad etiológica para el eventual locus en Xq28.

En cuanto a las regiones halladas con valores significativos o sugerentes de ligamiento, el valor más alto se obtuvo para 7q36, con un contaje de 3,45, equivalente a una relación de probabilidades a favor de ligamiento de 2800 a 1. En esta región hay varios genes candidatos de interés: el gen *VIPR2* (Vasoactive intestinal peptide receptor type 2; OMIM 601970), que funciona como un neurotransmisor y como una hormona neuroendocrina. *VIPR2* es esencial para el desarrollo de los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo en ratones, lo que lo hace un gen de interés, dados los reportes previos de aumento de tamaño de estos núcleos en homosexuales (21).

El gen *SHH* (Sonic hedgehog, OMIM 600725), también en esta región, desempeña un papel esencial en el desarrollo del patrón embrionario inicial, incluyendo la separación de los hemisferios y la asimetría derecha-izquierda. Se ha reportado una mayor frecuencia de zurdos entre homosexuales y mujeres (22), lo cual está relacionado con la asimetría cerebral.

En la región 8p12, para la que se encontraron valores de contaje lod de 1,96, sugerentes de ligamiento, hay varios genes candidatos de interés, relacionados con hormonas, lo que apoyaría la hipótesis de la relación entre exposición prenatal a hormonas y orientación sexual; estos son: *GNRH1* (Gonadotropin-releasing hormone 1, OMIM 152760), *STAR* (Steroidogenic acute regulatory protein, OMIM 600617) y *NRG1* (Neuregulin 1, OMIM 142445); este último produce varias isoformas que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células neuronales y gliales.

La región 10q26 resulta interesante porque este estudio (20) mostró exceso de alelos comunes maternos, pero no paternos. Estudios previos han sugerido que el exceso de homosexuales a través de la línea materna pudiera estar relacionado con impronta genómica (23); en esta región cromosómica se han encontrado islas CpG con metilación diferencial en tejidos uniparentales, que hablan a favor de este fenómeno.

Los autores de este trabajo (20) señalan algunas limitaciones inherentes al mismo; entre otras, la resolución promedio de 10 cM puede subestimar los valores de contaje lod. Señalan además que el estudio no incluyó mujeres debido a que aún no está claro si la orientación sexual femenina está determinada por los mismos factores que la masculina. El siguiente paso a este estudio es realizar una búsqueda en las regiones de interés usando un mayor número de marcadores y una mayor resolución.

OTROS GENES CANDIDATOS

El conocimiento de que los andrógenos de las gónadas son responsables de la mayoría de los dimorfismos sexuales del cerebro y la conducta de los vertebrados (24) ha llevado a la búsqueda de conexiones entre los andrógenos, sus sustratos neurológicos y la homosexualidad humana. Se sugiere que la conducta heterosexual masculina se debe a la exposición prenatal del cerebro a los andrógenos (principalmente testosterona), mientras que la conducta heterosexual femenina se debe a la ausencia de andrógenos durante el período prenatal. Según este modelo, los homosexuales masculinos se originarían por una deficiente exposición a andrógenos, y las mujeres homosexuales, por sobre-exposición.

Dos genes han sido estudiados como candidatos participantes en la eventual ruta hormonal que influenciaría la orientación sexual humana; el receptor de andrógenos

(*AR*) y el gen de aromatasa (*CYP19*). Para estudiar el gen del receptor de andrógeno se midió la concordancia de los alelos del polimorfismo del trinucleótido repetido del exón 1, entre 36 pares de hermanos homosexuales; se estudió la longitud de los alelos del polimorfismo en 197 homosexuales y 213 controles y se buscaron cambios en la secuencia de la región codificadora completa del gen. No hubo mayor concordancia en los alelos de *AR* entre hermanos homosexuales, no hubo diferencias en la longitud de los alelos entre homosexuales y controles y tampoco se encontraron cambios significativos en las regiones codificadoras del gen, por lo que se descartó que variaciones en la secuencia del gen intervengan en la determinación de la orientación sexual en homosexuales (25).

El gen *CYP19* codifica para el citocromo P450, el cual es un componente esencial en el complejo enzimático de las aromatasas, necesarias para la conversión de los andrógenos a estrógenos. En mamíferos la aromatización de los andrógenos fetales a estrógenos es esencial para la masculinización del cerebro y es necesaria para la conducta sexual masculina adulta. Los estudios de ligamiento y asociación del gen en una muestra de 439 individuos homosexuales provenientes de 135 familias con dos o más hermanos homosexuales lo descartan como gen candidato, al obtenerse un conteo lod de -2 en el análisis de ligamiento, y no encontrarse asociación con ningún alelo en la prueba de desequilibrio de transmisión (TDT). Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de expresión del gen entre homosexuales y controles (26).

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

El mecanismo de compensación de dosis del cromosoma X consiste en la inactivación al azar de un integrante del par en las células femeninas al inicio del desarrollo

embrionario; de esta manera, se igualan las cargas genéticas correspondientes al cromosoma X en varones y hembras. Como la inactivación ocurre al azar y el cromosoma X inactivo permanece así en todas las células hijas resultantes, una muestra de tejido femenino típicamente contiene células con un cromosoma X inactivo y células con el otro inactivo. Recientemente, Bocklandt y col. (27) midieron la proporción de inactivación de los cromosomas X en 97 madres de varones homosexuales (44 de ellas con dos o más hijos homosexuales), comparándolas con 103 madres sin hijos homosexuales.

Para detectar la inactivación de cada cromosoma, los autores amplificaron por PCR dos loci; *AR* (receptor de andrógeno), que es muy polimórfico y *FMR1*, y midieron la altura de los picos de los productos fluorescentes. De esta forma establecieron cuál alelo se amplificaba preferencialmente. La proporción teórica de inactivación debe ser de alrededor de 50% para cada cromosoma; un valor de 90% se considera el límite que define inactivación extrema o desviada de lo esperado.

Bocklandt y col. (27) hallaron que el 13% (13/97) de las madres con hijos homosexuales tuvieron inactivación extrema de un cromosoma, mientras que sólo el 4% (4/103) de las madres controles la tuvieron. Aquellas madres con más de un hijo homosexual mostraron aún mayor desviación de las proporciones esperadas ($10/44 = 23\%$), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,00093$).

No está claro si la inactivación extrema del cromosoma X es una causa o es una consecuencia de los mecanismos que influyen la orientación sexual humana. Los resultados de este trabajo apoyan la hipótesis de la presencia de genes en el cromosoma X reguladores de la orientación sexual masculina.

CIRCUITOS NEURONALES

En 1951 Tinbergen propuso (28) que los circuitos neuronales subyacentes a las conductas innatas complejas dependen de centros neurológicos organizados jerárquicamente. En estos centros debe existir una red de conexiones neuronales cuya excitación sea suficiente para iniciar la serie de actos motores que conforman una conducta particular. Hacia los años 70 esta propuesta había sido demostrada al conocerse los circuitos neuronales implicados en varias conductas innatas en distintas especies (29)

Encontrar cuáles genes son los involucrados en la formación del circuito neurológico subyacente a la conducta respectiva ha sido y sigue siendo una labor muy complicada, en la que se ha avanzado muy poco. A través del estudio de modelos animales se intenta encontrar genes ortólogos que tengan una relación directa con la determinación de la orientación sexual humana.

El gen *fruitless* (*fru*) en *Drosophila* fue descubierto por Gill en 1963 (30) quien observó que los machos con esta variante nunca copulaban con hembras, sugiriendo esterilidad conductual. Posteriormente, se reportó que los machos mutantes *fru* cortejaban a los machos silvestres con una frecuencia 7 veces mayor que los no mutados, y que las conductas de cortejo y apareamiento también eran diferentes.

Actualmente se sabe que en el sistema nervioso, *fru* es transcrito sólo en machos, y que su expresión forzada en hembras es suficiente para inducir conducta sexual masculina. El ARN transcrito es procesado de manera diferente en cada sexo, dando lugar a la proteína Fru^M sólo en los machos. La proteína Fru regula la expresión de varios grupos de genes "aguas abajo", y el grupo de neuronas (mAL) que expresan *fru* muestra dimorfismo sexual (31), siendo su número inferior en las hembras, lo que sugiere que estas neuronas, que derivan de un

precursor común, van a apoptosis debido a la ausencia de expresión de *fru*. En los machos mutantes *fru* (29) el número de neuronas y de proyecciones dendríticas están feminizadas. Hasta la fecha, este es uno de los pocos modelos animales en los que se ha hallado una relación directa entre un gen mutado y alteraciones en la conducta y orientación sexual.

En humanos se conoce muy poco sobre los circuitos neuronales involucrados en las conductas de atracción sexual. Las primeras evidencias de correlación entre áreas neuronales y preferencias sexuales provienen del estudio de autopsias del tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior (INAH-3) (32), el cual es de menor tamaño en hombres homosexuales que en heterosexuales, e indistinguible del de las mujeres heterosexuales. Estos resultados fueron confirmados posteriormente (33), encontrándose diferencias en el volumen de INAH-3 entre homosexuales y heterosexuales, aunque el número de neuronas en los núcleos no varió según la orientación sexual. El dimorfismo sexual de INAH-3 se basa en el número de neuronas en los varones y en las hembras, y se postula que esto se debe a diferencias en la supervivencia de las neuronas en el desarrollo embrionario inicial, como ocurre con las neuronas mAL en *Drosophila*, y en los circuitos funcionales que se formarán más tarde con estas neuronas. Hasta la fecha se desconocen las posibles funciones de INAH3.

INMUNIDAD MATERNA Y ORDEN DE NACIMIENTO

La hipótesis de inmunidad materna se basa en el hallazgo repetidamente comprobado de que los hombres homosexuales tienen un mayor número de hermanos mayores que los heterosexuales (34). Las mujeres homosexuales no se diferencian en el orden de nacimiento de las heterosexuales.

De acuerdo a esta hipótesis, la probabilidad estimada de ser homosexual se incrementa en 33% con cada hermano mayor. La hipótesis propuesta sugiere que algunas madres adquieren inmunización progresiva a antígenos específicos de varones, producidos en los embarazos cuyo producto es varón. Se propone que la acumulación del antígeno H-Y desviaría la diferenciación masculina del cerebro fetal, al unirse e inactivar receptores de diferenciación masculina, localizados en la superficie de neuronas específicas. Algunas observaciones son consistentes con esta teoría; el antígeno H-Y se encuentra sólo en fetos masculinos y se expresa en tejido neural. Sin embargo, no se conocen datos sobre el papel de este antígeno en la conducta sexual humana. Ratones machos cuyas madres fueron inmunizadas con antígeno H-Y antes del embarazo muestran disminución de la conducta sexual de apareamiento con las hembras.

¿CÓMO PERMANECERÍA EL GEN DE LA HOMOSEXUALIDAD EN LA POBLACIÓN?

Si se simplifica al máximo la situación y se asume que la homosexualidad se debe a un solo gen, se sabe por la teoría de genética de poblaciones que cualquier gen que reduzca la capacidad reproductiva de un individuo disminuirá en frecuencia hasta desaparecer. Pillard y Bailey (1) citan un trabajo de Bell y col. realizado en San Francisco, USA, donde encontraron que la descendencia de los homosexuales es una quinta parte de la observada en los heterosexuales. La presencia del gen podría explicarse por nuevas mutaciones, pero Pillard y Bailey (1) consideran que se necesitarían tasas de mutación muy altas para mantener la frecuencia observada de homosexualidad. Hamer y Copeland (35) destacan que existen secuencias de ADN hipervariable, con tasas de mutación miles de veces más altas de las tradicionalmente co-

nocidas, que podrían explicar cómo se mantienen genes deletéreos que estén en estas regiones hipervariables. Pillard y Bailey (1) proponen tres posibles mecanismos para mantener el gen de la homosexualidad: a) Ventaja del heterocigoto; por ejemplo, que el portador del gen tenga resistencia a una enfermedad endémica o deje un mayor número de descendientes. b) Que el gen de la homosexualidad predisponga a sus portadores al altruismo. En este contexto, Hamer y Copeland (35) señalan que si los homosexuales ayudasen a sus parientes cercanos a criar a sus hijos aumentando el éxito reproductivo de éstos, esa acción podría compensar el menor número de descendientes que ellos tienen. c) Si el supuesto gen es ligado al cromosoma X, y le da ventaja selectiva a las mujeres, esto podría compensar con creces las desventajas de los hombres homosexuales por poseer las mujeres dos de esos cromosomas; dan como ejemplo que el supuesto gen produzca el mismo efecto en ambos sexos, esto es, aumentar la atracción hacia los hombres, entonces las mujeres que lo porten tendrían más relaciones sexuales y más descendencia.

CONCLUSIONES

1) La homosexualidad parece ser más frecuente en hombres que en mujeres; 2) La agregación familiar también es más evidente para la homosexualidad masculina que para la femenina; 3) El ligamiento con la región Xq28 reportada por Hamer y colegas en 1993 (7) no se confirma en estudios posteriores; 4) La búsqueda amplia en el genoma mostró valores sugerentes o significativos de ligamiento en las regiones 7q36, 8p12 y 10q26, que deben ser estudiadas con mayor resolución; 5) La desviación en la proporción de inactivación del cromosoma X en las madres de homosexuales parece apoyar la presencia de genes relacionados con la orientación sexual en este cro-

mosoma; 7) Aún falta mucho por conocerse en relación a la genética de la homosexualidad humana.

REFERENCIAS

1. **Pillard RC, Bailey JM.** Human sexual orientation has a heritable component. *Hum. Biol* 1998; 70:347-365.
2. **Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE.** Sexual behavior in the human male. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1948.
3. **Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE, Gebhard PH.** Sexual behavior in the human female. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1953.
4. **Diamond M.** Homosexuality and bisexuality in different populations. *Arch Sex Behav* 1993; 22:291-310.
5. **Sell RL, Wells JA, Wypij D.** The prevalence of homosexual behavior and attraction in the United States, the United Kingdom and France: results of national population-based samples. *Arch Sex Behav* 1995; 24:235-248.
6. **Fay RE, Turner CF, Klassen AD, Gagnon JH.** Prevalence and patterns of same-gender sexual contact among men. *Science* 1989; 243:338-348.
7. **Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AML.** A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993; 261:321-327.
8. **Pillard RC, Poumadere J, Carretta RA.** Is homosexuality familial? A review, some data, and a suggestion. *Arch Sex Behav* 1981; 10:465-475.
9. **Ellis H.** Studies in the psychology of sex. II. Sexual inversion. Philadelphia, Pa: FA Davis; 1922.
10. **Henry GW.** Sex variants. A study of homosexual patterns. New York: Paul B. Hoeber; 1941.
11. **Bailey JM, Pillard RC.** A genetic study of male sexual orientation. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1089-1096.
12. **Baron M.** Genetic linkage and male homosexual orientation. Reasons to be cautious. *Br Med J* 1993; 307:337-338.
13. **Risch N, Squires-Wheeler N, Keats BJB.** Male sexual orientation and genetic evidence. *Science* 1993; 262:2063-2065.
14. **Bailey JM, Pillard RC, Neale MC, Agyei MA.** Heritable factors influence sexual orientation in women. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:217-223.
15. **Pam S, Kemker SS, Ross CA, Golden R.** The "equal environments assumption" in MZ-DZ twin comparisons: an untenable premise of psychiatric genetics? *Acta Genet Med Gemellol* 1996; 45:349-360.
16. **Lidz T, Schafer S, Cornelison A, Terry D.** Ego differentiation and schizophrenic symptom formation in identical twins. *J Amer Psychoanal Assoc* 1962; 10:74-90.
17. **Heston LL, Shields J.** Homosexuality in twins. A family study and a registry study. *Arch Gen Psychiat* 1968; 18:149-160.
18. **Hu S, Pattatucci AML, Patterson C, Li L, Fulker DW, Cherny SS, Kruglyak L, Hamer DH.** Linkage between sexual orientation and chromosome Xq28 in males but not in females. *Nat Genet* 1995; 11:248-256.
19. **Rice G, Anderson C, Risch N, Ebers G.** Male homosexuality: absence of linkage to microsatellite markers at Xq28. *Science* 1999; 284:665-667.
20. **Mustansky BS, Dupree MG, Nievergelt CM, Bocklandt S, Schork NJ, Hamer DH.** A genome-wide scan of male sexual orientation. *Hum Genet* 2005; 116:272-278.
21. **Swaab DF, Hofman MA.** An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res* 1990; 24:141-148.
22. **Lalumiere ML, Branchard R, Zucker KJ.** Sexual orientation and handedness in men and women: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2000; 126:575-592.
23. **Bocklandt S, Hamer DH.** Beyond hormones: a novel hypothesis for the biological basis of male sexual orientation. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:8-12.
24. **Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM.** Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nat Neurosci* 2004; 7:1034-1039.
25. **Macke JP, Hu N, Hu S, Bailey M, King VL, Brown T, Hamer D, Nathans J.** Sequence variation in the Androgen Recep-

- tor gene is not a common determinant of male sexual orientation. *Am J Hum Genet* 1993; 53:844-852.
26. **DuPree MG, Mustansky BS, Bocklandt S, Nievergelt C, Hamer DH.** A candidate gene study of *CYP19* (aromatase) and male sexual orientation. *Behav Genet* 2004; 34: 243-250.
 27. **Bocklandt S, Horvath S, Vilain E, Hamer D.** Extreme skewing of X chromosome inactivation in mothers of homosexual men. *Hum Genet* 2006; 118:691-694.
 28. **Tinbergen N.** The study of instinct. London: Oxford University Press. 1951.
 29. **Yamamoto, D.** The neural and genetic substrates of sexual behavior in drosophila. *Adv Genet* 2007; 59:39-66.
 30. **Gill KS.** A mutation causing abnormal courtship and mating behavior in males of *Drosiphila melanogaster*. *Am Zool* 1963; 3:507.
 31. **Yu JY, Dickson BJ.** Sexual behavior: Do a few dead neurons make the difference? *Curr Biol* 2006; 16:R23-R25.
 32. **LeVay S.** A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991; 253:1034-1037.
 33. **Byne W, Tobet S, Mattiace L, Laseo M, Kemether E, Edgar M, Morgello S, Buchsbaum M, Jones L.** The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and VIH status. *Horm Behav* 2001; 40:86-92.
 34. **Blanchard, R.** Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Horm Behav* 2001; 40:105-114.
 35. **Hamer D, Copeland P.** The science of desire: the search for the gay gene and the biology of behavior. New York: Simon and Schuster. 1994.