

## LA IDENTIDAD SEXUAL: PERSONAS TRANSEXUALES Y CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL «NO EXISTEN SEXOS, SÓLO ROLES»: UN EXPERIMENTO ANTROPOLÓGICO NECESITADO DE LA BIOTECNOLOGÍA

### Contenido

1. Más allá del par XX y XY de cromosomas en la identidad sexual y la transmisión de la vida  
*Sexo y herencia genética*  
*La asimetría genética del par XX-XY dirige las diferencias entre los órganos y las células sexuales*
2. La biotecnología a la búsqueda de una reproducción humana asexual  
*Producción de gametos*  
*Clones, partenontes y quimeras*  
*Un individuo de dos progenitores del mismo sexo: ¿Dos padres?*  
*¿Y dos madres sin un padre?*
3. El cerebro es un órgano sexuado: Identidad varón-mujer  
*En la etapa prenatal se determina la identidad sexual*  
*Diferencias temporales durante el desarrollo gonadal y cerebral*
4. Transexualidad  
*Genes y su regulación*  
*Estructuración de la zona cerebral hipotálmica antes y después de tratamiento hormonal*  
*Estructuración de áreas cerebrales no relacionadas con los procesos sexuales*
5. Autopercepción del cuerpo y transexualidad  
*Tratamientos psicológicos*
6. Trastornos del desarrollo ovotesticular: estados de intersexualidad  
*Extrofia Cloacal*  
*Síndrome de Insensibilidad Completa a Andrógenos*  
*Hiperplasia Adrenal Congénita*



Asistimos a un experimento antropológico, que se apoya en la Biotecnología, con la pretensión de conducir hacia un tipo de ser humano para el que no existen sexos, «sólo roles», y según el cual la identidad sexual, ser varón o ser mujer, es de libre elección ¿Significa que no es importante, o incluso no es necesaria, la conexión psicológica entre «yo y mi cuerpo»?

Vivimos una creciente preocupación por la salud, el bienestar físico y la apariencia física. ¿Significa que es posible entendernos a nosotros mismos, entender lo que pasa en nuestro interior, al margen del propio cuerpo?

Cuando algo, o alguien, nos afectan y despiertan un sentimiento, lo notamos precisamente en el cuerpo. Nuestro cuerpo nos comunica con los demás y a la inversa ocurre con el de los demás ¿Podremos darnos a entender y entender a los demás si creamos una situación de desencuentro entre «yo», mi intimidad, y mi cuerpo?

Los conocimientos actuales de la Biología humana, especialmente los datos de las neurociencias, acerca de la identidad sexual, nos permiten analizar con serenidad, sin prejuicios y sin enjuiciamientos de ningún signo, ni *transfobias*, qué puede suponer alejarse uno mismo del propio cuerpo.

El sexo corporal está determinado en la herencia biológica recibida de los padres. En primer lugar, por la diferente información genética del par de cromosomas XX de la mujer, o XY varón. En segundo lugar, porque los patrones, de la feminidad o de la masculinidad, se ponen en marcha ordenadamente por componentes específicos del cromosoma Y, o del par XX. La misma herencia genética –23 pares de cromosomas– está presente en todas las células del organismo.

Los genes de las células que constituyen las gónadas –ovarios o testículos–, que generan, a su vez, las células de la transmisión de la vida, bien femeninas –óvulos– o masculinas –espermios–, así como las células que forman los genitales, y las células del cerebro, se activan o se silencian al compás de las hormonas sexuales, cuya síntesis dirige la ausencia de un cromosoma Y en la mujer o la presencia en el varón.

Los órganos de la reproducción y el cerebro tienen sexo. Sólo un cuerpo de mujer forma y madura óvulos, y sólo un cuerpo de varón produce espermios. El estado del ADN de los óvulos es diferente del estado que tiene el material genético de los espermios. Ese estado del ADN específico de sexo se denomina *impronta parental*.

Es bien conocido que para que viva y se desarrolle un individuo se requiere que la dotación genética heredada, compuesta por 23 pares de cromosomas, tenga impronta materna en uno de los cromosomas de cada par y en el otro cromosoma impronta paterna. Existe, en los primates, una barrera biológica por ahora infranqueable, que echa por tierra la posibilidad de que nazca un hijo de un padre sin una madre, o de una madre sin un padre. Al menos hoy por hoy, y no parece que sea de otra forma, cada persona humana ha de ser hijo/a de uno y una. Por ahora, y posiblemente para siempre, la idea de una reproducción asexual, natural o artificial, o por manipulación de dos óvulos o dos espermios no es más que *ciencia ficción*. La Biotecnología no ha logrado saltar los límites de la Biología.

La producción artificial de óvulos o espermios desde células madre inmaduras de una mujer o un varón no ha dado resultados, al menos hasta ahora. La reproducción artificial exige donantes humanos en cuyo cuerpo se han formado los gametos, óvulos o espermios, o sus precursores.

Es posible que la biotecnología salte la necesidad de que se formen en el cuerpo de una mujer o de un hombre, respectivamente. Pero, no por eso dejaría de ser muy significativo humanamente el hecho de que la identidad propia de cada persona se la proporcionan necesariamente su padre y su madre «biológicos». Se puede técnicamente almacenar gametos y fecundarlos, pero la herencia genética tiene su historia, viene de un tronco familiar, con sus predisposiciones, su propensión a

determinadas enfermedades, además de su etnia y los rasgos de los rostros, etc. De ahí que cada persona tiene derecho a saber de quiénes procede, y con ello cual es su identidad biológica.

La identidad sexual forma parte de la identidad biológica de cada persona. El «yo» se somatiza en el cuerpo, que es sexuado. El sexo cerebral, psicológico, coincide con el corporal, y da lugar a un amplio margen de estilos de los varones y las mujeres. El cerebro tiene sexo.

Esto no supone ignorar que hay personas transexuales, que se sienten del sexo opuesto al de su cuerpo, ni ignorar que existen personas con un trastorno del desarrollo gonadal —«ovotesticular»—, que presentan ambigüedad en las estructuras gonadales y en los genitales.

Hoy sabemos que la causa de ambas condiciones es genética. La alteración de uno o más genes lleva consigo deficiencia de alguna de las enzimas ligadas al metabolismo de las hormonas sexuales y, con ello déficit, o exceso, en la acción que éstas ejercen sobre la regulación de otros genes.

Durante la fase prenatal los genes de los cromosomas sexuales establecen las estructuras de los testículos o de los ovarios fetales que fabrican las hormonas. También el cerebro recibe y metaboliza las hormonas, en momentos adecuados y diferentes de los de la consolidación de las gónadas. Mantiene un delicado equilibrio hormonal que traza las líneas maestras del patrón cerebral femenino o masculino.

A diferencia de cualquier otro órgano, el cerebro es *plástico* toda la vida. Se estruc-

tura y funciona a golpe de hormonas en algunas fases tempranas de la vida, y sobre todo de vivencias, experiencias, adicciones y decisiones. La acción de las hormonas es especialmente intensa en la infancia –primera pubertad– y en la pubertad con la que comienza la adolescencia.

Puede afirmarse que la acción directa de las hormonas sexuales sobre el cerebro es un factor crucial en el desarrollo de la identidad de género, masculina o femenina. No obstante no es suficiente. De hecho, hay diferencias en la sensibilidad a los andrógenos, hay diferentes niveles hormonales y de los receptores, que las captan para que ejerzan su acción específica en las células tanto de los órganos de la reproducción, como del cerebro.

Por ello, existen personas transexuales a las que su cuerpo no les dice lo mismo que su «yo». Y existen personas, antiguamente denominados «intersexos» o «hermafroditas», que su cuerpo les da un mensaje ambiguo, por sufrir un *trastorno del desarrollo ovotesticular*.

Los conocimientos actuales apuntan, en el caso de la transexualidad, a una disfunción en la percepción cerebral del propio cuerpo, que no es una simple cuestión de preferencia dependiente del entorno social o del aprendizaje. Y, por ello, la investigación biomédica pone en tela de juicio que la armonía psique/corporalidad se alcance con las intervenciones quirúrgicas y los tratamientos hormonales que cambian el sexo genital y los caracteres sexuales secundarios y a su vez afectan al cerebro.

Las personas con trastorno genético del desarrollo gonadal tienen estructuras

corporales con ambigüedad sexual, sin efectos cerebrales. Los niños que nacen genética y hormonalmente como varones se identifican desde la infancia como varones, a pesar de haber sido, muchas veces, criados y educados como mujeres, e incluso haberles sometido a una cirugía feminizante y des-masculinizante en el nacimiento.

A su vez, niñas sometidas a altos niveles de andrógenos –que proceden de las glándulas suprarrenales– en la etapa prenatal tienen genitales masculinizados y, sólo en casos extremos, presentan transexualidad. Hoy podemos saber qué ha causado la ambigüedad gonadal, y educarle como lo que es en realidad. Los tiempos de que ante la duda «sea niña», han pasado afortunadamente.

Es un principio general que el cuerpo humano no miente, y siempre avisa de lo que ocurre. Por el contrario, el cerebro puede errar en sus percepciones. Pero, aún entonces, todo lo que ocurre en la psique el cuerpo lo somatiza.

La información sobre los avances de la neuroendocrinología y de la neuroimagen, en este campo, debe darse a conocer, y debería tenerse en cuenta en la educación de las nuevas generaciones. Los slogans al uso «no existen sexos, sólo roles», impuestos desde la infancia, no reconocen lo que la ciencia pone de manifiesto: la naturaleza humana exige coherencia en los niveles genético y gonadal, porque el «yo» está somatizado en un cuerpo que es sexuado.

Desde hace algo más de una década, ese slogan se ha convertido en el icono de la modernidad y algunos defienden que

esta perspectiva ha de aceptarse y transmitirse desde la infancia. La idea que subyace es *librarse de las exigencias del propio cuerpo*, ser autónomo y auto-construirse a sí mismo. El sexo –se dice– no es nada más que una función fisiológica –que sólo ofrece ser varón o mujer como únicas posibilidades–, mientras el género se refiere a las preferencias y éstas son realidades sociales sujetas a cambios tantas veces como se quiera.

No obstante, así como la igualdad de derechos de la mujer con el varón es una cuestión social, cultural y jurídica, la superación de los sexos exige la intervención de la biotecnología. Se trata de llevar a cabo una revolución de la humanidad opuesta a los procesos de la Evolución biológica. De ahí que haya una fuerte brecha en el planteamiento de este experimento sobre la identidad de géne-

ro. La biología humana, que no es mera zoología, pone de manifiesto lo específico de un ser vivo cultural. Y sin embargo, la biología no es cultura y no se cambia fácilmente, ni sin pagar un alto precio. Es la persona, cada uno de los hombres y mujeres, el que es un ser vivo cultural.

El protocolo de este experimento requiere pasar el tribunal de la ciencia ¿Qué supone contraponer en una persona el sexo biológico y el psicológico y social? ¿Qué es innato en ello, y qué cultural? ¿Qué ofrece la biotecnología, de hecho, al cambio de sexo? ¿Qué garantías de éxito hay?

Y si resultara que el experimento no es válido: ¿Cómo paliaríamos las consecuencias en las posibles víctimas a las que no se les ha dado opción de elegir participar o no en el experimento?

# LA IDENTIDAD SEXUAL: PERSONAS TRANSEXUALES Y CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL «NO EXISTEN SEXOS, SÓLO ROLES»: UN EXPERIMENTO ANTROPOLÓGICO NECESITADO DE LA BIOTECNOLOGÍA

## SEXUAL IDENTITY: TRANSSEXUALS AND PATIENTS WITH DEVELOPMENTAL GONADAL DISORDERS. «THERE ARE NO SEXES, ONLY ROLES: AN ANTHROPOLOGICAL EXPERIMENT BADLY NEEDED OF BIOTECHNOLOGY

**Natalia López Moratalla**

*Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular. Presidenta de AEBI.*

*E-mail: natalialm@unav.es*

### Resumen

Se está llevando a cabo un experimento antropológico, con aplicación de biotecnología, iniciado sin garantía de éxito. Puede sintetizarse en la idea cultural *de superación de los dos sexos* biológicos. Sin embargo, es un hecho que el sexo corporal está determinado en la herencia recibida a nivel del par de cromosomas sexuales XX o XY. Los órganos gónadas y cerebro, al igual que las estructuras secundarias sexuales, «tienen» sexo. Los experimentos de la biotecnología con roedores para conseguir gametos *in vitro* desde células inmaduras de macho o de hembra, o cambiar el tipo de gameto que genera un organismo macho, o a la inversa, no ha dado resultados, que pudieran extrapolarse a humanos. Hoy por hoy, transmitir la propia vida de forma independiente de la identidad biológica corporal es mera ciencia ficción. El desarrollo armónico, que aporta y mantiene la identidad personal, permite que coincida el sexo cerebral y psicológico con el corporal. Las personas transexuales se sienten del sexo opuesto al de su cuerpo. La causa, que es genética, hace que en la etapa prenatal de la vida el cerebro esté expuesto a un exceso de esteroides. Investigaciones recientes sugieren una disfunción en la percepción cerebral del propio cuerpo, que no es una simple cuestión de preferencia dependiente del entorno social o del aprendizaje. Por ello, se debate que la armonía psique/corporalidad se alcance con las intervenciones

quirúrgicas y los tratamientos hormonales que cambian el sexo genital y los caracteres sexuales secundarios. Existen, además, personas con condición intersexual, de origen genético, con un trastorno del desarrollo gonadal –«ovotesticular»–, que presentan ambigüedad en las estructuras gonadales y en los genitales. Se trata de una malformación que no conlleva efectos cerebrales, ni transexualismo. Los investigadores recomiendan no tener prisa en asignarles desde el nacimiento un sexo, de forma arbitraria.

**Palabras clave:** reproducción asexual, sexo genético y gonadal, transexuales, trastornos del desarrollo ovotesticular.

## Abstract

An anthropological experiment with the application of biotechnology is being conducted, although without any guarantees of success. It might be summarized within the cultural idea of overcoming the existence of two sexes. However, it is a fact that body sex is determined by a heritage of sex chromosomes XX or XY. Gonads and brain, as well as secondary sexual structures, «have» sex. Biotechnology experiments with rodents to obtain gametes in vitro from immature cells of male or female, or change the type of gamete generating a male body or vice versa, have yielded no results that could be extrapolated to humans. Today, transfer of life independently of body's biological identity is mere science fiction. The harmonious development, which provides and maintains personal identity, can match brain sex and psychological, with the body. Transsexual people feel the opposite sex of their body. The cause is genetic, generated in the prenatal stage of life when the brain is exposed to excessive steroids. Recent research suggests a dysfunction in brain's own body perception, and not a simple matter of choice depending on social or learning environment. Thus, it is argued that harmony psyche / body is achieved with surgery and hormone treatments that change the genital sex and secondary sexual characteristics. There are also people with intersex condition, genetically based, with a disorder of gonadal development –«ovotesticular»– that have ambiguity in the gonadal structures and genitals. This is a malformation that involves no brain effects of transsexualism. The researchers recommend no hurry to assign a sex at birth, arbitrarily.

**Key words:** asexual reproduction, genetic and gonadal sex, transsexuals, ovotesticular developmental disorders.

### 1. Más allá del par XX y XY de cromosomas en la identidad sexual y la transmisión de la vida

Los mecanismos evolutivos hicieron posible, hace más de 500 millones de años

con la aparición de los mamíferos, un sistema preciso de reproducción, basado en que cada individuo, macho o hembra, es hijo de uno y una de la misma especie. Un sistema que se afina por la selección natural y alcanza una gran especificidad

en los primates presentes en la Tierra hace unos 20 millones de años. El sistema de reproducción sexual dio paso biológico a la constitución del núcleo familiar humano, base no solo del desarrollo personal de cada uno, sino además de la construcción de la técnica progresiva y la cultura.

Para cada persona el nivel biológico es siempre el primero y el básico, y ese nivel contiene las dos determinaciones de su identidad biológica: de quiénes –padre y madre– ha heredado sus genes y qué sexo le marca la dotación genética heredada. Ese primer nivel está fundido con el nivel específico y genuinamente humano, que hace de la vida biológica, necesaria e inseparablemente, vida biográfica en relación con los demás. Las relaciones, experiencias, vivencias, decisiones, conocimientos, aptitudes, recuerdos, preferencias, adicciones, etc., dejan huella biológica en el cerebro y modulan la personalidad y la psique de cada uno, que se hace así propia y personal.

Hoy, con el avance de las neurociencias, que nos muestran cómo funciona nuestro cerebro y cómo se modifica su estructura con el tiempo y con la vida de cada uno, podemos ir más allá del estéril debate «naturaleza versus cultura», conociendo qué nos viene dado de alguna forma –como determinación o como predisposición– y qué posee la enorme amplitud de lo elegible, lo adquirible, o lo opcional. El conocimiento de cómo afectan a cada persona las intervenciones tecnológicas, y el conocimiento de las neurociencias, han de estar presentes para un análisis racional de la viabilidad y de las consecuencias para el presente,

y para las futuras generaciones, de este experimento antropológico. Un experimento, que busca una nueva forma de ser humano en que se independiza y se contrapone su dimensión psicológica de su dimensión corporal nativa, no puede aceptarse –o rechazarse– sólo por opiniones. Por el contrario, exige razones fundadas y previsión de las consecuencias.

### 1.1. Sexo y herencia genética

Al transmitir la vida, ya sea engendrando o sea aportando sus células reproductoras para producir artificial y técnicamente una nueva vida con el recurso de las técnicas en el laboratorio, los padres transmiten la herencia genética.

Evidentemente, aportan entre ambos el soporte material, el ADN, que contiene el material de partida para que se constituya y desarrolle el hijo. El ADN es una doble hebra de un larguísimo polímero, formado por sólo cuatro sillares, que se empaqueta formando los cromosomas. Las dos copias de esos cromosomas, una procedente del padre y otra de la madre, constituyen el *patrimonio* o *dotación genética* propia. Es la *identidad biológica* heredada, que no cambia a lo largo de la vida, y estará presente en cada célula del cuerpo. Dice en primer término quién es, y quiénes son sus padres<sup>1</sup>.

Las copias que cada uno aporta como material propio son dos mitades no idénticas y que juntas constituyen una versión

---

1 Cfr. para este apartado López-Moratalla, N., Iraburu Elizalde, M.J. «Los quince primeros días de una vida humana». *EUNSA*, 2ª Edición, Pamplona, 2004.

completa del patrimonio. Del total de los 23 pares de cromosomas, un par determina su sexo: XX mujer, XY varón. La mitad materna sólo puede aportar un cromosoma X, bien el que procedía de su madre  $X_m$  o el de su padre  $X_p$ . La mitad paterna sólo puede llevar el  $X_m$  materno y el Y, que obviamente procede de su padre. El sexo del hijo depende, en definitiva, de que el espermatozoide que fecunde al óvulo porte un cromosoma X o un Y.

El cromosoma Y contiene la información genética necesaria para iniciar el patrón corporal del hijo varón –el patrón masculino– en el inicio mismo de la vida, mientras que la doble dosis genética de los dos cromosomas X, de la hija, dirige el patrón de la feminidad<sup>2</sup>. Ahora bien, la identidad biológica de cada uno, que incluye ser XX o XY, es decir varón o mujer, no está confiada por la naturaleza solamente a la presencia o ausencia de un tipo de cromosoma del par 23. De hecho, por ejemplo, existen mujeres con el síndrome de Turner por tener un sólo cromosoma X ( $X_0$ ), y varones con dos cromosomas XX y un Y ( $XXY$ ), con el síndrome de Klinefelter. Se conoce también que unas gemelas Turner eran idénticas genéticamente en todo excepto en procesos cerebrales dependientes de genes del cromosoma X ya que lógicamente una sólo fue dotada con el  $X_m$  materno y la otra con el  $X_p$  paterno que son diferentes entre sí<sup>3</sup>.

2 Arnold, A.P., Burgoyne, P.S. «Are XX and XY brain cells intrinsically different?» *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 15, 2004, 6-11.

3 Reiss, A.L., Freund, L., Plotnick, L., Baumgardner, T., Green, K., Sozer, A.C., Reader,

Así pues, el sexo depende en primer lugar del par de cromosomas sexuales –XX o XY– y precisamente porque no es igual la dosis de genes de dos cromosomas X, que la de un par XY, cada embrión femenino tiene una tarea adicional: inactivar uno de los dos cromosomas X en cada una de las células de su organismo a excepción de las que van a producir los óvulos en los ovarios. Lógicamente al dividir la dotación genética en dos mitades, ambos cromosomas deben estar activos a fin de asegurar que si el óvulo es fecundado, el cigoto resultante contenga siempre un X activo. Es más, el embrión femenino y el masculino en sus primeros días de vida se distinguen ya en la velocidad de crecimiento, en las proteínas que sintetizan y en su metabolismo<sup>4</sup>.

Pero no sólo el par sexual tiene que ver, sino que el determinismo del sexo es más intenso. Las células germinales –óvulos o espermios– de cada mujer y de cada varón tienen en el ADN de todos y cada uno de los 22 pares de cromosomas restantes unas marcas químicas específicas, y una configuración espacial diferente. El hijo distingue el cromosoma de cada par procedente del padre, del procedente de la madre. Y, especialmente, en las primeras fases del desarrollo, lo heredado del padre y lo heredado de la madre intervienen de distinta forma en la formación

M., Boehm, C., Denckla, M.B. «The effects of X monosomy on brain development: monozygotic twins discordant for Turner's syndrome». *Annals of Neurology* 34 (1), 1993, 95-107.

4 Gardner, D.K., Larman, M.G., Thouas, G.A. «Sex-related physiology of the preimplantation embryo» *Molecular Human Reproduction*, 16, 2010, 539-547.

de su cuerpo<sup>5</sup>. Este fenómeno es conocido como *impronta parental* es muy fuerte en los mamíferos y más aún en los primates y en los hombres. Es esa impronta parental lo que hace que necesariamente cada individuo sea hijo/a de uno y una.

Cada uno y cada una, durante su desarrollo, necesitan ir eliminando la impronta cromosómica heredada. En primer lugar, durante el proceso de fecundación de los gametos de sus padres, que le dio origen, se van eliminando marcas de los cromosomas paternos y de los maternos a diferente velocidad y de sitios diferentes del ADN. Esta pérdida de gran parte de las marcas propias del óvulo y del espermatozoide hace posible que el cigoto, primera fase de la nueva vida, estrene un patrimonio genético, cuyo estado es obviamente diferente de la suma de la dotación aportada por sus progenitores, y necesariamente XX o XY.

Esto es, el sexo corporal está determinado en la herencia recibida, en primer término, por la diferente información genética de un par de cromosomas XX o XY. A su vez, genera gametos diferentes según sexo que tienen marcas específicas en el ADN de cada uno de los componentes de los 22 pares restantes.

En los primeros días de vida, el embrión borra progresivamente la impronta

parental que ha heredado, y así se moldea el cuadro de instrucciones contenidas en los genes, y surgen instrucciones nuevas que permanecían ocultas, de manera que las células verán dirigido su desarrollo hasta integrarse en tejidos y órganos con funciones y morfología propias<sup>6</sup>.

Esta información, que va surgiendo paso a paso, difiere entre macho y hembra de cada especie, incluso en la construcción de órganos no relacionados con la transmisión de la vida<sup>7</sup>. Los mismos genes actúan de forma diferente según el sexo. Para un grupo amplio de genes existe una correlación entre sexo y cantidad de gen expresado. La disparidad en la expresión genética explica por qué varones y mujeres divergen en términos de riesgo, prevalencia y gravedad de algunas enfermedades<sup>8</sup>.

---

6 Takagi, N., Sasaki, M. «Preferential inactivation of the paternally derived X-chromosome in the extraembryonic membranes of the mouse». *Nature* 256, 1975, 640–642. Mak, W. et al., «Reactivation of the paternal X chromosome in early mouse embryos». *Science* 303, 2004, 666–669. Okamoto, I., Otto, A.P., Allis, C.D., Reinberg, D., Heard, E. «Epigenetic dynamics of imprinted X inactivation during early mouse development». *Science* 303, 2004, 644–649. Heard, E., Chaumeil, J., Masui, O., Okamoto, I. «Mammalian X-chromosome inactivation: An epigenetics paradigm». *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 69, 2004, 89–102. Hellman, A., Chess, A. «Gene Body-Specific Methylation on the Active X Chromosome». *Science* 315, 2005, 41–43.

7 Reik, W., Dean, W., Walter, J. «Epigenetic reprogramming in mammalian development». *Science* 293, 2001, 1089–1093. Santos, F., Hendrich, B., Reik, W., Dean, W. «Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo». *Developmental Biology* 241, 2002, 172–182.

8 Liu, J., Morgan, M., Hutchison, K., Calhoun, V.D. «A study of the influence of sex on genome wide methylation». *PLoS ONE* 5 (4), 2010, e10028.

---

5 Monk, M. «Genomic imprinting. Memories of mother and father». *Nature* 328, 1987, 203–204. Reik, W., Walter, J. «Genomic imprinting: parental influence on the genome». *Nature Review Genetics* 2, 2001, 21–32. Tycko, B., Morison, I.M. «Physiological functions of imprinted genes». *Journal of Cell Physiology* 192, 2002, 245–258. Weaver, J.R., Susiarjo, M., Bartolomei, M.S. «Imprinting and epigenetic changes in the early embryo». *Mammalian Genome* 20, 2009, 532–543.

Borrar la impronta parental es muy difícil para cualquier mamífero, e imposible si se trata de primates. Por eso, la clonación de mamíferos ha dado resultados deficientes en mamíferos sencillos como la oveja o el ratón, y ha resultado imposible en monos y lógicamente en humanos. Para conseguirlo, el material genético contenido en el núcleo de una célula de un individuo, más o menos joven, tendría que alcanzar en todos sus cromosomas la impronta parental propia de un cigoto, generado de nuevo en el preciso, armónico y complejo proceso de una fecundación, para poder dar lugar a un clon.

Existe, por tanto, en los mamíferos una barrera biológica infranqueable, que echa por tierra la posibilidad de que, de forma natural, nazca un hijo de un padre sin una madre, o de una madre sin un padre.

### 1.2. La asimetría genética del par XX-XY dirige las diferencias entre los órganos y las células sexuales

La presencia o ausencia del cromosoma Y determina el *sexo gonadal* del embrión y asegura con ello la generación estable de los gametos. En la región 1 del brazo corto del cromosoma Y se encuentra localizado el gen llamado *Sry* que tiene información para que se sintetice una proteína llamada factor determinante del testículo<sup>9</sup>.

Este factor hace que en la séptima semana de gestación se inicie el proceso

9 Sekido, R., Lovell-Badge, R. «Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer». *Nature* 453, 2008, 930-934.

de masculinización del embrión humano, activando en cascada los genes *-Sox9*, y *Fgf9* y silenciando *Wnt4-* que causan la formación de los testículos fetales y, con ello, se sintetizan las hormonas masculinas, principalmente la testosterona, y se forman los gametos masculinos. Al mismo tiempo se impide que se desvíe el proceso hacia la formación de los ovarios fetales. El receptor de las hormonas masculinas está codificado por un gen *Tfm* situado en el cromosoma X. Por tanto, para la diferenciación masculina normal hacen falta tanto el cromosoma Y como el X.

La ausencia del cromosoma Y es necesaria, pero no suficiente, para el proceso de feminización del embrión. El par XX permite la expresión de un inhibidor del proceso en la línea masculina *-Foxl2-*, y de otros genes activadores de la vía de desarrollo femenino e inhibidores de la formación de testículos<sup>10</sup>. A la inversa del par XY, la cascada de expresión regulada de los genes se inicia con la activación de *Wnt4* y se silencian *Fgf9* y *Sox9*. El ovario dirigirá la fabricación de las hormonas correspondientes.

De todas las células del organismo, sólo los espermios y los óvulos se marcan durante su formación en los testículos o

10 Schlessinger, D., Garcia-Ortiz, J.E., Forabosco, A., Uda, M., Crisponi, L., Pelosi, E. «Determination and stability of gonadal sex». *Journal of Andrology* 31, 2010, 16-25. Uhlenhaut, N.H., Jakob, S., Anlag, K., Eisenberger, T., Sekido, R., Kress, J., Treier, A.C., Klugmann, C., Klasen, C., Holter, N.I., Riethmacher, D., Schutz, G., Cooney, A.J., Lovell-Badge, R., Treier, M. «Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2». *Ablation Cell* 139, 2009, 1130-1142.

los ovarios fetales respectivamente con un etiquetado totalmente masculino o totalmente femenino en la totalidad de los pares de cromosomas. Por ser las células de la transmisión de la vida, no existen en función de que viva el individuo que los produce, sino para transmitir «su» vida. En ambos casos necesitan un nicho adecuado: un cuerpo masculino o femenino respectivamente que ya haya desarrollado testículos u ovarios. Antes de ello, las células de partida –llamadas *células germinales primordiales*–, han de haber borrado las marcas –impronta parental– de los cromosomas de los otros 22 pares a fin de adquirir exclusivamente la propia del sexo, definido en primer término por la ausencia o presencia del cromosoma Y<sup>11</sup>.

Este específico patrón de marcas es riguroso en los gametos. A partir de la pubertad, los espermios maduran de forma lineal y los óvulos de forma cíclica dirigida por los cambios del ciclo hormonal. Por otra parte, las marcas cambian con la edad en las diferentes células del organismo: es el envejecimiento natural. De este proceso se libran los espermios, pero no los óvulos. De ahí que exista un reloj de fertilidad de la mujer pero no del hombre. Por ello, el estado de los gametos no es independiente del cuerpo en que se generan y maduran. En la procreación natural es el cuerpo personal de un va-

rón y una mujer quienes engendran y en la reproducción artificial los gametos se generan en un cuerpo que tiene su historia. Padre y madre biológicos aportan, de una u otra forma, la identidad genética y sexual de los hijos. También, en cierta medida, las marcas de su edad, sus hábitos alimenticios, sus formas de vida, su posible exposición a tóxicos ambientales, etc. Y, cómo no, parte de la historia de su propio tronco familiar, como predisposiciones a enfermedades o a capacidades musicales, etc.

De ahí que, ni en la procreación natural ni en la artificial, ser padre o ser madre pueda, de hecho, reducirse a aportar o recibir gametos para otros, o de otros. Los gametos no son células sin más, como las de la sangre por ejemplo, sino que son las implicadas en la transmisión de la vida de esa persona concreta en cuyo cuerpo se han formado, no de la vida humana en general.

Del hecho de que la herencia genética tiene su historia, cada persona tiene derecho a saber de quién procede: Quiénes son su padre y su madre «biológicos», que le han proporcionado su propia identidad.

## 2. La biotecnología a la búsqueda de una reproducción humana asexual

La Biología pone un límite a la transmisión de la vida humana, ya que necesariamente, como para todo mamífero, cada concepción ha de ser realizada por parte de uno y una, tanto si se engendra, como si se genera artificialmente desde los gametos de uno y de una.

11 Ottolenghi, C., Uda, M., Crisponi, L., Omari, S., Cao, A., Forabosco, A., Schlessinger, D. «Determination and stability of sex». *BioEssays* 29, 2007, 15-25; Kim, Y., Capel, B. «Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: A new perspective on an old problem». *Developmental Dynamics* 235, 2006, 2292-2300.

¿Qué trata actualmente de lograr la biotecnología para saltar las barreras naturales de la procreación o al menos extender y ampliar sus fronteras? ¿Qué se busca con manipulación biomédica o biotecnológica de los gametos?

### 2.1. Producción de gametos

a) La producción de espermios y óvulos a partir de células inmaduras, células madre, ha sido un tema recurrente<sup>12</sup> en la búsqueda de soluciones al problema de esterilidad o infecundidad y conseguir una fecundación, lógicamente, sexuada.

En ratón se ha tratado de conseguirlos tanto *in vivo* como *in vitro*<sup>13</sup>. *In vitro*,

12 Toyooka, Y., Tsunekawa, N., Akasu, R., Noce, T. «Embryonic stem cells can form germ cells *in vitro*». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 2003, 11457–11462. Geijsen, N., Horoschak, M., Kim, K., Gribnau, J., Eggan, K., Daley, G.Q. «Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells». *Nature* 427, 2004, 148–154. Hayek, A., Montgomery, A.M. «A novel approach for the derivation of putative primordial germ cells and sertoli cells from human embryonic stem cells». *Stem Cells* 27(1), 2008, 68–77. Bucay, N., Yebra, M., Cirulli, V., Afrikanova, I., Kaid, T., Qing, T., Shi, Y., Qin, H., Ye, X., Wei, W., Liu, H., Ding, M., Deng, H. «Induction of oocyte-like cells from mouse embryonic stem cells by co-culture with ovarian granulosa cells». *Differentiation* 75, 2007, 902–911.

13 Hubner, K., Fuhrmann, G., Christenson, L.K., Kehler, J., Reinbold, R., De la Fuente, R., Wood, J., Strauss III, J.F., Boiani, M., Scholer, H.R. «Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells». *Science* 300, 2003, 1251–1256. Zou, K., Yuan, Z., Yang, Z., Luo, H., Sun, K., Zhou, L., Xiang, J., Shi, L., Yu, Q., Zhang, Y., Hou, R. Wu, J. «Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries». *Nature Cell Biology* 11, 2009, 613–636. Nayernia, K., Nolte, J., Michelmann, H.W., Ho Lee, J., Rathsack, K., Drusenheimer, N., Dev, A., Wulf, G., Ehrmann, I.E., Elliott, D.J., Okpanyi, V.,

usando células inmaduras procedentes de embriones, se ha llegado a conseguir una célula previa al espermio capaz de fecundar un óvulo natural. Sin embargo, no se ha logrado producir óvulos. Posiblemente, en el caso humano, esos precursores de espermios no sean fecundantes.

Diversos experimentos han puesto de manifiesto que una maduración completa de las células precursoras de los óvulos sólo se consigue si dichas células residen un tiempo en el ovario, su lugar natural de formación y maduración; el experimento consistió en introducir células madre en el ovario de una hembra de ratón infértil y las células inyectadas revirtieron la infertilidad que le habían producido previamente, y tuvo descendencia. Parece, por tanto, necesario para la generación de óvulos y espermios que al menos una etapa de su producción ocurra en el cuerpo de una mujer o de un hombre respectivamente<sup>14</sup>.

### 2.2. Clones, partenontes y quimeras

Los intentos de producir individuos desde un sólo tipo de célula, masculina o femenina, sin fecundación, no han dado resultado en primates. Como se ha comentado, con la tecnología de la clonación no es posible conseguir un clon de primate por las barreras naturales que ofrecen sus células a una *reprogramación*

Zechner, U., Haaf, T., Meinhardt, A., Ángel, W. «In Vitro-differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice». *Developmental Cell* 11, 2006, 125–132.

14 Daley, G.Q. «Gametes from embryonic stem cells: a cup half empty or half full?» *Science* 316, 2007, 409–410.

hacia atrás, hasta llegar al estado de cigoto que se desarrolle a individuo, *clon* del primero<sup>15</sup>.

Tampoco se ha logrado y no parece posible, que mediante la activación de un óvulo sin fecundarlo, éste se convierta en una mujer, una *partenonte*<sup>16</sup>.

En ratón se han conseguido *quimeras*; esto es, individuos desarrollados desde un embrión constituido por la mezcla de células de dos embriones diferentes. La técnica consiste en introducir en un embrión normal, de muy poco tiempo y antes de que esté en condiciones de anidar, células de tipo embrionario conseguidas de un adulto y programadas hacia atrás, hasta el estado embrionario. El desarrollo de ese embrión «mixto» da un ratón quimera que puede tener gametos con la dotación genética del embrión orinal y gametos con la dotación del otro ratón adulto del que se tomó una célula y se rejuveneció. El cruce por fecundación de ratones quimera, hembra y macho, dio una cepa de ratones cuyos gametos tenían sólo la dotación genética del donante de células. En definitiva, se consigue una copia de un individuo a base de cruces sexuales durante varias generaciones<sup>17</sup>. En

otro tipo de experimento, persiguiendo lo mismo, se ha generado un embrión de ratón tetraploide (doble conjunto de materiales genéticos), para dejarlo después en diploide<sup>18</sup>. Y, en definitiva, en los dos casos, un procedimiento demasiado poco apto para extrapolarlo a los hombres.

Al menos hoy por hoy, y no parece que llegue a ser de otra forma, cada persona humana ha de ser hijo/a de uno y una. No son posibles ni clones, ni partenontes, ni quimeras humanas.

### 2.3. Un individuo de dos progenitores del mismo sexo: ¿Dos padres?

En diciembre de 2010 saltaba a los medios la publicación de un artículo *online* en la revista *Biology of Reproduction* que decía haber obtenido ratones machos y hembras desde dos fetos machos. Se hacía notar en el artículo que con ello abrían una puerta a la provocativa posibilidad de que una pareja del mismo sexo pudiera tener un hijo con la contribución de los materiales genéticos de ambos<sup>19</sup>.

Teóricamente para que hubiera posibilidad de un ser humano generado de 2 padres o de 2 madres sería necesario

15 López-Moratalla, N. «Clonación Terapéutica». *Persona y Bioética* 2, 2004, 16-23. López-Moratalla, N. «¿Qué hay de nuevo sobre las células troncales? La utopía de la clonación terapéutica». *Cuadernos de Bioética* 64, 2007, 367-385. López-Moratalla, N. «El lobby de las células embrionarias, telón de fondo del fraude de la clonación». *Cuadernos de Bioética* 58, 2005, 419-439.

16 López-Moratalla, N. «La partenogénesis: Sin el glamour de la clonación». *Cuadernos de Bioética* 55, 2004, 405-415.

17 Boland, M.J., Hazen, J.L., Nazor, K.L., Rodriguez, A.R., Gifford, W., Martin, G., Kupriya-

nov, S., Baldwin, K.K. «Adult mice generated from induced pluripotent stem cells». *Nature* 461, 2009, 91-96.

18 Zhao, S.Y., Li, W., Lv, Z., Liu, L., Tong, M., Hai, T., Hao, J., Guo, C.L., Ma, Q.W., Wang, L., Zeng, F., Zhou, Q. «iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation». *Nature* 461, 2009, 86-90.

19 Deng, J.M., Satoh, K., Wang, H., Chang, H., Zhang, Z., Stewart, M.D., Cooney, A.J., Berhinger, R.R. «Generation of viable male and female mice from two fathers». *Biology of Reproduction* 84, 2011, 613-618.

poder formar óvulos XX desde células XY y a la inversa espermios XY desde células XX; se necesitaría además el paso por las gónadas de otro hombre en un caso o de otra mujer en el otro caso para la maduración final de cada uno de los gametos. Previamente, la adquisición, en los 22 pares de cromosomas no sexuales, de la impronta propia del óvulo o del espermio. Y, además de todo ello, si todo esto fuera posible los padres o las madres serían fetos y no adultos.

¿Cómo se ha realizado este experimento con fetos de ratones? En primer lugar, se han manipulado células inmaduras de la piel, fibroblastos, de un feto de ratón macho (XY) a fin de convertirlos en células reprogramadas hacia atrás, este fue el *progenitor 1*. Durante el cultivo algunas de estas células XY perdieron espontáneamente y al azar el cromosoma Y quedando como células X0, esto es carentes de un X. Posteriormente estas células X0 las inyectaron en un embrión hembra de ratón en fase previa a la implantación, blastocisto, y esta quimera fue transferida al útero de una ratona. Nació después una hembra quimera X0/XX en la que uno de los X procedía del feto macho que originalmente aportó los fibroblastos. La hembra quimera cuyos oocitos se derivaron de las células X0, inicialmente provenientes de un macho, se cruzó con machos normales que hacían por tanto la función del *progenitor 2*. De forma que apareció algún descendiente que tenían material genético de dos machos: de uno manipulado para ser X0, hembra realmente derivada después de varias

generaciones de un feto macho XY, y el otro un macho natural.

Un «nuevo» modo de reproducción que acaba en definitiva en el cruce de un macho y una hembra. Sólo resta añadir a la idea de extrapolar ese sistema a humanos, que las manipulaciones vistas en ratón exigen, además de todo lo dicho, pasar por una hembra X0 y las mujeres X0, con el Síndrome de Turner, son estériles.

#### 2.4. ¿Y dos madres sin un padre?

Es posible que generar espermios desde una célula femenina sea tan imposible como a la inversa. El gen que codifica el factor que pone en marcha el programa de la masculinidad ha de proceder necesariamente de un varón, aportando, aunque fuera por ingeniería genética, la posibilidad de revertir el sexo de una célula. Lo que pueden dos mujeres, con el recurso obvio de un varón que se convierte en el padre, es compartir aunque de forma asimétrica la maternidad: el material genético presente en las mitocondria de una podría formar parte del óvulo de otra, en caso de que la mezcla no generase rechazo inmunológico; y por supuesto sólo una puede ser la gestante.

Al menos por ahora, y posiblemente para siempre, la idea de una reproducción asexual, natural o artificial, no es más que ciencia ficción<sup>20</sup>.

---

20 Shoubridge, E.A. «Asexual healing». *Nature* 461, 2009, 354-356.

### 3. El cerebro es un órgano sexuado: Identidad varón-mujer

Las gónadas y el cerebro son los órganos sexuados del cuerpo humano. Ambos se determinan en dirección femenina o masculina según el sexo genético XX o XY, en primer lugar pero no exclusivamente. Por una parte intervienen un gran número de genes –que codifican las hormonas sexuales, sus receptores y las enzimas del metabolismo de las hormonas, etc.– localizados en diferentes cromosomas y, tanto sus variantes como la regulación de sus síntesis, desempeñan un importante papel en la construcción de estos órganos, y determinan el patrón sexual.

Las hormonas sexuales son muy importantes para la identidad sexual, y además en la diferenciación cerebral sexuada desempeñan un papel esencial un buen número de genes<sup>21</sup>; incluso en roedores se ha encontrado que hay una expresión diferencial de 50 genes en el cerebro de fetos machos y hembras, antes de que comiencen las hormonas a actuar<sup>22</sup>. Y el gen SRY, del cromosoma Y, que pone en marcha el patrón de masculinidad de las gónadas fetales, se expresa también en el cerebro humano de adulto<sup>23</sup>.

21 Bocklandt, S., Vilain, E. «Sex differences in brain and behavior: hormones versus genes». *Advances in Genetics* 59, 2007, 245–266.

22 Dewing, P., Shi, T., Horvath, S., Vilain, E. «Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation». *Molecular Brain Research* 118, 2003, 82–90.

23 Mayer, A., Lahr, G., Swaab, D.F., Pilgrim, C., Reisert, I. «The Y-chromosomal genes SRY and ZFY are transcribed in adult human brain». *Neurogenetics* 1, 1998, 281–288.

Desde el nacimiento el comportamiento expresa las diferencias prenatales organizadas durante el desarrollo en el seno materno. Está descrito, por ejemplo, que en los primeros días de vida las niñas prefieren mirar las caras mientras los niños miran los mecanismos móviles<sup>24</sup>, eligen diferentes tipos de juguetes entre los 3 y los 8 meses independientemente de posibles presiones sociales<sup>25</sup>, que no pueden darse a esas tempranas edades.

#### 3.1. En la etapa prenatal se determina la identidad sexual

Los diferentes niveles de las hormonas gonadales actúan en el período prenatal y en el postnatal. La acción directa de la testosterona en las células nerviosas en desarrollo del cerebro fetal se desarrolla en la dirección masculina y en ausencia de esta hormona, en la dirección femenina<sup>26</sup>.

Así, durante el desarrollo fetal se establece un esbozo inmaduro en el que está incoado el diseño del adulto. Las diferencias en el peso cerebral se presentan ya a los 2 años<sup>27</sup>. El diferente trazado de los circuitos neuronales es innato y cau-

24 Connelan, J., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Batki, A., Ahluwalia, J. «Sex differences in human neonatal social perception». *Infant Behavior and Development* 23, 2001, 113–118.

25 Alexander, G.M., Wilcox, T., Woods, R. «Sex differences in infants visual interest in toys». *Archives of Sex Behavior* 38, 2009, 427–433.

26 Savic, I., Garcia-Falgueras, A., Swaab, D.F. «Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation». *Progress in Brain Research* 186, 2010, 41–65.

27 Swaab, D.F., Hofman, M.A. «Sexual differentiation of the human brain. A historical perspective». *Progress in Brain Research* 61, 1984, 361–374.

sado por la dotación genética que recibe cada uno en su concepción. Por ejemplo, entre otras características, comienza a establecerse en la etapa fetal una mayor asimetría funcional de los dos hemisferios del cerebro femenino, que del masculino.

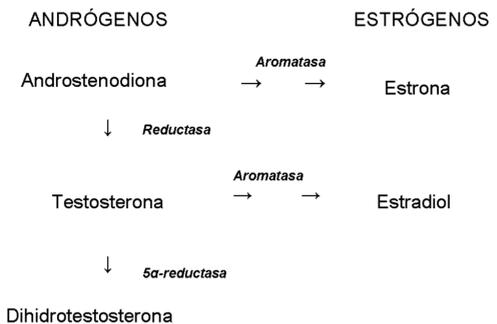
Posteriormente los niveles hormonales potencian la funcionalidad de las áreas de mayor concentración de los receptores con los que las hormonas interactúan específicamente<sup>28</sup> y surge la función clave de los circuitos neuronales específicos de sexo, que involucra a la región cerebral conocida como hipotálamo.

Algunos núcleos del hipotálamo presentan diferente tamaño según el sexo. El hipotálamo forma parte del sistema límbico y coordina la expresión corporal de los estados emocionales; es un centro coordinador de respuestas tanto somáticas como autónomas o vegetativas. Por ello, es el principal centro regulador de la conducta sexual. En los seres humanos, las conexiones recíprocas del hipotálamo y el sistema límbico, con la corteza cerebral provocan que los estados emocionales se hagan conscientes generando los sentimientos, y permite que el comportamiento instintivo sea transformado en conducta.

Además, existen diferencias entre los sexos en la distribución del receptor cerebral de esteroides durante el desarrollo<sup>29</sup>,

genéticamente determinado, que se extiende a otras etapas de la vida.

La producción de testosterona por los testículos del feto niño es alta y su conversión periférica en dihidrotestosterona es esencial para la formación de los genitales masculinos. Al cerebro llega en dos oleadas. Una primera se produce durante la mitad de la gestación con un pico en el suero fetal entre las semanas 12 y 18, y en las semanas 34-41. Los niveles de testosterona de los niños son entonces diez veces superiores a los de las niñas. La segunda oleada se produce en los primeros tres meses después del nacimiento. Los estrógenos no sólo llegan al cerebro por la circulación sino que se producen por la acción de la enzima aromatasa sobre la testosterona. Los niveles producidos en el feto masculino ejercen una acción desfeminizante.



Los estrógenos apuntalan las células cerebrales para garantizar la diferenciación femenina sobre los mecanismos neurales que controlan el cerebro sexual. El cerebro fetal está protegido contra el efecto de los estrógenos circulantes de la madre por la proteína α-fetoproteína, que es producida por el feto y enlaza con

28 Nugent, B.M., Schwarz, J.M., McCarthy, M.M. «Hormonally mediated epigenetic changes to steroid receptors in the developing brain: Implications for sexual differentiation». *Hormones and Behavior* 59, 2011, 338-344.

29 Chung, W.C., De Vries, G.J., Swaab, D.F. «Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood». *Journal of Neuroscience* 22, 2002, 1027-1033.

fuerza los estrógenos<sup>30</sup>. Al final del embarazo, cuando disminuyen los niveles de  $\alpha$ -fetoproteína, el feto está más expuesto a los estrógenos de la placenta, con lo que pierde la inhibición del eje que desde la hipófisis manda señales a las gónadas. Por ello, en cuanto nace se produce un pico de testosterona en los varones y un pico de estrógenos en las niñas.

Estudios con animales han puesto de manifiesto que los estrógenos tienen en el cerebro una doble acción: feminizante y desfeminizante<sup>31</sup>. Proponen que la acción desfeminizante del estradiol se produce en los varones antes del nacimiento y se evita en las mujeres fetales debido a las acciones de protección de  $\alpha$ -fetoproteína, mientras que la acción feminizante de estradiol normalmente ocurre entre el nacimiento y la pubertad cuando los ovarios producen estrógenos a altos niveles y la  $\alpha$ -fetoproteína ya no desempeña un papel importante.

Así pues, durante el período intrauterino la interacción entre las hormonas y los genes en el desarrollo de las células del cerebro es determinante de la programación del sexo cerebral, armonizado con el sexo genético, gonadal y genital. Armonía que permite la identidad sexual de cada persona: la convicción de pertenecer al género masculino o femenino.

---

30 Bakker, J., De Mees, C., Douhard, Q., et al. «Alphafetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens». *Nature Neuroscience* 9, 2006, 220–226.

31 Bakker, J., Baum, M.J. „Role for estradiol in female-typical brain and behavioral sexual differentiation». *Frontiers in Neuroendocrinology* 29, 2008, 1–16.

El primer componente de sentirse varón o mujer se establece en los niños a los dos años y medio. A esta edad, la identidad está separada de la sexualidad, que aparece más tarde. Se pensaba que la identidad sexual se derivaba psicológicamente a través de pistas sociales recibidas por el niño según la apariencia de sus órganos genitales externos. Sin embargo, actualmente está claro que existe una determinación genética y hormonal en la constitución corporal y en la estructuración cerebral, diferente en cada sexo.

### 3.2. Diferencias temporales durante el desarrollo gonadal y cerebral

Ahora bien, el hecho de que la diferenciación de los órganos sexuales se lleve a cabo durante el primer par de meses de gestación, mientras que la diferenciación sexual del cerebro, dependiente de las hormonas, ocurra en la segunda mitad hace que, de hecho, los órganos sexuales y el cerebro sigan rutas diferentes y expresen los genes correspondientes en diferentes momentos. Esto es, una persona puede tener estructuras gonadales y genitales de su sexo genético y estructuras cerebrales femeninas en un cerebro masculino y viceversa. Es el fenómeno humano de la Transexualidad.

Y por el contrario, puede haber alteraciones genéticas que den lugar a malformaciones gonadales –intersexo o incluso de ambos sexos, hermafroditismo– mientras que su cerebro ha seguido el patrón estructural propio de su sexo genético. Se conoce como *trastorno del desarrollo ovotesticular*.

#### 4. Transexualidad

La transexualidad, o trastorno de la identidad de género, se define como un sentimiento de inadecuación con el sexo biológico y una identificación constante y persistente con el sexo opuesto. Las personas transexuales tienen, con frecuencia desde su infancia, la sensación de haber nacido con el sexo equivocado. Para la mayoría, el inicio de los síntomas aparece en la primera infancia y con frecuencia en este periodo suelen presentar preferencia por vestirse con ropas del otro sexo.

En general, desean ser aceptados como lo que se sienten, y algunos solicitan tratamiento hormonal y cirugía de reasignación de sexo. Les produce un gran sufrimiento, tanto por el profundo malestar con el propio cuerpo y la necesidad de realizar el cambio de reasignación sexual, como por el frecuente rechazo familiar y social<sup>32</sup>.

En otras personas el trastorno aparece más tarde, en la etapa adulta, y de manera más gradual; incluso a veces se producen remisiones espontáneas. El tiempo de la aparición ayuda al diagnóstico de las causas y, por tanto, al tratamiento. El problema de identidad sexual parece depender de una disfunción, posiblemente

temporal, de la acción de las hormonas durante el desarrollo embrionario entre las gónadas y el cerebro.

El procesamiento de la identidad sexual difiere en el cerebro de la orientación sexual, aunque algunos de los mecanismos que predisponen a la identidad y a la orientación sexual puedan estar relacionados. La orientación sexual de las personas transexuales corresponde mayoritariamente a su sexo cromosómico, al igual que ocurre en la población de forma general.

##### 4.1. Genes y su regulación

La transexualidad tiene su origen en la herencia genética. La implicación de factores genéticos en la transexualidad *hombre-a-mujer* se ha confirmado por los estudios de gemelos, de hermanos transexuales, y con los estudios familiares con más de un miembro<sup>33</sup>. Los genes que codifican para el receptor de andrógenos, la enzima aromatasa del metabolismo de los andrógenos, y el receptor de estrógenos, son candidatos razonables entre los genes que pudieran influir en la tran-

---

32 Esto no tiene que ver con el trastorno del travestismo, consistente en llevar ropas del sexo opuesto durante una parte de la propia existencia a fin de disfrutar de la experiencia transitoria de pertenecer al sexo opuesto, pero sin ningún deseo de llevar a cabo un cambio de sexo permanente, y menos aún de ser sometido a una intervención quirúrgica. Cfr. Person, E., Ovesey, L. «Transvestism: new perspectives». *Journal of American Academy of Psychoanalysis* 6, 1978, 301-323.

---

33 Van Beijsterveldt, C.E., Hudziak, J.J., Boomsma, D.I. «Genetic and environmental influences on cross-gender behavior and relation to behavior problems: A study of dutch twins at ages 7 and 10 years». *Archives of Sexual Behavior* 35, 2006, 647-658. Coolidge, F.L., Thede, L.L., Young, S.E. «The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample». *Behavior Genetics* 32, 2002, 251-257. Gómez-Gil, E., Esteva, I., Almaraz, M.C., Pasaro, E., Segovia, S., Guillamon, A. «Familiality of gender identity disorder in non-twin siblings». *Archives of Sexual Behavior* 39, 2010, 546-552.

sexualidad<sup>34</sup>, por modificar los niveles de las hormonas que llegan al cerebro, o que se fabrican en él.

a) El gen del receptor de andrógenos se localiza en el cromosoma X, y presenta en la especie humana, dos variantes genéticas que le otorgan una alta o una baja actividad, y con ello aportan una excesiva sensibilidad, o por el contrario, insensibilidad a la acción de esta hormona. Es uno de los genes que escapan a la inactivación del cromosoma X y, por lo tanto, en varones aparece sólo una copia del gen, mientras que en mujeres aparecen dos copias, que pueden ser las dos iguales o distintas, aportando así grados intermedios de actividad. Tal polimorfismo se ha asociado a la transexualidad *hombre-a-mujer* y también, en el caso de mujeres, con trastornos debidos a un elevado efecto de los andrógenos<sup>35</sup>.

b) El gen *CYP19A1* codifica la enzima aromatasa que participa en la biosíntesis de estrógenos a partir de andrógenos; se conoce su efecto en relación con la transexualidad *hombre-a-mujer* debido, a que durante el desarrollo, el cerebro ha estado expuesto a menor cantidad de los estrógenos masculinizantes, que proceden de los andrógenos.

c) También parece estar implicado en la transexualidad *mujer-a-hombre*, pero no en la de *hombre-a-mujer*<sup>36</sup>, el gen *CYP17*, localizado en el cromosoma 10, y que codifica una enzima que cataliza dos reacciones en el metabolismo de las hormonas androgénicas en las gónadas. Presenta una variante asociada a un exceso de andrógenos circulantes.

#### 4.2. Estructuración de la zona cerebral hipotalámica antes y después de tratamiento hormonal

La transexualidad se debe, en primer término de acuerdo con los datos descritos, a una alteración de la influencia temprana de los esteroides en el desarrollo cerebral<sup>37</sup>. Coherentemente con esa

34 Henningsson, S., Westberg, L., Nilsson, S., Lundstrom, B., Ekselius, L., Bodlund, O., Lindstrom, E., Hellstrand, M., Rosmond, R., Eriksson, E., Landen, M. «Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism». *Psychoneuroendocrinology*. 30, 2005, 657-664. Ujike, H., Otani, K., Nakatsuka, M., Ishii, K., Sasaki, A., Oishi, T., Sato, T., Okahisa, Y., Matsumoto, Y., Namba, Y., Kimata, Y., Kuroda, S. «Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes» *Progress Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry* 33, 2009, 1241-1244.

35 Hare, L., Bernard, P., Sanchez, F.J., Baird, P.N., Vilain, E., Kennedy, T., Harley, V.R. «Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism». *Biological Psychiatry* 65, 2009, 93-96. Westberg, L., Baghaei, F., Rosmond, R., Hellstrand, M., Landen, M., Jansson, M., Holm, G., Bjorntorp, P., Eriksson, E. «Polymorphisms of the androgen receptor gene and the estrogen receptor beta gene are associated with androgen levels in women». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 2001, 2562-2568.

36 Bentz, E.K., Schneeberger, C., Hefler, L.A., van Trotsenburg, M., Kaufmann, U., Huber, J.C., Tempfer, C.B. «A common polymorphism of the SRD5A2 gene and transsexualism». *Reproductive Sciences* 14, 2007, 705-709. Bentz, E.K., Hefler, L.A., Kaufmann, U., Huber, J.C., Kolbus, A., Tempfer, C.B. «A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism» *Fertility and Sterility* 90, 2008, 56-59.

37 Bosinski, H.A., Schroder, I., Peter, M., Arndt, R., Wille, R., Sippell, W.G. «Anthropometrical measurements and androgen levels in males, females, and hormonally untreated female-to-male

idea, los resultados obtenidos en estudios neurobiológicos acerca del hipotálamo de personas transexuales, muestran que algunos parámetros tienen semejanza con los del sexo al que sienten que pertenecen, y opuesto al corporal, al de sus órganos sexuales<sup>38</sup>.

De ahí la hipótesis de que la transexualidad haya estado asociada a la diferenciación sexual, de forma que ciertas redes hipotalámicas relacionadas con el sexo estarían alteradas y lo estarían a causa de la exposición temprana a esteroides.

---

transsexuals». *Archives of Sexual Behavior* 26, 1997, 143-157. Dörner, G., Poppe, I., Stahl, F., Kolzsch, J., Uebelhack, R. «Gene- and environment dependent neuroendocrine etiology of homosexuality and transsexualism». *Experimental and Clinical Endocrinology* 98, 1991, 141-150. Van Goozen, S.H., Slabbekoorn, D., Gooren, L.J., Sanders, G., Cohen-Kettenis, P.T. «Organizing and activating effects of sex hormones in homosexual transsexuals». *Behavioral Neuroscience* 116, 2002, 982-988.

38 Kruijver, F.P., Balesar, R., Espila, A.M., Unmehopa, U.A., Swaab, D.F. «Estrogen receptor-alpha distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status». *Journal of Comparative Neurology* 454, 2002, 115-139. Kruijver, F.P., Fernández-Guasti, A., Fodor, M., Kraan, E.M., Swaab, D.F. «Sex differences in androgen receptors of the human mamillary bodies are related to endocrine status rather than to sexual orientation or transsexuality». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 2001, 818-827. Kruijver, F.P., Swaab, D.F. «Sex hormone receptors are present in the human suprachiasmatic nucleus». *Neuroendocrinology* 75, 2002, 296-305. Kruijver, F.P., Zhou, J.N., Pool, C.W., Hofman, M.A., Gooren, L.J., Swaab, D.F. «Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, 2000, 2034-2041. Gooren, L.J.G. «The endocrinology of transsexualism: a review and commentary». *Psychoneuroendocrinology* 15, 1990, 3-14. Zhu, J.N., Hofman, M.A., Gooren, L.J.G., Swaab, D.F. «A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality». *Nature* 378, 1995, 68-70.

Para poner a prueba esta hipótesis se han estudiado varios parámetros que reflejan la estructuración cerebral hipotalámica y la posibilidad de que esos cambios cerebrales los haya causado la exposición prenatal a las hormonas sexuales.

Para ello, fue necesario encontrar personas con rechazo del sexo corporal, que no hubieran tomado hormonas para reasignación de sexo, a fin de detectar lo innato de lo adquirido por los tratamientos hormonales.

En los estudios de neuroimagen funcional se detectan las áreas que se activan o se silencian por el procesamiento de las emociones suscitadas. Podemos simplificar diciendo que se «mide la emoción» que subyace a un proceso.

a) Uno de los parámetros es el patrón de activación del hipotálamo en respuesta al estímulo del olor de sustancias derivadas de las hormonas sexuales, un parámetro específico de sexo<sup>39</sup>. Las áreas que se activan en las mujeres por el olor de sustancias derivadas de andrógenos difieren de las áreas hipotalámicas que se activan en los varones por el olor de derivados de estrógenos; y ni en varones ni en mujeres se activa ninguna de las áreas cuando huelen derivados de las hormonas correspondientes a su sexo

---

39 Savic, I., Berglund, H., Gulyas, B., Roland, P. «Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans» *Neuron* 31, 2001, 661-668; Savic, I., Berglund, H. «Androstenol – a steroid derived odor activates the hypothalamus in women». *PLoS One*, 5, 2010, e8651. Savic, I. «Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction». *Chemical Senses*, 30, 2005, 222-223.

genético y gonadal. No sienten emoción alguna ante esos estímulos.

Se eligieron para este estudio 12 hombres transexuales, no homosexuales, para que el resultado no pudiera atribuirse a un efecto de la práctica sexual. Además de esa condición, ninguna de estas personas había tenido tratamiento hormonal que pudiera afectar a la respuesta. A todos ellos se les dio a oler derivados de andrógenos o de estrógenos<sup>40</sup> y los resultados mostraron que el patrón de activación del hipocampo es intermedio: similar al patrón de las mujeres cuando huelen andrógenos y al patrón de activación característico de varones cuando huelen estrógenos.

Es decir, no había en su cerebro un patrón contrario, sino meramente intermedio.

b) En otros estudios se ha medido la respuesta a estímulos visuales eróticos, de personas con condición transexual, previamente a que hubieran tenido tratamiento hormonal. Los varones responden con más intensidad que las mujeres a estos estímulos y con diferente patrón de activación de áreas. Las personas transexuales *varón-a-mujer* mostraron áreas menos activas –menor grado de excitación sexual– que los hombres, y más similar al de las mujeres<sup>41</sup>.

40 Berglund, H., Lindström, P., Dhejne-Helmy, C., Savic, I. «Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids». *Cerebral Cortex* 18, 2008, 1900-1908.

41 Gizewski, E.R., Krause, E., Schlamann, M., et al. «Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in male-to female transsexuals compared with male and female controls: An fMRI study». *Journal of Sexual Medicine* 6, 2009, 440-448. Karama,

Estos análisis ponen de manifiesto una respuesta sexo-atípica de los circuitos hipotalámicos, posiblemente como una consecuencia de una variación de organización cerebral de las áreas que procesan la excitación sexual.

Cuando se tomó este cambio cerebral como suficiente para explicar el fenómeno humano de la transexualidad, se estableció como *dogma* que las personas transexuales simplemente tienen un dimorfismo sexual invertido del cerebro en relación con su sexo genético y corporal. Por tanto, la solución consistiría en cambiarle el sexo genital corporal con cirugía, extirpación de las gónadas, y tratamiento hormonal, aunque con ello quedan infértiles.

Sin embargo, otros datos cuestionan seriamente este dogma y plantean, como consecuencia, serias dudas a la conveniencia de las intervenciones de cambio de sexo corporal.

En primer lugar, el patrón sexual, en cuanto al tamaño y actividad de los núcleos del hipotálamo, no se manifiesta hasta la edad adulta temprana<sup>42</sup>, lo que significa –no sólo que este parámetro no

S., Lecours, A.R., Leroux, J-M., Bourgouin, P., Beaudoin, G., Joubert, S., Beauregard, M. «Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts». *Human Brain Mapping* 16, 2002, 1-13. La red principal está formada por la corteza occipitotemporal, corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal medial, anterior y la corteza parietal ascendente, el tálamo, el hipotálamo y la amígdala bilateral. Se activan en los hombres, las mujeres y los transexuales hombre-a-mujer. Sin embargo las tres últimas se activaron más intensamente en los controles de sexo masculino, que en los controles mujeres y transexuales.

42 Chung y cols., *op.cit.*29.

pueda ser utilizado para el diagnóstico precoz de la transexualidad-, sino que son otros muchos los factores que lo modifican a lo largo del tiempo.

Esto es, no están reflejando directamente el efecto prenatal de exposición a hormonas, sino las emociones que su propia situación, la educación, las relaciones con los demás, etc. le suscitan y que exceden lo primitivamente biológico.

¿Qué ocurre por tanto cuando se han sometido a tratamiento hormonal en áreas cerebrales que son diferentes en hombres y mujeres pero no tienen relación con la actividad sexual?

Las personas transexuales *hombre-a-mujer* presentan entonces valores intermedios, entre los que son típicos para los hombres y mujeres, en lo que se refiere a estructuración cerebral, como la lateralización de los hemisferios cerebrales y a las estrategias cognitivas<sup>43</sup>, áreas independientes de las que regulan la sexualidad.

Esto es, el tratamiento hormonal posterior al nacimiento, reafirma circuitos prenatales y crea otros.

#### 4.3. Estructuración de áreas cerebrales no relacionadas con los procesos sexuales

Varios estudios coinciden en el efecto de las hormonas posterior al nacimiento.

a) Las estrategias cerebrales para resolver tareas de rotación mental de un objeto en el espacio, actividades en las que los hombres, por lo general, superan

43 Cohen-Kettenis, P.T., van Goozen, S.H., Doorn, C.D., Gooren, L.J. «Cognitive ability and cerebral lateralisation in transsexuals». *Psychoneuroendocrinology* 23, 1998, 631-641.

a las mujeres, las personas transexuales tanto *hombre-a-mujer* como *mujer-a-hombre* presentan un patrón de activación intenso occipital-parietal-frontal como en los controles hombres y mujeres. Sin embargo, en comparación con los hombres control, la activación en las personas transexuales *hombre-a-mujer*, durante la tarea, fue menor en el lóbulo parietal superior; y en comparación con las mujeres control mostraron una mayor activación en región dorsolateral-orbitoprefrontal derecha y una menor activación en la región de la circunvolución prefrontal izquierda.

Existe, por tanto, un patrón específico en las personas transexuales *hombre-a-mujer*. Y, curiosamente, la reducción de la actividad del lóbulo parietal, y de las regiones occipital y temporal se correlacionó con los años de tratamiento con estrógenos<sup>44</sup>. Este patrón intermedio no es innato sino de habría sido causado por el tratamiento de suplemento hormonal.

Por el contrario, las personas transexuales *mujer-a-hombre* difieren de los hombres control en la región parietal, y de las mujeres control en la región orbital-prefrontal. No se ha identificado un patrón típico, ni hay esta correlación inversa con el tiempo de tratamiento con estrógenos<sup>45</sup>. Lo que abunda en la idea de que los cambios respecto al patrón cerebral propio del sexo corporal son generados por los tratamientos, ya que

44 Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Rametti, G., Junque, C., Gomez, A., Karadi, K., et al. «Cortical activation during mental rotation in male-to-female and female-to-male transsexuals under hormonal treatment». *Psychoneuroendocrinology*, 35, 2010, 1213-1222.

45 Carrillo y cols., *op. cit.* 44.

como recordamos los estrógenos solo generan efectos masculinizantes en el periodo fetal.

b) Otros estudios mostraron que la microestructura de las fibras neuronales en personas transexuales *mujer-a hombre*, antes del tratamiento hormonal, fue en diversas regiones más parecido a los controles masculinos, que a los femeninos<sup>46</sup>.

Se necesitarán más estudios longitudinales a fin de confirmar si el tratamiento de suplemento hormonal causa cambios en las estructuras cerebrales, o puede reflejar simplemente un a priori de las diferencias<sup>47</sup>. No obstante, los hallazgos anatómicos cuestionan también el dogma de que las personas transexuales, simplemente tienen un dimorfismo sexual invertido del cerebro en relación con su sexo biológico.

En efecto, si la hipótesis fuese correcta, habría que esperar encontrar en las personas transexuales, estructuras femeninas en un cerebro masculino y viceversa, y de hecho, no se han encontrado tales inversiones en las áreas cerebrales implicadas en la conducta sexual: las características hipotalámicas de las personas transexuales estaban a mitad de camino entre los valores masculinos y femeninos.

46 Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Segovia, S., Gomez, A., et al. «White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study». *Journal of Psychiatric Research* 8, 2010, 1-6.

47 Campo, A., Nijman, J., Merckelbach, H., Evers, C. «Psychiatric comorbidity of gender identity disorders: a survey among dutch psychiatrists». *The American Journal of Psychiatry* 160, 2003, 1332-1336.

## 5. Auto percepción del cuerpo y transexualidad

El grupo de Savic, plantea una creativa hipótesis al formular la pregunta de si la transexualidad podría estar asociada con cambios en las redes cerebrales implicadas en la auto-percepción del cuerpo.

Actualmente, las neurociencias describen con precisión la interacción de las áreas cerebrales que procesan el sentido de la identidad; esto es, la conciencia del propio cuerpo y la percepción de existir en ese cuerpo<sup>48</sup>.

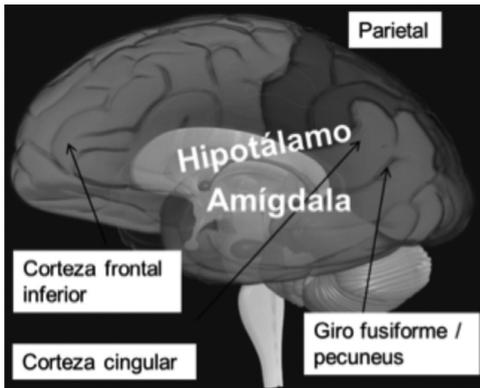
La identidad y conciencia de «yo en mi cuerpo» se procesa en las redes neuronales que incluyen la región de unión de los lóbulos temporal y parietal, el tálamo, y la corteza insular inferior<sup>49</sup>. Los resultados de los análisis de neuroimagen de personas transexuales *hombre-a-mujer* presentan reducido los volúmenes estructurales del putamen y tálamo en comparación con los dos controles masculinos y femeninos. Además, la sustancia gris en la corteza insular derecha, y la unión temporal-parietal derecha era más grande que en los dos grupos de control. Esto apunta claramente a la implicación de una disfunción en la auto-percepción, por modificación de las áreas que cumplen

48 López Moratalla, N. «Identidad y autoconciencia: la percepción del «yo en mi cuerpo» *Clínica y Análisis Grupal* 4, 2012, (en prensa).

49 . Northoff, G., Heinzl, A., de Greck, M. Bermppohl, F., Dobrowolny, H., Panksepp, J. «Self-referential processing in our brain— A meta-analysis of imaging studies on the self». *NeuroImage* 31, 2006, 440-457; Keenan, J.P., Wheeler, M.A., Gallup, G.G., Pascual-Leone, A. «Self-recognition and the right prefrontal cortex». *Trends in Cognitive Sciences* 4, 2000, 338-344

precisamente la función de somatizar el propio «yo».

En el esquema siguiente se distinguen las áreas del sistema límbico que procesan los estímulos sexuales y algunas de las áreas que procesan la propia identidad, el yo en mi cuerpo, y que se han encontrado afectadas en personas transexuales.



### 5.1. Tratamientos psicológicos

Si como apuntan los resultados la transexualidad tiene que ver con una disfunción de la percepción del propio cuerpo, obviamente siempre sexuado, que lleva a sentir una identidad sexual contraria al sexo corporal, los datos sugieren que lo que habría que adecuar es el cerebro al cuerpo y no al contrario.

Los avances de la neuroimagen van haciendo que se replanteen cuáles son los mejores tratamientos y el mejor seguimiento psicológico desde la infancia. La cirugía transexual puede acondicionar los genitales al sexo psicológico, pero siempre ha de ir acompañada y seguida de tratamiento hormonal. Y las hormonas,

además de influir en las gónadas y genitales, modifican a su vez las estructuras cerebrales con mayor o menor intensidad según la edad, y a diferente ritmo en varones y mujeres.

Y, como en todo lo humano, tanto estas modificaciones, como las experiencias personales con el entorno social o el aprendizaje<sup>50</sup>, generan cambios psicológicos.

Esto aporta un conocimiento que puede ser valioso: el sexo cerebral determina el sexo psicológico y por tanto la identidad de género. Existen principios de la programación permanente de sexo cerebral por factores biológicos y de exposición de andrógenos, de tal forma que la identidad sexual no es simplemente una opción. La alteración de la influencia temprana de los esteroides en el desarrollo cerebral, puede originar transexualidad, un trastorno a nivel de la psique.

La exposición temprana a esteroides, como causa originaria de la condición transexual, viene confirmada por experiencias conocidas. En 1999, se publica que un grupo de 243 mujeres que habían recibido compuestos del tipo fenobarbital durante el embarazo tienen un riesgo mayor de dar a luz a un niño transexual; de hecho, nacieron tres hijos transexuales y algunos otros con los problemas de género menos radicales, que son tasas relativamente altas para una condición

50 Jürgensen, M., Hiort, O., Holterhus, P.M., Thyen, U. «Gender role behavior in children with XY karyotype and disorders of sex development». *Hormones and Behavior* 51, 2007, 443-453.

muy poco frecuente<sup>51</sup>. Ambas sustancias modifican el metabolismo de las hormonas sexuales y puede actuar sobre la diferenciación sexual del cerebro del feto. También se ha señalado, aunque no está confirmado que sea ni general ni causante, que algunas de las personas transexuales hombre-a-mujer han nacido tras varios hermanos y tiene más hermanos que hermanas; lo que sugiere la presencia de procesos inmunológicos de la madre durante el embarazo dirigida a los proteínas generadas por el cromosoma Y<sup>52</sup>, que afectarían al proceso cerebral de masculinización en la etapa fetal.

En la primera etapa prenatal y durante la primera infancia la influencia de las hormonas en el cerebro es muy pronunciada<sup>53</sup>. Las hormonas fabricadas por el cerebro propician conexiones entre zonas del sistema nervioso central que regulan el tráfico de información externa e interna en los dos primeros años de vida. Después, los cambios hormonales de la pubertad refuerzan conexiones y crean otras nuevas.

No hay, por tanto, indicios de que

---

51 Dessens, A. B., Cohen-Kettenis, P. T., Meltenbergh, G. J., Poll, N., Koppe, J. G., Boer, K. «Prenatal exposure to anticonvulsants and psychosexual development». *Archives of Sexual Behavior*, 28, 1999, 31-44.

52 Gómez-Gil, E., Esteva, I., Carrasco, R., Almaraz, M.C., Pasaro, E., Salamero, M., et al. «Birth order and ratio of brothers to sisters in spanish transsexuals». *Archives of Sexual Behavior* 16, 2010, 1-6. Green, R. «Birth order and ratio of brothers to sisters in transsexuals». *Psychological Medicine* 30, 2000, 789-795.

53 Schwarz, J.M., McCarthy, M.M. «Steroid-induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal». *Journal of Neurochemistry* 105, 2008, 1561-1572.

después sean los factores sociales los responsables de la aparición de la transexualidad.

## 6. Trastornos del desarrollo ovotesticular: estados de intersexualidad

Este tipo de trastornos, que ocurren durante el desarrollo gonadal en la etapa prenatal temprana, generan una insuficiente diferenciación gonadal y genital<sup>54</sup>. La ambigüedad de los genitales y/o las gónadas hizo que se conociera como *intersexualidad*, incluso que se hablara de *hermafroditismo*.

Sólo en algunas condiciones cursan con transexualidad. Sin embargo, hasta hace muy poco, se acostumbraba a criar como niñas a las personas nacidas con ambigüedad genital. Eliminada –afortunadamente– tal costumbre, la asignación de sexo se ha hecho, generalmente con demasiada precipitación en muchos casos, eliminando estructuras gonadales y/o genitales, y potenciando otras mediante intervenciones quirúrgicas y tratamientos hormonales.

Los conocimientos actuales pueden permitir conducirles hacia una mejor armonía con las características corporales.

De algunos de este tipo de trastornos existe una amplia bibliografía científica, por lo que los tomamos a modo de ejemplo.

---

54 MacLaughlin, D.T., Donahoe, P.K. «Sex Determination and Differentiation». *New England Journal of Medicine* 350, 2004, 367-378.

### 6.1. Extrofia Cloacal

La Extrofia Cloacal (EC) es un raro y complejo defecto de toda la pelvis y su contenido, que se produce durante la gestación de un feto XY, varón, y que conlleva una grave insuficiencia fállica. La causa de la malformación es una alteración de las enzimas 5-reductasa y 17-hidroxi-esteroide. De recién nacidos parecen niñas con un gran clítoris. La asignación neonatal de sexo femenino social y legal les facilitaba a estos varones superar el problema de la insuficiencia fállica, incluso se les extirpaban los testículos internos. Sin embargo, cuando se les asignó sexo masculino al nacer, durante la pubertad tuvieron una fuerte virilización, crecimiento del pene y les descendieron los testículos y la mayoría de ellos adoptaron una identidad masculina, siendo hombres heterosexuales<sup>55</sup>.

---

55 Cohen-Kettenis, P.T. «Gender change in 46, XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency». *Archives of Sexual Behavior* 34, 2005, 399–410. Hughes, I.A., Houk, C., Ahmed, S.F., et al. «Consensus statement on management of intersex disorders». *Archives of Disease in Childhood* 91, 2006, 554–563. Imperato-McGinley, J., Peterson, R.E., Gautier, T., Sturla, E. «Male pseudohermaphroditism secondary to 5 alphareductase deficiency—a model for the role of androgens in both the development of the male phenotype and the evolution of a male gender identity». *Journal of Steroid Biochemistry* 11, 1979, 637–645. Reiner, W.G., Gearhart, J.P. «Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth». *The New England Journal of Medicine* 350, 2004, 333–341. Meyer-Bahlburg, H.F. «Gender identity outcome in female-raised 46, XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation». *Archives of Sexual Behavior* 34, 2005, 423–438. Praveen, E.P., Desai, A.K., Khurana, M.L.,

Un interesante estudio evaluó 16 jóvenes, genéticamente varones, que padecían EC, a lo largo del periodo entre sus 5 hasta sus 16 años. A 14 de ellos se les había sometido a asignación neonatal al sexo femenino; los padres de los dos restantes se negaron a hacerlo. Mediante cuestionarios ampliamente detallados se evaluó el desarrollo de la función sexual y la identidad. Ocho de los 14 sujetos asignados al sexo femenino se declararon varones durante el curso de este estudio, y los 2 educados como varones mantuvieron su identidad masculina. Los 16 tenían entre moderados y marcados intereses y actitudes masculinas, con independencia de la crianza como niñas o niños.

Las intervenciones clínicas en estos niños deben ser reexaminadas a la luz de estos hallazgos. La Extrofia Cloacal no es una *condición intersexual*: la insuficiencia fállica es una anomalía de estructuras corporales.

El hecho de que los pacientes con EC posean testículos histológicamente normales, aunque sin descender en el período neonatal, implica que se han desarrollado en un medio hormonal prenatal típicamente masculino.

Así pues, estos niños, que nacen genética y hormonalmente como varones, se identifican desde la infancia como varones, a pesar de ser criados como mujeres, y someterse a una cirugía feminizante tras el nacimiento.

---

et al. «Gender identity of children and young adults with 5alphareductase deficiency». *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 21, 2008, 173–179.

## 6.2. Síndrome de Insensibilidad Completa a Andrógenos

Un tipo extremo de alteración hormonal lo constituyen las personas con el síndrome de Insensibilidad Completa a Andrógenos. En fetos XY<sup>56</sup> la carencia de efecto de la testosterona genera un cuerpo y un cerebro femenino. Se desarrollan como mujeres heterosexuales.

## 6.3. Hiperplasia Adrenal Congénita

Otro trastorno del desarrollo gonadal es la Hiperplasia Adrenal Congénita (CAH), que sufren mujeres XX, debido a una deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, que mantiene un nivel excesivo de andrógenos circulantes que proceden de las glándulas suprarrenales<sup>57</sup>. Muestran grados variables de masculinización del cuerpo y algunos rasgos más viriles en el comportamiento, pero no presentan masculinización en los circuitos del sistema

límbico del cerebro<sup>58</sup>. Sin embargo, las formas más severas, por haber estado expuestas a niveles extremos de testosterona, presentan una mayor probabilidad de sufrir transexualidad de *mujer-a-varón*<sup>59</sup>.

Por otra parte, aunque la mayoría de estas mujeres son heterosexuales<sup>60</sup>, los niveles anormalmente altos, en que en los casos severos están expuestas a las hormonas procedentes del feto mismo, parece que suponen una predisposición a una orientación homosexual, como se desprende del gran porcentaje de chicas con CAH que son bisexuales y homosexuales<sup>61</sup>.

---

56 Wisniewski, A.B., Migeon, C.J., Meyer-Bahlburg, H.F., et al. «Complete androgen insensitivity syndrome: Long term medical, surgical, and psychosexual outcome». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, 2000, 2664–2669.

57 Berenbaum, S.A. Bailey, J.M. «Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, 2003, 1102–1106. Diamond, M. Sigmundson, H.K. «Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications». *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 151, 1997, 298–304; Servin, A., Nordenstrom, A., Larsson, A., Bohlin, G. «Prenatal androgens and gender-typed behavior: a study of girls with mild and severe forms of congenital adrenal hyperplasia». *Developmental Psychology* 39, 2003, 440–450.

---

58 Ciumas, C., Linden Hirschberg, A., Savic, I. «High Fetal Testosterone and Sexually Dimorphic Cerebral Networks in Females». *Cerebral Cortex* 19, 2009, 1167–1174.

59 Zucker, K.J., Bradley, S.J., Oliver, G., Blake, J., Fleming, S., Hood, J. «Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia». *Hormones and Behavior* 30, 1996, 300–318. Dessens, A.B., Slijper, F.M., Rop, S.L. «Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia». *Archives of Sexual Behavior* 34, 2005, 389–397. Hughes, I.A., Houk, C., Ahmed, S.F., et al. «Consensus statement on management of intersex disorders». *Archives of Disease in Childhood* 91, 2006, 554–563. Meyer-Bahlburg, H.F., Gruen, R.S., New, M.I., et al. «Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia». *Hormones and Behavior* 30, 1996, 319–332.

60 Hines, M., Brook, C., Conway, G.S. «Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH)». *Journal of Sex Research* 41, 2004, 75–81.

61 Meyer-Bahlburg, H.F., Dolezal, C., Baker, S.W., New, M.I. «Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess». *Archives of Sexual Behavior* 37, 2008, 85–99; Meyer-Bahlburg, H.F., Ehrhardt, A.A., Rosen, L.R.

Las características del trastorno de sexo ambiguo al nacer, ponen de manifiesto que el grado de masculinización de los genitales no refleja el grado de masculinización del cerebro. La identidad y la orientación sexual no dependen únicamente de la exposición prenatal de andrógenos o de la apariencia de los genitales.

Esto indica que la asignación de sexo en las niñas con CAH no debe basarse en la apariencia de los genitales o los niveles de andrógenos prenatales, que puedan inferirse. Es más la identidad femenina no exige los órganos genitales de aspecto normal. El sexo cromosómico y los gametos deben tenerse en cuenta en primer lugar y proceder a un apoyo psicológico<sup>62</sup> para reconocer aquellos aspectos de su comportamiento, como las preferencias de juegos y la elección de los compañeros de juego<sup>63</sup>, que no sean los «típicos» de los miembros de su mismo sexo. Esto sería suficiente para que la aparición de un conflicto de identidad de género sólo se diera en

casos excepcionales y muy extremos<sup>64</sup>.

Una mayor sensibilidad a los andrógenos, e incluso más bajos niveles de hormonas ováricas que lo habitual para las niñas, estaría en la base de las disfunciones de género en las chicas con CAH. Mientras que en los chicos, una parcial insensibilidad a andrógenos constituiría una predisposición a tales disfunciones, puesto que los receptores de andrógenos son imprescindibles para la masculinización del cerebro<sup>65</sup>.

Las variables observadas ponen de manifiesto que los circuitos cerebrales que regulan el comportamiento sexual no se deben exclusivamente a un efecto directo de los andrógenos en el cerebro; hay factores genéticos independientes<sup>66</sup>, y además la interacción de factores sociales amplía la identificación con determinados aspectos de la función masculina durante la infancia, y el comportamiento durante ella, que puede posteriormente, dar lugar a transexualidad<sup>67</sup>.

Concluimos por tanto que la acción directa de la testosterona sobre el desarrollo del cerebro en los niños, y la falta

---

«Prenatal estrogens and the development of homosexual orientation». *Developmental Psychology* 31, 1995, 12–21.

62 Berenbaum, S.A., Bryk, K.K., Duck, S.C., Resnick, S.M. «Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia». *The Journal of Pediatrics* 144, 2004, 741-746.

63 Pasterski, V., Geffner, M.E., Brain, C., Hindmarsh, P., Brook, C., Hines, M. «Prenatal hormones and childhood sex segregation: Playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia». *Hormones and Behavior* 59, 2011, 549–555. Hines, M. «Sex steroids and human behavior: Prenatal androgen exposure and sex-typical play behavior in children». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1007, 2003, 272–282.

64 Berenbaum, S.A., Bailey, J.M. «Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, 2003, 1102–1106.

65 Yoshizawa, T., Metzger, D., Chambon, P., and Kato, S. «Brain masculinization requires androgen receptor function. *Proceeding National Academic Science U S A*. 101, 2004, 1673-1678.

66 Arnold, A. P. «Sex chromosomes and brain gender». *Nature Reviews Neuroscience* 5, 2004, 701–708.

67 Meyer-Bahlburg, H.F., Gruen, R.S., New, M.I., et al. «Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia». *Hormones and Behavior* 30, 1996, 319–332.

de ella en el desarrollo del cerebro en las niñas, es un factor crucial –aunque no el único– para la identidad sexual, masculina o femenina, y la orientación sexual.

Los complejos orígenes de la identidad de género y las conductas relacionadas con el género deben ser considerados en el tratamiento médico de niños con condiciones intersexuales.

Los avances de la neuroendocrinología y de la neuroimagen deberán tenerse en cuenta en la educación de las nuevas generaciones. Los slogans al uso «no existen sexos, sólo roles», impuestos desde la infancia, no reconocen lo que la ciencia pone de manifiesto: la naturaleza humana exige coherencia en los niveles genético, gonadal, genital y psicológico. El sexo es determinado por la herencia y, con ello, la propia identidad. El «yo» está somatizado en un cuerpo que necesariamente es de mujer o es de varón.

Es un principio natural que el cuerpo humano no miente y siempre avisa de lo que le ocurre a la persona «titular» de ese cuerpo. Por el contrario, el cerebro puede errar en sus percepciones. Pero, aún entonces, todo lo que nos ocurre en la psique nuestro cuerpo lo somatiza.

## **7. Revisiones de las materias pueden encontrarse «online» en:**

López Moratalla, N. Una aproximación científica a la ideología de género: cerebro de mujer, cerebro de varón. En *Persona y Género* (A. Aparisi ed.) 323-355. 2011. Ed. Aranzadi ([www.arvo.net](http://www.arvo.net))

López Moratalla, N. «Fronteras del sexo biológico y cerebral en la transmisión de la vida» *Clínica y Análisis Grupal* 2, 2011, 35-60 ([www.arvo.net](http://www.arvo.net))

