



---

**Universidad de Valladolid**  
**Facultad de Medicina**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**BASES GENÉTICAS Y  
EPIGENÉTICAS DE LA  
ORIENTACIÓN SEXUAL**

**AUTORES:** Leticia Rodríguez Vaquero y Alfredo Villar Blanco  
**TUTOR:** Juan José Tellería

Valladolid, a 31 de Mayo de 2017

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. RESUMEN:</b> .....	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>4</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>5</b>
5.1 PREVALENCIA DE LA HOMOSEXUALIDAD .....	5
5.2 BASES GENÉTICAS DE LA ORIENTACIÓN SEXUAL .....	7
5.3 GENES Y REGIONES GENÓMICAS POTENCIALMENTE RELACIONADAS CON LA ORIENTACIÓN SEXUAL .....	10
5.4 RELACIÓN ENTRE LA EPIGENÉTICA Y LA ORIENTACIÓN SEXUAL .....	12
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>14</b>
6.1 PREVALENCIA DE LA HOMOSEXUALIDAD .....	14
6.2 RELACIÓN ENTRE LA GENÉTICA Y LA ORIENTACIÓN SEXUAL.....	15
6.3 GENES Y REGIONES GENÓMICAS POTENCIALMENTE RELACIONADOS CON LA ORIENTACIÓN SEXUAL .....	16
6.4 RELACIÓN ENTRE LA EPIGENÉTICA Y LA ORIENTACIÓN SEXUAL .....	18
6.5 ¿POR QUÉ SIGUE EXISTIENDO LA HOMOSEXUALIDAD?.....	19
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>20</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>21</b>
<b>9. ANEXO</b> .....	<b>23</b>

## 1. RESUMEN:

La teoría evolutiva propuesta por Darwin postula que los rasgos adaptativos son reproducidos más sucesivamente que los rasgos no adaptativos. De acuerdo con esto, la selección natural debería favorecer la heterosexualidad, pues esta facilita la reproducción y la propagación de genes. Pero ¿Por qué se ha mantenido entonces la homosexualidad, si esta no favorece la tesis darwiniana? La investigación en este área se ha centrado en aspectos hormonales, de diferenciación cerebral y genéticos, arrojando resultados inconsistentes. En este trabajo se parte de la tesis de que la orientación sexual humana, en particular la orientación homosexual, es demasiado compleja como para ser descrita y explicada tan solo por un modelo o una disciplina y se hace una revisión de las distintas teorías genéticas y epigenéticas sobre orientación sexual que intentan buscar una posible explicación a la incapacidad del postulado de Darwin para dar cuenta de la prevalencia de la homosexualidad.

**PALABRAS CLAVE/KEYWORDS:** Sexual orientation, genetics, epigenetics prevalence, twins, scan.

## ABSTRACT

---

The evolutionary theory proposed by Darwin postulates that the adaptive traits are reproduced more successively than the non-adaptive traits. Accordingly, natural selection should favor heterosexuality, as this facilitates the reproduction and propagation of genes. But why has homosexuality remained, if it does not favor the Darwinian thesis? Research in this area has focused on hormonal, brain and genetic differentiation, yielding inconsistent results. In this paper, we start from the point that human sexual orientation, in particular homosexual orientation, is too complex to be described and explained only by a model or a discipline, and we review the different genetic and epigenetic theories about sexual orientation that try to look for a possible explanation to

the incapacity of the postulate of Darwin to give account of the prevalence of homosexuality.

## 2. INTRODUCCIÓN

La orientación sexual humana, en particular la orientación homosexual, es cada día un tema más prevalente en nuestra sociedad. Las personas no heterosexuales han experimentado aumentos dramáticos tanto en sus derechos como en la opinión pública positiva en muchos países occidentales. En cambio, en gran parte de África, Oriente Medio, el Caribe, Oceanía y partes de Asia, la conducta homosexual sigue siendo ilegal y severamente castigable, manteniendo la pena de muerte en algunos países. Las controversias políticas sobre la orientación sexual a menudo se superponen con controversias científicas. Las cuestiones científicas más controvertidas se refieren a las causas de la orientación sexual, es decir; ¿Está la orientación sexual condicionada genéticamente desde el nacimiento o se desarrolla de acuerdo a la educación y el entorno de las personas?

Se define **orientación sexual** de un individuo como su deseo erótico por otro del sexo opuesto (heterosexualidad), de su propio sexo (homosexualidad), o de ambos sexos (bisexualidad). Es una característica sumamente compleja sobre la cual actúan, muy probablemente, factores genéticos, factores biológicos, socioculturales 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 bastante 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.

El término **epigenética** fue acuñado en la década de los cincuenta para describir el mecanismo por el cual los organismos multicelulares desarrollan múltiples tejidos diferentes a partir de un único genoma. En la actualidad reconocemos que este proceso se logra mediante marcas moleculares detectables; dichas marcas generan modificaciones que afectan la actividad

transcripcional de los genes y una vez establecidas son relativamente estables en las siguientes generaciones. El uso actual del término consiste en indicar cambios heredables en la estructura y organización del ADN que no involucran cambios en la secuencia y que modulan la expresión génica. Estos cambios en la expresión génica implican, entonces, cambios heredables en el fenotipo. Los mecanismos tradicionales de regulación epigenética incluyen metilación del ADN y modificaciones de histonas, entendiendo a estas proteínas como las encargadas de empaquetar el ADN y considerando que los dos tipos de mecanismos participan en la modulación de los complejos remodeladores de la cromatina (2).

En esta revisión abordaremos estos conceptos de una manera más amplia.

### 3. OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica intentando dar respuesta a las siguientes preguntas que nos hemos planteado:

1. ¿Cuál es la prevalencia de la homosexualidad?
2. ¿Existe una base genética de la orientación sexual?
3. Si existen genes relacionados: ¿Cuáles son?
4. ¿De qué manera puede la epigenética influir en la orientación sexual?
5. Si la orientación sexual esta condicionada por los genes y siendo esta una desventaja reproductiva, ¿Por qué mantiene una frecuencia relevante y aparentemente estable?

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo hemos hecho una búsqueda bibliográfica en la base de datos **PubMed** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> utilizando las palabras clave: *sexual orientation* and *genetics*. Los registros obtenidos fueron 8700. En las siguientes búsquedas fuimos añadiendo palabras clave con respecto al tema en concreto que queríamos tratar, al introducir *Prevalence* la búsqueda se redujo a 1570 artículos; introduciendo

*Twins* a 168, y añadiendo *scan* nos quedaron 12 artículos. Posteriormente se hizo una búsqueda con las palabras clave: *sexual orientation and epigenetics* obteniendo 35 artículos. También se realizó una búsqueda en internet en el buscador “Google académico” con los mismos términos.

Como criterios de inclusión se seleccionaron artículos publicados en revistas de impacto científico y artículos de estudio de gemelos escritos en inglés y castellano. Se excluyeron artículos que relacionaran la orientación sexual con alguna enfermedad (VIH), artículos en otros idiomas que no fueran inglés o castellano, artículos poco citados en revisiones posteriores y artículos con poco tamaño muestral.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Prevalencia de la homosexualidad

---

El primer estudio que recoge datos sobre prevalencia de población homosexual está recogido en el **Informe Kinsey** (3) resultado de un estudio científico realizado en EEUU y publicado en dos libros; *Comportamiento sexual del hombre* (1948) y *Comportamiento sexual de la mujer* (1953), por Alfred C. Kinsey y otros colaboradores entre 1948 y 1953. Para la clasificación de la orientación sexual se utilizó la **Escala de Kinsey** (Anexo. Fig. 1), publicada en el Informe Kinsey, donde se establecen seis diferentes grados de comportamientos sexuales. Se asignó 0 en dicha escala a los individuos cuyos contactos y experiencias sexuales tenían lugar exclusivamente con individuos del sexo opuesto (exclusivamente heterosexuales) y 6 a los individuos exclusivamente homosexuales. Kinsey resumió sus descubrimientos en que un 37% de los hombres y un 20% de las mujeres, habían tenido alguna experiencia sexual con alguien de su mismo sexo hasta el orgasmo. Sin embargo, el valor que se cita con mayor frecuencia referido en el artículo de Kinsey, es que alrededor del 10% de los hombres es más o menos exclusivamente homosexual (puntuación 5 o 6) durante al menos 3 años entre las edades de 16 a 55 años; no se tiene claro de dónde proviene este valor. Mientras que el valor para el sexo femenino oscila entre un 1-3% (Anexo Fig.

2).

En 1972, Gebhard (4), reconoce una sobreestimación de la homosexualidad en el Informe Kinsey y concluye que, ponderando las frecuencias de la muestra original, la frecuencia de individuos predominantemente homosexuales (Escala de Kinsey 4, 5 o 6), sería cerca del 4% en estudiantes varones, blancos, universitarios y adultos.

En la revisión que hace posteriormente en 1993 Diamond (5), es de 5,5% para varones y 2,5% para mujeres.

En un estudio de 1995 realizado por Sell y colaboradores (6), se encuentran valores de un 20,8, 16,3, y 18,5% de la población masculina, y porcentajes de 17,8, 18,6, y 18,5% para la población femenina en los Estados Unidos, Gran Bretaña y Francia respectivamente, donde se reporta comportamiento homosexual o contacto homosexual desde los 15 años de edad. Sin embargo en un examen de la conducta homosexual de este mismo estudio muestra que, por separado, un 6,2, 4,5 y 10,7% de los hombres y un 3,6, 2,1 y 3,3% de las mujeres en los Estados Unidos, el Reino Unido y Francia, respectivamente, afirman haber tenido contacto sexual con alguien del mismo sexo en los últimos 5 años.

En los datos publicados en la Encuesta Nacional Longitudinal de Salud de adolescentes de los Estados Unidos (7), un estudio representativo a nivel nacional de adultos jóvenes estadounidenses (utilizando una escala similar a la Escala Kinsey para la identificación sexual del individuo), documenta la prevalencia y estabilidad de la orientación sexual a lo largo de 6 años de estudio. El 4% de las mujeres y el 3% de los hombres se identificaron como bisexuales. Hubo casi tantas mujeres mayoritariamente homosexuales (0,8%) como completamente homosexuales (0,9%); entre los hombres, el 0,6% se identificó como mayoritariamente gay y el 2% como gay (Anexo Fig. 3).

Más recientemente, en el **Informe Estadístico Nacional de Salud** publicado en **2016** y realizado entre hombres y mujeres estadounidenses comprendidos entre el rango de edad de 18 a 44 años durante 2011-2013 (8) se muestran los siguientes datos: casi el triple de mujeres (17,4%) informaron

haber tenido cualquier contacto entre personas del mismo sexo en su vida comparado con hombres (6,2%). Los sentimientos de atracción "sólo para el sexo opuesto" eran más comunes en los hombres (92,1%) en comparación con las mujeres (81%) de 18 a 44 años. El 1,3% de las mujeres y el 1,9% de los hombres dijeron que eran "homosexuales, gays o lesbianas"; 5,5% de las mujeres y 2% de los hombres dijeron que eran bisexuales; Y el 0,9% de mujeres y el 1% de hombres respondieron "no saben" o "no informaron" sobre la orientación sexual.

## 5.2 Bases genéticas de la orientación sexual

---

Para el análisis genético de caracteres de comportamiento y, en general, de todos aquellos que no sean considerados como congénitos sino como condicionales (propensión o susceptibilidad si se producen determinadas circunstancias) o que estén sujetos a una posible influencia ambiental, resulta de enorme interés la utilización de gemelos (9).

Para analizar este carácter que se puede clasificar como todo o nada (presencia o ausencia de la homosexualidad), se establece la comparación de los porcentajes de concordancia o discordancia observados entre pares e gemelos monocigóticos (CMZ) y dicigóticos (CDZ). Holzinger (10) propone la utilización de un valor  $H = \frac{CMZ - CDZ}{100 - CDZ}$ , cuyos límites oscilarían entre 0 y 1. Si CMZ y CDZ son iguales, querría decir que el componente genético no influye en el carácter en cuestión ( $H=0$ ), mientras que  $H=1$  ocurriría cuando CMZ fuera igual a 100, independientemente del valor de CDZ, lo cual podría interpretarse como que hay un elevado componente genético puesto que el carácter se manifiesta exactamente igual en todas las parejas de monocigóticos estudiadas.

Estudios pioneros obtienen los siguientes resultados en 1952 (11):

**TABLA 1: CONCORDANCIA EN ESTUDIO DE KALLMAN (11)**

	Número de parejas	Concordancia (severidad 5-6) *	Concordancia (severidad 1-4) *	Discordancia	
MZ	44	31	13	0	CMZ=100%
DZ	51	2	11	38	CDZ=25%

- Grado de homosexualidad según la escala de Kinsey

Posteriormente, Pillard y Bailey (12) hacen un metanálisis donde revisan cuatro estudios de gemelos masculinos, uno de gemelas y otros dos donde se consideran ambos sexos en conjunto. Sólo encuentran dos estudios de MZG criados aparte. En todos los estudios el porcentaje de concordancia de gemelos MZG es bastante mayor al observado en los DZG. Se consigue un 52% de concordancia no heterosexual en 56 pares de gemelos MZG, 22% en 54 pares DZG y 11% en 57 pares de hermanos adoptados.

Kendler y col. (13) realizan un estudio en parejas de hermanos gemelos monocigóticos y dicigóticos de una muestra nacional de los Estados Unidos, para clasificarlos se hace un cuestionario en el que se les pregunta sobre su orientación sexual, siendo las respuestas posibles: 1) heterosexual 2) homosexual 3) bisexual. Para que el estudio estadístico estuviera menos limitado juntan las respuestas 2 y 3 para crear una variable dicotómica cualitativa: heterosexual o no heterosexual. La tasa de concordancia para la orientación no heterosexual en gemelos MZG es de 31,6%, más baja que la encontrada en otros estudios de gemelos, sin embargo en la muestra de gemelos DZG la concordancia es del 8,3% para los de diferente sexo y del 13,3% para los del mismo sexo.

**TABLA 2: ORIENTACIÓN NO HETEROSEXUAL EN U.S. EN GEMELOS Y NO GEMELOS (13)**

Group	Number of Pairs	Prevalence of Non-heterosexual Sexual Orientation (%)	Probandwise Concordance for Nonheterosexual Sexual Orientation			Odds Ratio <sup>a</sup>	Tetrachoric Correlation (r) <sup>b</sup>	Origins of Liability to Nonheterosexual Sexual Orientation <sup>c</sup>		
			Pairs With Any Non-heterosexual Member	Concordant Pairs	%			Additive Genetic Effects (a <sup>2</sup> )	Common or Familial Environmental Effects (c <sup>2</sup> )	Individual-Specific Environmental Effects (e <sup>2</sup> )
Monozygotic twins	324	3.0	19	6	31.6	23.1	+0.68			
Same-sex dizygotic twins	240	3.1	15	2	13.3	5.7	+0.37	0.62	0.05	0.33
All dizygotic twins	432	2.8	24	2	8.3	3.4	+0.25	0.65	0.00	0.35
Same-sex dizygotic twins and non-twin sibling pairs	950	2.9	56	12	21.4	11.4	+0.53	0.28	0.39	0.33
All dizygotic twins and nontwin sibling pairs	1,806	2.6	93	14	15.1	7.9	+0.43	0.45	0.21	0.34

<sup>a</sup> Ratio of the odds of being nonheterosexual among co-twins of nonheterosexual twins to the odds of being nonheterosexual among co-twins of heterosexual twins.

P. Santilla y col. en 2007 (14), realizan otro estudio en gemelos finlandeses, clasificando a los gemelos según si habían tenido o no contacto sexual en el último año con una persona del mismo sexo, y clasificando también su potencial para un comportamiento homosexual (Potential for homosexual response o PHR) basándose en un cuestionario en el cual se les preguntaba si se sentirían atraídos por una persona muy atractiva del mismo sexo, hubieran tenido contacto sexual homosexual previo o no. Los resultados muestran que 3,1% de los hombres y 1,2% de las mujeres ( $p < 0.001$ ) habían tenido al menos un contacto homosexual durante el último año y 32,8% de los hombres y 65,4% de las mujeres fueron positivos para el potencial de un comportamiento homosexual. La tasa de concordancia para gemelos MZG vuelve a ser mayor que para DZG en este estudio, siendo 53,4% para hombres MZG y 52,6% para mujeres MZG, mientras que en DZG solo 23,4% para hombres y 26,4% para mujeres.

**TABLA 3: RELACIONES EN GEMELOS PARA EL POTENCIAL DE RESPUESTA HOMOSEXUAL (14)**

	Potential for homosexual response	Overt homosexual behavior (last 12 months)
<b>Cross twin within-trait</b>		
MZM	0.534 (0.080)	0.380 (0.195)
DZM	0.234 (0.107)	0.000 (0.010)
MZF	0.526 (0.035)	0.594 (0.172)
DZF	0.264 (0.054)	0.000 (0.008)
<b>Cross twin cross-trait</b>		
MZM	0.355 (0.121)	
DZM	0.157 (0.160)	
MZF	0.472 (0.100)	
DZF	0.222 (0.127)	

*Note:* MZM, monozygotic male pairs; DZM, dizygotic male pairs; MZF, monozygotic female pairs; DZF, dizygotic female pairs.

En otro estudio de 2008 realizado por Niklas Långström y col (15), se estudia una muestra del registro sueco de gemelos, uno de los registros más grandes del mundo. Para clasificarlos se usa un cuestionario en el cual se les preguntaba por el número de parejas sexuales del mismo y de diferente sexo que habían tenido a lo largo de su vida. En los hombres MZG había una concordancia del 39% y en las mujeres MZG del 19%.

**TABLA 4: COMPORTAMIENTO SEXUAL EN GEMELOS SUECOS (15)**

Twin group	Twin resemblance					Model fitting parameter estimate (95% confidence interval)			
		Number of pairs	Number of concordant pairs	Number of discordant pairs	Probandwise concordance	Correlation in liability <sup>a</sup>	Genetic	Shared environment	Unique environment
<i>Any lifetime same-sex partner<sup>b</sup></i>									
Males	Monozygotic	807	7	64	.18	.39	.39 (.00-.59)	.00 (.00-.46)	.61 (.41-.85)
	Dizygotic	517	3	50	.11	.19			
Females	Monozygotic	1,513	26	188	.22	.36	.19 (.00-.49)	.17 (.00-.42)	.64 (.51-.78)
	Dizygotic	989	13	127	.17	.27			
<i>Total number of same-sex partners<sup>c</sup></i>									
Males	Monozygotic	807	2	69	.05	.40	.34 (.00-.53)	.00 (.00-.39)	.66 (.47-.87)
	Dizygotic	517	0	53	.00	.17			
Females	Monozygotic	1,513	12	202	.11	.38	.18 (.11-.45)	.16 (.00-.39)	.66 (.55-.78)
	Dizygotic	989	5	135	.07	.25			

<sup>a</sup> Tetrachoric correlation for Any lifetime same-sex partner, polychoric correlation for Total number of same-sex partners

<sup>b</sup> Prevalences were 4.8% for monozygotic male twins, 5.4% for dizygotic male twins, 7.9% for monozygotic female twins, and 7.7% for dizygotic female twins,  $\chi^2(3) = 21.48, p < .001$

<sup>c</sup> Divided into seven ordinal categories; 0, 1, 2, 3-5, 6-10, 11-20, and 21+ partners

### 5.3 Genes y regiones genómicas potencialmente relacionadas con la orientación sexual

A la hora de intentar encontrar los genes que se podrían relacionar con la orientación sexual se utilizaron dos tipos de estudios:

1. **Estudio de ligamiento genético.** Consiste en un método indirecto que permite establecer una relación de una enfermedad (genética) entre miembros de una familia. Para establecer esta relación se usan marcadores genéticos que estén localizados en la región del cromosoma que nos interesa.
2. **Estudios de asociación del genoma completo** (en inglés, GWAS Genome-wide association study). Consiste en hacer un análisis de una variación genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable. Los GWAS suelen centrarse en asociaciones entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y los rasgos que estemos buscando, en este caso, la orientación sexual. Para ello se deben estudiar una gran cantidad de individuos, de modo que se puedan comparar datos genéticos entre ellos.

En 1993, Harmer y col (16) realizan un estudio genético mediante análisis de ligamiento en 40 familias en las que había dos hermanos homosexuales. Sus datos identifican la existencia de ligamiento entre la región

distal del cromosoma Xq28 y la orientación sexual. Utilizaron 22 marcadores moleculares (microsatélites) y cinco loci (DXS52, G6PD, F8C, DXS1108, DXYS154) de la porción distal del cromosoma Xq28, cosegregan en una región de 2,8 a 4,3 cM. De los 40 pares de hermanos homosexuales, 33 compartieron todos los marcadores de esta región. En los 7 pares de hermanos que mostraron falta de ligamiento podría deberse a recombinación entre el locus responsable y la región Xq28, a heterogeneidad genética o a factores no genéticos que influyen en la orientación sexual.

En 1995, el mismo grupo de investigadores (17) analizaron a 33 nuevas familias con hermanos homosexuales, mediante el mismo procedimiento y corroboraron los resultados obtenidos en el anterior estudio, sin embargo no se detectó ligamiento con hermanas homosexuales.

En 1999, otro grupo de investigadores, Rice y col. (18) estudiaron el intercambio de alelos en la posición Xq28 en 52 pares de hermanos homosexuales de familias canadienses. Analizaron cuatro marcadores en la región Xq28 (DXS1113, BGN, Factor 8 y DXS1108). El alelo y el haplotipo de intercambio de estos marcadores entre los hermanos homosexuales, no se incrementó más de lo esperado por azar, como se esperaría si existiese ligamiento. Concluyen que estos resultados no excluyen la posibilidad de efectos genéticos detectables en otras regiones del genoma.

En 2005 un **estudio de asociación del genoma completo** (GWAS) para la orientación sexual masculina es publicado por Mustanski y col. (19). Se trata de la primera búsqueda amplia de genes candidatos mediante escaneo genómico para la homosexualidad. Una muestra de 456 individuos provenientes de 146 familias no relacionadas, con dos o más hermanos homosexuales fue genotipada con 403 marcadores microsatélites, a intervalos de 10 cM. El único criterio de inclusión para el estudio fue la presencia de al menos dos hermanos homosexuales. Dado que la evidencia previamente reportada de carga materna de transmisión de orientación sexual podría indicar factores epigenéticos que actúan sobre genes autosómicos, las estimaciones de máxima verosimilitud (mlod) fueron calculadas separadas para la transmisión materna, paterna y combinada. La puntuación más alta de mlod fue 3,45 en una posición cerca de **D7S798 en 7q36** con contribuciones maternas y

paternas aproximadamente equivalentes. La segunda mayor puntuación de mlod fue de 1,96 localizada cerca de **D8S505 en 8p12**, nuevamente con contribuciones maternas y paternas iguales. Se encontró un efecto de origen materno cerca del marcador **D10S217 en 10q26**, con una puntuación de mlod de 1,81 para las meiosis maternas y ninguna contribución paterna. No encontraron vinculación a Xq28 en la muestra completa, pero dada la evidencia de ligamiento en estudios previos, llevaron a cabo dos análisis complementarios con puntuaciones de mlod de 6,47 y de 1,99 respectivamente. Concluyen con una posible heterogeneidad etiológica para el locus Xq28 propuesto. Como limitación, 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 (Anexo Fig. 4).

Más recientemente, en **2015** es publicado un segundo **estudio de asociación del genoma completo** (GWAS) por Sanders y colaboradores (20). Realizaron una exploración genética en 409 parejas independientes de hermanos homosexuales (908 individuos analizados en 384 familias). Identificaron dos regiones de ligamiento: la **región pericentromérica en el cromosoma 8** (LOD máximo de dos puntos = 4,08, LOD máximo multipunto = 2,59), que apoya al estudio de asociación del genoma completo publicado en 2005 (cita4) y la **región Xq28** (LOD máximo de dos puntos = 2,99, LOD máximo multipunto = 2,76), que también estuvo implicado en investigaciones previas 1, 2. Los resultados, especialmente en el contexto de estudios anteriores, apoyan la existencia de genes en la región pericentromérica del cromosoma 8 y el cromosoma Xq28 que influyen en el desarrollo de la orientación sexual masculina (Anexo Fig. 5 y 6).

#### **5.4 Relación entre la epigenética y la orientación sexual**

---

La primera indicación de que los mecanismos epigenéticos pueden estar implicados en la orientación sexual surge de los estudios gemelos descritos anteriormente (12). Entre los gemelos MZ fue siempre mayor que en los gemelos DZ, pero incluso la mayor tasa de concordancia observada, 52% estaba muy por debajo de lo que se esperaría para un rasgo que es

exclusivamente genéticamente influenciado y sugiere fuertemente un papel para los efectos ambientales en la influencia de la orientación sexual.

Blanchard en 1997 explicó el **efecto del orden de nacimiento fraterno** (21): cada hijo masculino aumenta las probabilidades de homosexualidad en el siguiente hijo en un 33% con respecto a la tasa de población de base (siendo esto válido solo si todos los hermanos son de la misma madre). El número de hermanas mayores no tiene ningún efecto tampoco. Posteriormente en 2001, Blanchard (22) ofreció una **hipótesis inmune materna** que podría subyacer en el efecto del orden de nacimiento fraterno.

Ngun y colaboradores describen **relación hormonas sexuales en la diferenciación sexual** (23). En particular, consideraron el caso de mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita (CAH). Los fetos de estas mujeres estaban expuestos a altos niveles de **testosterona intraútero** y mostraron tasas mucho más altas de orientación no heterosexual en comparación con las mujeres no CAH.

En relación a los niveles de testosterona como factor que podría influenciar en la orientación sexual se publica otro artículo en 2016 (24), Roper dice que se podría crear un test que predijera la orientación sexual en el varón midiendo los niveles de testosterona en el día 50 tras el nacimiento. Si estos están relativamente más bajos que en la población general habría más posibilidades de que este varón fuera homosexual. Este test se puede realizar mediante un estudio de la saliva y la información podría ser de utilidad a los padres en el desarrollo del niño para reducir la alta tasa de suicidio en esta población. La posible hipótesis que plantean para explicar estos bajos niveles de testosterona es la presencia de un microprolactinoma secretor de prolactina, ya que niveles elevados de prolactina producen un descenso de los niveles de testosterona.

Matsuda y colaboradores (25) describen mecanismos epigenéticos que están involucrados en el control de la diferenciación sexual del cerebro. En el área preóptica (POA), importante para el comportamiento sexual masculino, las histonas asociadas con los promotores del gen del receptor de estrógenos (ER)  $\alpha$  y de la aromatasa (Arom) son acetiladas de una forma diferencial entre los sexos, siendo genes esenciales en la masculinización del cerebro. Los autores

sugieren que la **desacetilación de histonas** en el período postnatal temprano, como mecanismo epigenético, estaría implicada en la masculinización del cerebro.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Prevalencia de la homosexualidad

---

El informe Kinsey (3) evalúa el historial sexual de una persona o los episodios de su actividad sexual en un tiempo dado y se dan valores desde 0, es decir, exclusivamente heterosexual, hasta 6 o exclusivamente homosexual (Anexo Fig. 1). Como procedimiento de recogida de la información se utilizó la entrevista personal. Uno de los principales objetivos era evitar los engaños. Para ello se utilizó una entrevista estructurada con preguntas directas y concisas. Se incluyeron preguntas de comprobación, es decir, preguntas relacionadas entre sí que marcaban tendencias a lo largo de la elaboración de la historia. Si se detectaban incongruencias, el entrevistador indagaba más hasta que la disconformidad podía explicarse o eliminarse. Y si el entrevistador sospechaba que el sujeto estaba mintiendo, ponía fin a la entrevista. Esta escala nos hace pensar que la orientación sexual, como muchos caracteres, está enormemente influido por el entorno, ya que dependiendo del entorno en el que viva una persona y la gente con la que se relacione se podría comportar de una manera heterosexual u homosexual.

Por otra parte, Sell y colaboradores (6) muestran hallazgos que subrayan la importancia de utilizar no solo el comportamiento homosexual para examinar la prevalencia de la homosexualidad, sino también la **conducta o atracción**, pues estos últimos pueden mostrar conductas homosexuales en el futuro.

La investigación concluye que la estabilidad de la identidad de orientación sexual fue más frecuente que el cambio durante el período de 6 años. Para ambos sexos, la categoría bisexual fue especialmente volátil con el tiempo, mostrando un cambio mayor hacia la heterosexualidad que hacia la homosexualidad, aunque esto fue más común en mujeres que en hombres (6).

El Informe Estadístico Nacional de Salud (8) concluye que la atracción sexual y la orientación sexual se correlacionan estrechamente pero no completamente. El comportamiento sexual, la atracción sexual y la orientación sexual han mostrado patrones variables según la edad, el estado civil o de convivencia, la educación y raza. La selección de esta población de edad joven se basó en que pueden tener más conductas de riesgo para la salud que la población más envejecida. Los autores advierten que este informe incluye datos de 2 años de recolección, resultando en tamaños de muestra relativamente pequeños que pueden generar estimaciones poco fiables para subgrupos demográficos claves.

De esta manera los resultados sobre la prevalencia varían mucho ya que es difícil categorizar la orientación sexual del individuo, además existe la posibilidad de que los sujetos a estudio no sean totalmente sinceros cuando dan respuesta a las preguntas de las entrevistas, bien sea por miedo a ser juzgados, o miedo a aceptar lo que les gusta realmente.

## **6.2 Relación de la genética y la orientación sexual**

---

El dato obtenido en el estudio de Kallman (11): CMZ 100%, permitiría inferir la existencia de un fuerte componente genético; sin embargo hay que tener en cuenta el sesgo que puede introducirse en los resultados debido a la influencia o la dependencia mutua que puede darse sobre todo en las parejas de gemelos monocigóticos. Por ello sería conveniente incluir a parejas de gemelos que se hubieran criado separados, pero esto es difícil de realizar.

Como vemos en los estudios de Bailey se sigue demostrando este componente genético, pero no sin críticas: es posible que aquellos gemelos donde ambos son homosexuales tiendan a participar más en este tipo de estudios, produciéndose así una sobreestimación. En algunos casos en los que un gemelo es heterosexual, el gemelo homosexual podría mentir, disminuyendo la frecuencia de homosexuales entre los casos índices heterosexuales.

Los datos obtenidos en el estudio de Kendler (13) muestran una concordancia menor que la obtenida en otros estudios como los de Bailey (12)

eso puede ser por la variación que existe en cómo se escoge la muestra de gemelos, en otros estudios la muestra se cogía de anuncios en publicaciones de ámbito homosexual y eso puede hacer que las parejas que son concordantes para una misma orientación sexual tengan una mayor tendencia a presentarse al estudio; en cambio en el estudio de Kendler la muestra se escoge aleatoriamente, lo que le da mas validez.

El estudio de Långström (15), resuelve los problemas planteados anteriormente en otros estudios en los cuales los gemelos no se auto incluían en el estudio, por lo tanto solucionamos así el sesgo de autoselección al cual atribuían esta variabilidad diferentes críticas, además es el estudio con un mayor número de integrantes siendo hasta ahora uno de los más relevantes.

### **6.3 Genes y regiones genómicas potencialmente relacionados con la orientación sexual**

---

Por otro lado Mustansky y col (19), señalan genes candidatos para las regiones que detectaron ligamiento significativo;

En la **región 7q36** son de interés:

- Gen VIPR2 (*Vasoactive intestinal peptide receptor type 2*) receptor del neuropéptido vasoactivo intestinal (VIP). VIPR2 podría ser de interés pues estudios previos han reportado un aumento de tamaño de los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo en homosexuales y VIPR2 se ha relacionado con el desarrollo de dichos núcleos en ratones (26).
- Gen SHH (*Sonic hedgehog*), esencial en la regulación de la organogénesis embrionaria inicial, así como la neurogénesis y asimetría derecha-izquierda. Un metanálisis realizado por Lalumiere y col. (27) encontró que ser zurdo es más frecuente entre las personas homosexuales que entre los heterosexuales, lo que se relaciona con la asimetría cerebral.

En la **región 8p12** son de interés;

- Gen GNRH1 (*Gonadotropin-releasing hormone 1*)
- Gen STAR (*Steroidogenic acute regulatory protein*)
- Gen NRG1 (*Neuregulin 1*)

Estos tres genes están relacionados con hormonas lo apoyaría la hipótesis de la relación entre exposición prenatal a hormonas y orientación sexual (8).

La **región 10q26** resulta interesante porque prueba que existen alelos maternos comunes pero no paternos. Estudios anteriores han sugerido una relación entre la orientación sexual y la herencia materna (16,17), y esto podría relacionarse con la impronta genética.

En el segundo estudio de asociación del genoma completo (20) el más amplio practicado hasta la fecha, detectan ligamiento significativo en el cromosoma 8 y cromosoma Xq28 con también genes candidatos de interés:

En la **región 8q11.23** señalan como gen de interés:

- Gen NPBWR1 (*Neuropeptides B/W receptor 1*) expresado en regiones límbicas incluyendo el hipocampo y se ha demostrado que modula las interacciones sociales en ratones (28).

En la **Región Xq28** señalan como genes de interés:

- Gen AVPR2 (*arginine vasopressin receptor 2*), receptor de la hormona arginina vasopresina quien media comportamientos sociales y afiliativos (29).
- Gen CNGA2 (*cyclic nucleotide gated channel alpha 2*), se ha demostrado en ratones que este gen es expresado en el cerebro y es crítico para la regulación de comportamientos socio-sexuales evocados por el olor (30).

Los primeros investigadores interpretan sus resultados de forma prudente, pues la región Xq28 está constituida por unos cuatro millones de pares de bases, es decir, podría contener varios cientos de genes (16). También los autores de los estudios de asociación del genoma completo (19,20) advierten que el ligamiento sólo puede indicar una región y no genes particulares, reconociendo la naturaleza especulativa de las correlaciones de genotipo-comportamiento entre especies (humano-ratones) para los genes candidatos.

## 6.4 Relación entre la epigenética y la orientación sexual

---

La epigenética podría explicar de forma razonable la discordancia de los estudios realizados sobre gemelos MZ. Como se ha detallado anteriormente, Mustanski (19) observó una vinculación de la homosexualidad masculina con **10q26**. Esta región es de particular interés en el contexto de los mecanismos epigenéticos, ya que sólo está vinculado a la orientación sexual masculina cuando hay un exceso de alelos de origen materno (impronta genómica).

Por otro lado es muy probable que los mecanismos epigenéticos medien las consecuencias a largo plazo de los eventos **intraútero** como:

- La **hipótesis inmune materna**: los fetos machos portan proteínas específicas de los machos en su cromosoma Y, llamados antígenos *H-Y*. Debido a que estos antígenos H-Y no están presentes en el cuerpo de la madre, provocan la producción de *anticuerpos maternos* y predice que las madres de homosexuales deben tener un exceso de anticuerpos en comparación con las madres de heterosexuales que se unirían a los antígenos (22).
- Efectos experimentados por las mujeres CAH que fueron expuestas a altos niveles de **testosterona** y mostraron tasas mucho más altas de orientación no heterosexual en comparación con las mujeres no-CAH (23).
- La alteración de la actividad del **gen Era** (implicado en control de comportamientos sexuales y sociales en mamíferos adultos) en particular en áreas específicas cerebrales (POA), que parece crucial para el control de comportamientos sexuales y sociales en mamíferos adultos (25).

Por otro lado no creemos que sea buena idea hacer un **test de niveles de testosterona** para intentar saber la orientación sexual de tu hijo ya que conocerla desde un principio no aportaría ningún beneficio, sino lo contrario, el tratar de una manera diferente a esta persona, así como relacionar su orientación sexual con un problema físico como el microprolactinoma pueden tener un impacto muy negativo en su desarrollo.

## 6.5 ¿Por qué sigue existiendo la homosexualidad?

---

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, aunque este gen podría reaparecer debido a una nueva mutación. Este hecho fue estudiado por Moran en 1972, llegando a la conclusión de que la frecuencia de la tendencia homosexual era demasiado grande como para deberse a mutaciones aleatorias (31). Se han propuesto varias respuestas posibles a esta pregunta:

Por una parte que este gen suponga una ventaja reproductiva para el heterocigoto, hecho que fue desarrollado por Weinrich y otros (32). Esta ventaja podría ser una resistencia a una enfermedad endémica o que tenga un mayor número de descendientes. Esta teoría ha sido estudiada de nuevo en 2008 por Zietsch llamándola **antagonismo pleiotrópico**, que incrementa la posibilidad de emparejarse en los heterosexuales (33).

Por otro lado que este gen predisponga al altruismo, ayudando los homosexuales a sus parientes cercanos a criar a sus hijos aumentando el éxito reproductivo (34).

Una tercera teoría sería la **hipótesis de selección antagónica ligada a X**. Detectado ligamiento en la región Xq28 en el estudio de asociación de genoma completo, la homosexualidad del hombre se equilibraría con el aumento de la fecundidad cuando se expresa en una mujer, puesto que dichas mujeres tendrían una ventaja reproductiva en comparación con otras mujeres que no expresaran la variable genética (30).

Hay que tener en cuenta que estas teorías son especulaciones y que no hay evidencia de que ninguno de estos mecanismos opere para mantener los 'genes gay' en un número de polimorfismos balanceado en la población humana.

## 7. CONCLUSIONES

- 1) Los datos relativos a la prevalencia de la homosexualidad son muy variables debido al sesgo de clasificación de los sujetos a estudio. Aún así, la prevalencia tiende a ser mayor en varones que en mujeres.
- 2) La tasa de concordancia en gemelos monocigotos varía desde un 31% hasta un 100%. 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 en gemelos mono y dicigóticos.
- 3) Los loci más frecuentemente asociados a la orientación sexual **masculina** se encuentran en la región pericentromérica del cromosoma 8 y en la región Xq28.
- 4) La epigenética se señala como explicación probable de la discordancia hallada en los estudios realizados en gemelos monocigóticos y como factor importante en la mediación de efectos ambientales, entre ellos, el medio intrauterino.
- 5) La teoría Darwinista de la homosexualidad masculina podría explicarse por una mayor fecundidad en aquellas mujeres portadoras de la variable genética de predisposición.

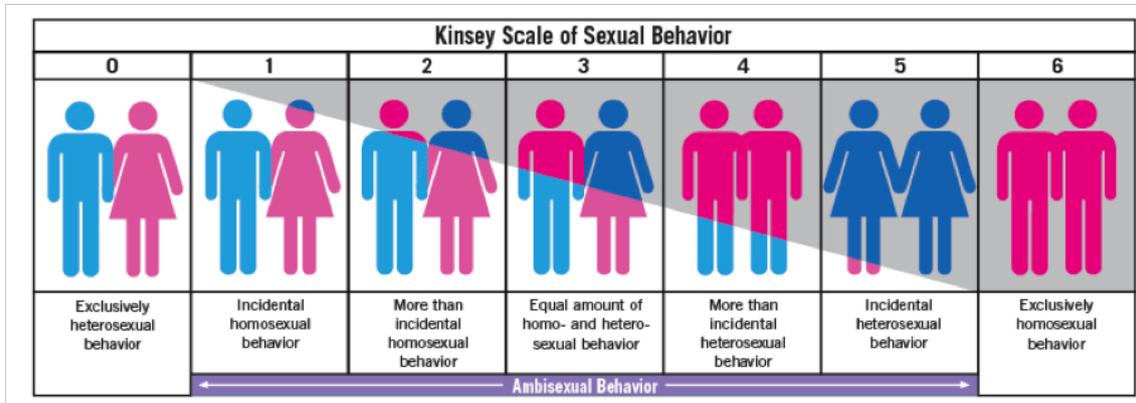
## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Larralde A, Paradisi I. Influence of genetic factors on human sexual orientation. Review. Invest Clin 2009;50:377-91.
2. García-Robles R, Ayala-Ramírez PA, Perdomo-Velásquez SP. Epigenética: Definición, bases moleculares e implicaciones en la evolución humana. Rev. Cienc. Salud 2012; 10: 59–71.
3. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior in the human male. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1948 136(6):430.
4. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE, Gebhard PH. Sexual behavior in the human female. Philadelphia., Pa: WB Saunders Co; 1953 136(6):430.
5. Diamond M. Homosexuality and bisexuality in different populations. Arch Sex Behav 1993; 22:291-310.
6. 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.
7. Savin-Williams, R. C., Joyner, K., & Rieger, G. Prevalence and stability of self-reported sexual orientation identity during young adulthood. Archives of sexual behavior, 2012; 41(1), 103-110.
8. Copen, C. E., Chandra, A., & Febo-Vazquez, I. Sexual Behavior, Sexual Attraction, and Sexual Orientation Among Adults Aged 18-44 in the United States: Data From the 2011-2013 National Survey of Family Growth. National health statistics reports, 2016 (88), 1-14.
9. Torre Díaz, J. Sexo, sexualidad y bioética. 1st ed. Madrid: Universidad Pontificia Comillas, 2000 pp.42-43.
10. Holzinger K.J. "The relative effect of nature and nurture influences on twin differences", J. Educat. Psychol. 20 1929; 241-248.
11. Kallman F.J. "Comparative twin study on the genetic aspects of male homosexuality", J. Nerv. Mental Disease 115, 1952; 283-298; "Twin and sibship study of overt male homosexuality", Am. J. Hum. Genet. 4 1952; 136-146.
12. Pillard RC, Bailey JM. Human sexual orientation has a heritable component. Hum. Biol 1998; 70:347-365.
13. Kendler K, Thornton L, Gilman S, Kessler R. Sexual Orientation in a U.S. National Sample of Twin and Nontwin Sibling Pairs. American Journal of Psychiatry. 2000;157(11):1843-1846.
14. P. Santtila et al. /Biological Psychology 77. 2008 102–105.
15. Långström, N., Rahman, Q., Carlström, E. and Lichtenstein, P. (2008). Genetic and Environmental Effects on Same-sex Sexual Behavior: A Population Study of Twins in Sweden. Archives of Sexual Behavior, 39(1), pp.75-80.
16. Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AM. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. Science. 1993;261(5119):321-7.
17. Hu, S., Pattatucci, A. M., Patterson, C., Li, L., Fulker, D. W., Cherny, S. S., ... & Hamer, D. H. (1995). Linkage between sexual orientation and chromosome Xq28 in males but not in females. Nature genetics, 11(3), 248-256.

18. Rice G, Anderson C, Risch N, Ebers G. Male homosexuality: absence of linkage to microsatellite markers at Xq28. *Science* 1999; 284:665-667.
19. Mustansky BS, Dupree MG, Nievergelt CM, Bocklandt S, Schork NJ, Hamer DH. A genomewide scan of male sexual orientation. *Hum Genet* 2005; 116:272-278.
20. Sanders A, Martin E, Beecham G, Guo S, Dawood K, Rieger G et al. Genome-wide scan demonstrates significant linkage for male sexual orientation. *Psychological Medicine*. 2014;45(07):1379-1388.
21. Jones, M. B., & Blanchard, R. Birth order and male homosexuality: extension of Slater's index. *Human Biology* 1998. 70(4), 775–787.
22. Blanchard R. Fraternal Birth Order and the Maternal Immune Hypothesis of Male Homosexuality. *Hormones and Behavior*. 2001;40(2):105-114.
23. Ngun T, Ghahramani N, Sánchez F, Bocklandt S, Vilain E. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2011;32(2):227-246.
24. Roper W. The interrelationship between genes, microprolactinoma and male homosexuality. *Medical Hypotheses*. 2016;94:55-56.
25. Matsuda, K. I., Mori, H., & Kawata, M. (2012). Epigenetic mechanisms are involved in sexual differentiation of the brain. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(3), 163-171.
26. Swaab DF, Hofman MA. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res* 1990; 24:141-148.
27. Lalumiere ML, Branchard R, Zucker KJ. Sexual orientation and handedness in men and women: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2000; 126:575-592.
28. Kuroiwa R, Furutani N, Hara J, Hondo M, Ishii M, Abe T et al. Critical role of neuropeptides B/W receptor 1 signaling in social behavior and fear memory. *Neuroscience Research*. 2011;71:e386.
29. Ebstein R, Knafo A, Mankuta D, Chew S, Lai P. The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior. *Hormones and Behavior*. 2012;61(3):359-379.
30. Rahman Q, Collins A, Morrison M, Orrells J, Cadinouche K, Greenfield S et al. Maternal Inheritance and Familial Fecundity Factors in Male Homosexuality. *Archives of Sexual Behavior*. 2008;38(1):159-160.
31. Moran, P.A.P. 1972. Familial effects in schizophrenia and homosexuality. *Aust. N.Z. J. Psychiatr.* 6:116-119.
32. Pillard R. Evidence of Familial Nature of Male Homosexuality. *Archives of General Psychiatry*. 1986;43(8):808.
33. Zietsch B, Morley K, Shekar S, Verweij K, Keller M, Macgregor S et al. Genetic factors predisposing to homosexuality may increase mating success in heterosexuals. *Evolution and Human Behavior*. 2008;29(6):424-433.
34. Salais D, Fischer R. Sexual Preference and Altruism. *Journal of Homosexuality*. 1995;28(1-2):185-196.

## 9. ANEXO

**Figura 1: Escala de Kinsey**



**Figura 2: Resultados del Informe Kinsey (4)**

	0	1	2	3	4	5	6
HOMBRES	72-85%	18-42%	13-38%	9-32%	7-26%	5-22%	3-16%
MUJERES	75-81%	11-20%	6-14%	4-11%	3-8%	2-6%	1-3%

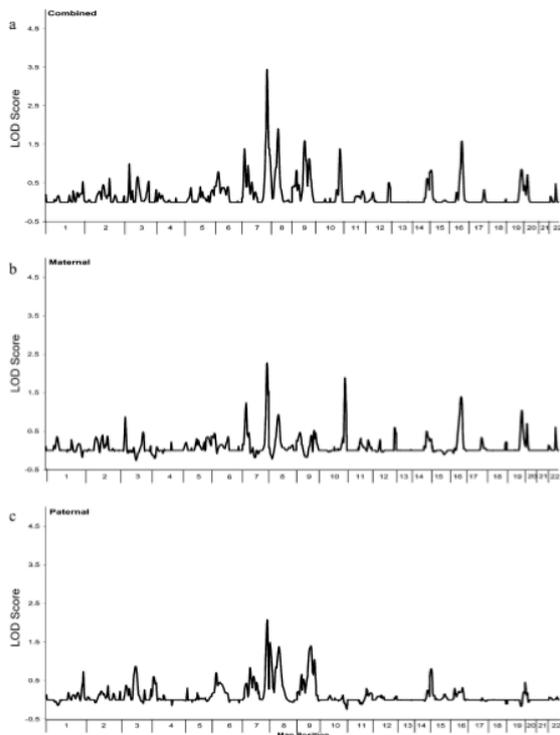
*Fuente: Kinsey et al., 1967.*

**Figura 3: Datos Encuesta Nacional Salud Adolescentes EEUU (7)**

	COMPLETAMENTE HETEROSEXUAL	MAYORITARIAMENTE HETEROSEXUALES	BISEXUALES	MAYORITARIAMENTE HOMOSEXUALES	COMPLETAMENTE HOMOSEXUALES
HOMBRES	96,3%	3,5%	0,5%	0,7%	1,7%
MUJERES	80,2%	15,8%	2,3%	0,8%	0,9%

*Fuente: Prevalence and Stability of Self-Reported Sexual Orientation Identity During Young Adulthood, 2012*

**Figura 4: GWAs realizado por Mustanski (19)**



**Figuras 5 y 6: GWAs realizado por Sanders (20)**

1384 A. R. Sanders et al.

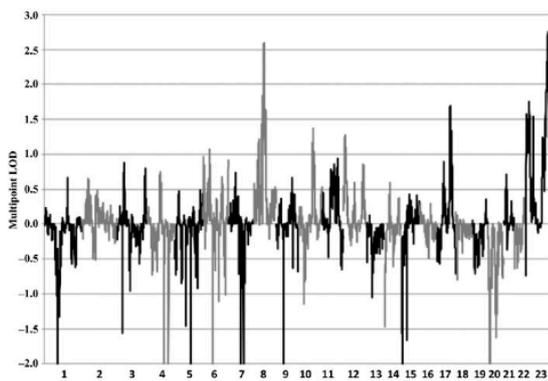
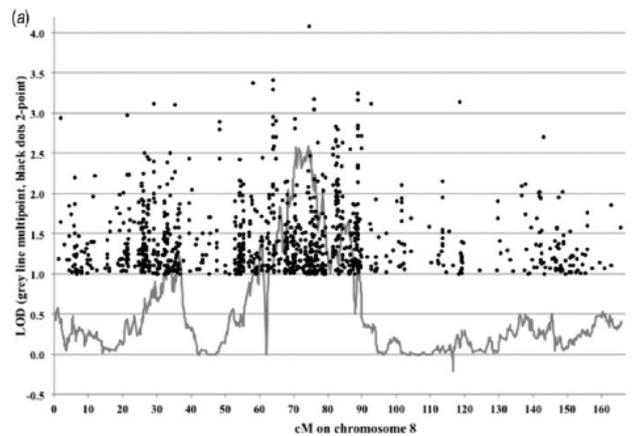


Fig. 1. Multipoint LOD scores are plotted v. the chromosomal positions for the non-parametric linkage analysis chromosomes are separated by alternating black and gray lines. Maximum multipoint LOD scores are ~74 cM c chromosome 8q12 and ~175 cM on chromosome Xq28.



**Figura 7: Tabla comparativa de estudios de Prevalencia de la homosexualidad**

AÑO	PAÍS	HOMBRES	MUJERES	CLASIFICACIÓN	Ref.
1948	EEUU	10%	1-3%	Escala Kinsey	3
1972	EEUU	4%		Escala Kinsey	4
1993	EEUU, Filipinas, Japón, Dinamarca, Holanda y Reino Unido	5,5%	2,5%	Encuesta	5
1995	EEUU	17,8 - 3,6%	20,8 - 6,2%	Encuesta	6
	Reino Unido	18,6 - 2,1%	16,3 - 4,5%		
	Francia	18,5 - 3,3%	18,5-10,7%		
2012	EEUU	2%	0,9%	Kinsey modificada	7
2016	EEUU	1,9%	1,3%	Encuesta	8