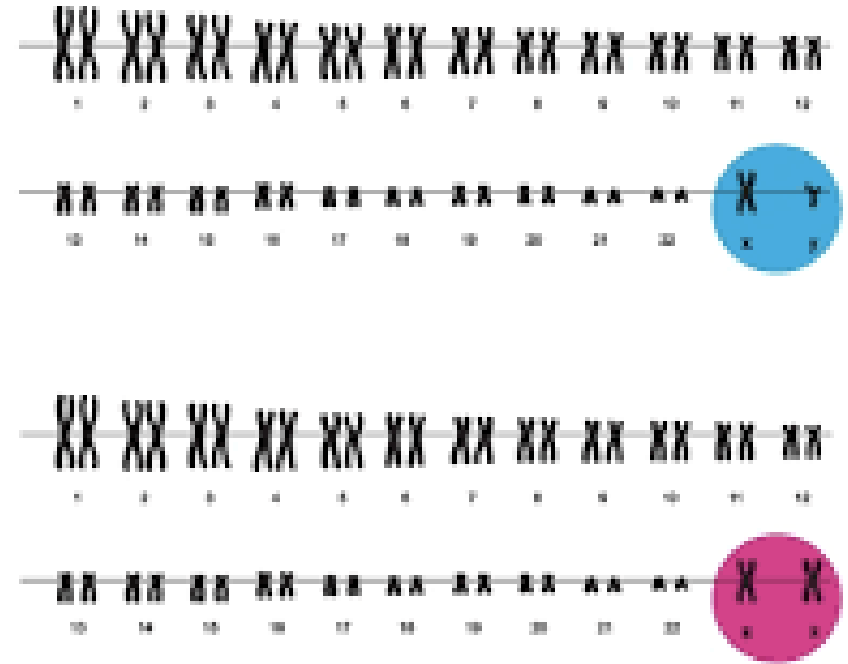


# CuadERNos de investigación

## Sexo biológico y herencia

- Laura Audí, Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron, Barcelona.
- Beatriz Gómez, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)
- María José del Pino, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Universidad Europea de Madrid

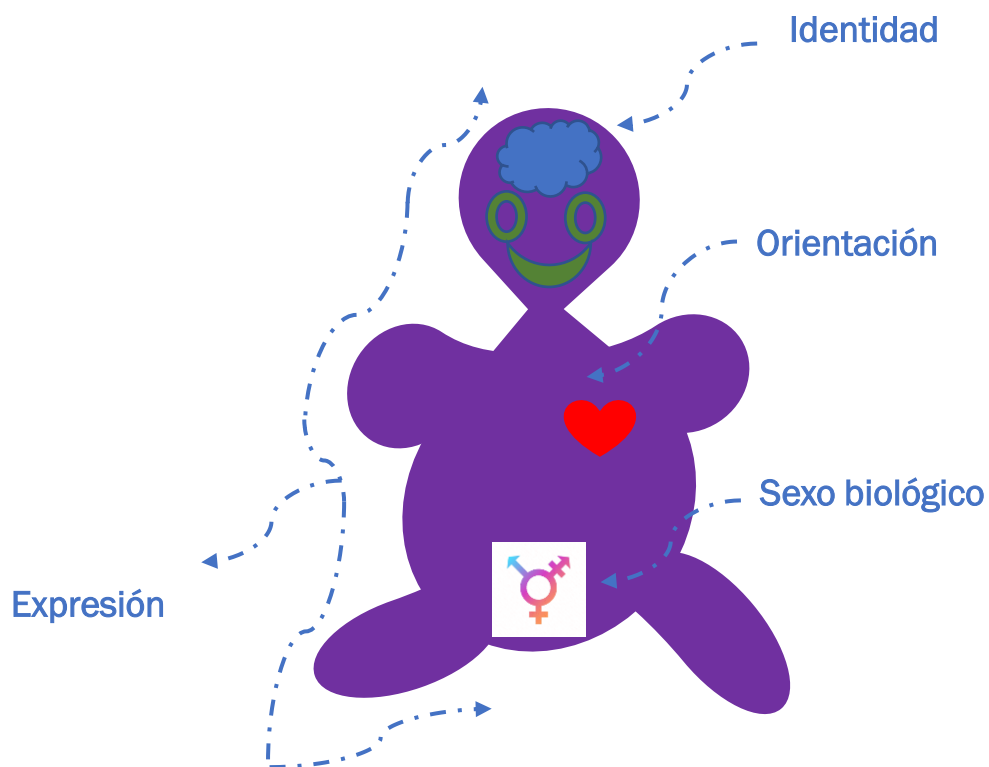


# Índice

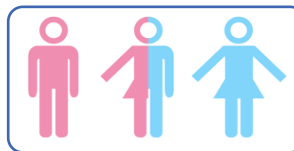
1. [La diversidad sexual](#)
2. [Introducción al sexo biológico: el binomio hombre-mujer](#)
3. [La determinación del sexo](#)
4. [El sexo determinado por cromosomas](#)
5. [Herencia del sexo cromosómico](#)
6. [Herencia genética ligada a los cromosomas sexuales](#)
7. [Herencia genética dominante ligada al cromosoma X](#)
8. [Herencia genética recesiva ligada al cromosoma X](#)
9. [Herencia genética ligada al cromosoma Y](#)
10. [Herencia ligada a anomalías cromosómicas](#)
11. [La diferenciación sexual durante la gestación](#)
12. [Desarrollo sexual diferente \(DSD\) - La intersexualidad](#)
13. [Desarrollo sexual diferente \(DSD\) - La intersexualidad \(2\)](#)

# La diversidad sexual

## Diferencia entre género (identidad y expresión), sexo biológico y orientación sexual



**Identidad de género:** se refiere a la percepción que cada persona tiene de su propio género. No tiene por qué coincidir con el sexo biológico.



**Expresión del género:** es la manifestación externa de los rasgos culturales que permiten identificar a una persona como masculina o femenina conforme a los patrones considerados propios de cada género en la sociedad. Por ejemplo, la forma de moverse, caminar, hablar, etc.



**Sexo biológico:** corresponde a las características físicas y biológicas que diferencian a los individuos a nivel sexual, incluyendo cromosomas, gónadas, genitales internos y externos y hormonas.



**Orientación sexual:** es la atracción física, emocional y sexual que una persona mantiene hacia otra (Heterosexual, bisexual, homosexual, pansexual, asexual).

Este cuadERno se limita a explicar el sexo biológico y los mecanismos que lo determinan, centrándonos fundamentalmente en las enfermedades raras.

## Introducción al sexo biológico: el binomio hombre-mujer

La asignación del sexo como hombre o mujer a una persona no siempre es una circunstancia sencilla. Existen distintas definiciones que es necesario conocer:

- **Sexo genético o cromosómico:** definido como la constitución cromosómica del individuo. Ocurre como consecuencia de la fertilización, el óvulo de la mujer contribuye con un cromosoma sexual X, mientras que el espermatozoide del hombre aporta alguno de los dos cromosomas sexuales, X o Y.
- **Sexo fenotípico:** definido como las características físicas y biológicas que distinguen a un individuo como masculino o femenino, basadas en la **manifestación externa** de los órganos sexuales [genitales externos masculinos (pene con meato urinario en la punta y bolsas escrotales con gónadas) o femeninos (clítoris, labios mayores y menores, meato urinario y orificio vaginal separados)] y otros rasgos sexuales secundarios (como es el desarrollo de vello corporal, cambios en la voz, desarrollo de mamas).

## La determinación del sexo

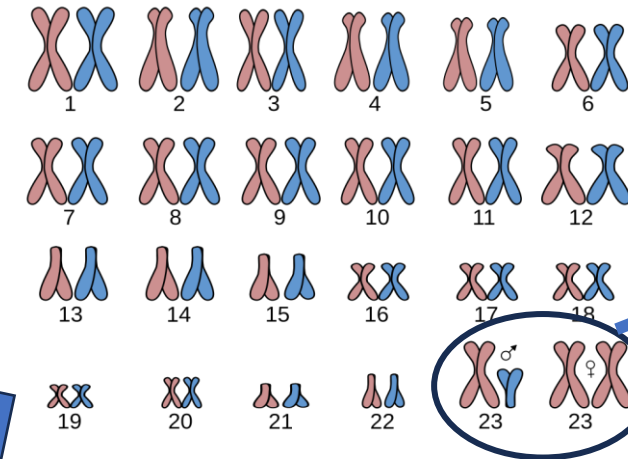
- La determinación del sexo genético<sup>1</sup> tiene lugar en el momento de la fecundación, mientras que la diferenciación de los sexos gonadal y genital se produce durante periodos críticos de la vida fetal. La primera etapa del desarrollo gonadal y genital es común a ambos sexos y abarca las primeras seis semanas post-fecundación. A partir de la 5<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> semana comienza la diferenciación gonadal regulada por multitud de genes. La diferenciación genital (interna y externa) es regulada por el efecto, en el varón, de las hormonas sintetizadas por el testículo (testosterona y hormona antimülleriana) o, en la mujer, por la ausencia de dichas hormonas. Cualquier alteración, de origen medioambiental o genético, que afecte a cualquiera de estos niveles determina el desarrollo inadecuado de gónadas (disgenesia gonadal), de genitales internos (ausentes o que no deberían estar presentes) o externos (insuficientemente o excesivamente virilizados).
- Sin embargo, eso no siempre coincide en todos los casos, como ocurre en algunas condiciones intersexuales, en las que se comparten caracteres sexuales femeninos y masculinos. De hecho, en ocasiones, hay diferenciaciones sexuales que no permiten identificar si una persona es hombre o mujer en el momento del nacimiento en base a las características genéticas y fenotípicas del individuo. Ante una ambigüedad sexual es recomendable intentar aclarar la/s causa/s, con el fin de descartar posibles necesidades terapéuticas urgentes, así como poder asignar un sexo civil (género), en caso de que ello fuera necesario.
- La sociedad actual y su propio componente histórico y socio-cultural requiere la asignación de un sexo civil concreto al recién nacido, lo que no es sencillo en los casos de ambigüedad sexual en el nacimiento.

<sup>1</sup> Audí et al., 2019. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. Asociación Española de Pediatría

## El sexo determinado por cromosomas

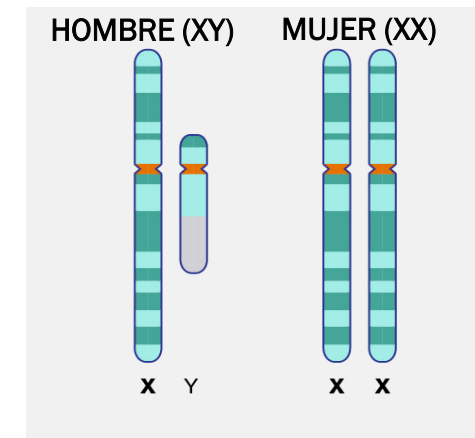
- Los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas (46 cromosomas en total) en cada célula de nuestro organismo. De estos 46 cromosomas, 23 se heredan del padre y 23 de la madre. La única excepción se produce en los óvulos y espermatozoides, en los que sólo hay 23 cromosomas.
- Los cromosomas<sup>1</sup> son unas estructuras plegadas en forma de X, que contienen la información genética.
- De los 46 cromosomas que contienen todas las células de nuestro cuerpo, hay 44 cromosomas que se llaman autosómicos y **2 cromosomas sexuales**.

Estas figuras se denominan **cariotipos** y representan la foto de los pares de cromosomas que contiene una célula.



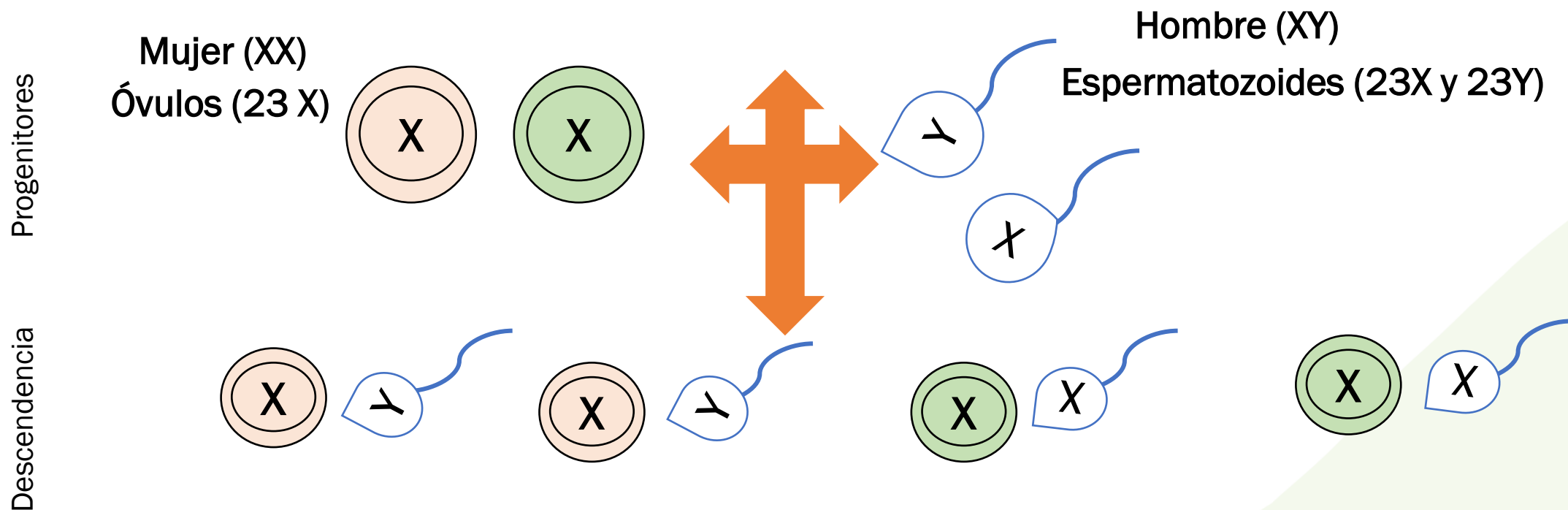
Cromosomas sexuales (par 23)

- En el caso de las mujeres, el sexo cromosómico está determinado por la presencia de 2 cromosomas X (**XX**) y, en los hombres, un cromosoma X y uno Y (**XY**).
- El cromosoma Y masculino es mucho más pequeño que el X y contiene menos genes.



## Herencia del sexo cromosómico

Todos los óvulos contienen siempre un cromosoma X, mientras que los espermatozoides pueden contener un cromosoma X o un cromosoma Y. El esquema más habitual de herencia genética sexual se corresponde a la siguiente figura:



La descendencia será el 50 % masculina (XY) y el 50 % femenina (XX)

## Herencia genética ligada a los cromosomas sexuales

Cuando se hereda el material genético de los progenitores, se heredan también sus genes y sus mutaciones y algunas de ellas pueden generar enfermedades. Las características fenotípicas (“las que se ven”) derivadas de estas mutaciones pueden expresarse de dos maneras diferentes, de forma dominante o recesiva.

- **Herencia dominante:** para que una mutación dominante se exprese, solo se necesita que se presente en uno de los 2 cromosomas para que cause la enfermedad, esto es en el que procede de la madre o del padre. Es decir, sólo se necesita una copia del gen de uno de los 2 progenitores.
- **Herencia recesiva:** para que una mutación recesiva se exprese se necesitan las dos copias, es decir, la de la madre + la del padre. Si solo tiene 1 copia, el descendiente será portador, pero no padecerá la enfermedad.

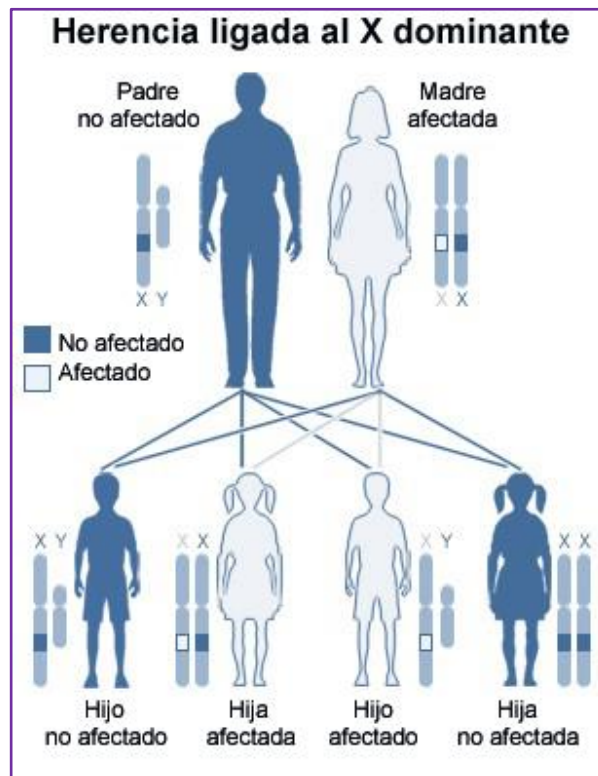
En el caso de las mutaciones ubicadas en los cromosomas sexuales, los tipos de herencias son:

- Herencia dominante ligada al cromosoma X
- Herencia recesiva ligada al cromosoma X
- Herencia ligada al cromosoma Y



## Herencia genética dominante ligada al cromosoma X

**Herencia DOMINANTE ligada al cromosoma X.** El gen que porta la mutación está ligado al cromosoma X y 1 sola copia de éste puede ser suficiente para generar la enfermedad. Puede ser heredado por parte de la madre o del padre. El riesgo de incidencia de la enfermedad dependerá de si la mutación está ligada al cromosoma X del padre (XY) o de la madre (XX) o en ambos progenitores. Esta herencia se caracteriza porque la enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres, suelen tener un progenitor afectado y la enfermedad se observa en todas las generaciones.



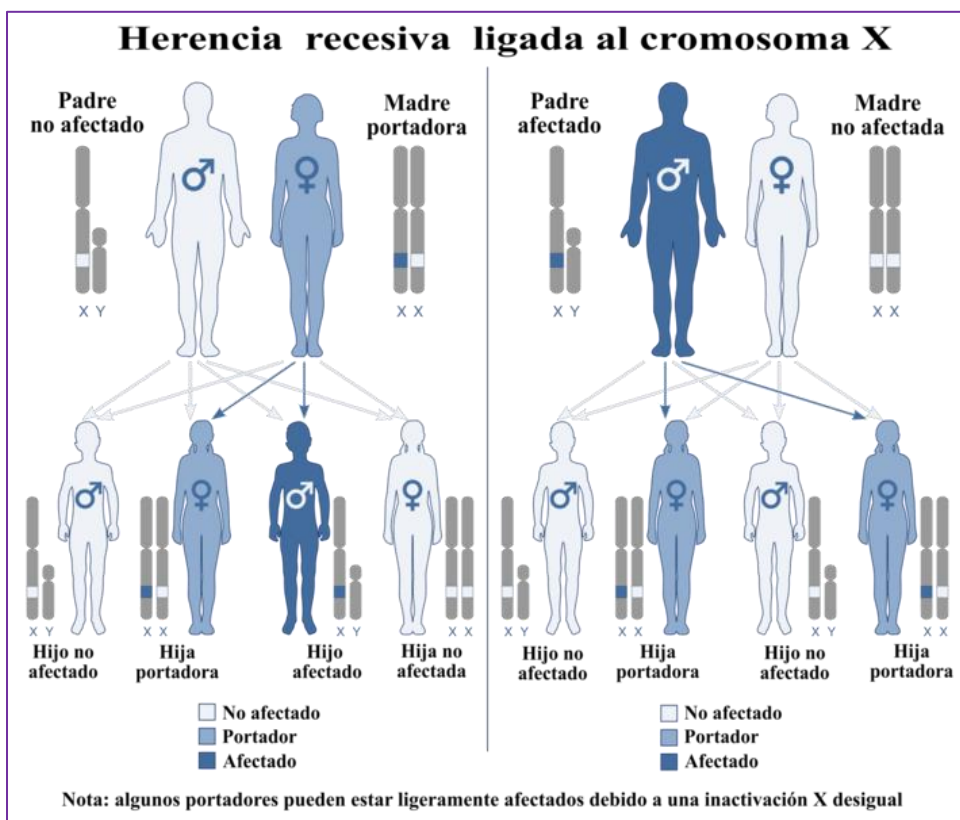
Posibles casos:

1. Cuando solo la madre es portadora de la mutación en 1 de sus cromosomas X (y también padece la enfermedad): el 50% de sus hijas y el 50% de sus hijos padecerán la enfermedad.
2. Cuando solo la madre es portadora de la mutación en los 2 cromosomas X (y también padece la enfermedad): el 100% de sus hijas e hijos padecerán la enfermedad.
3. Cuando solo el padre es portador de la mutación en el cromosoma X (y también padece la enfermedad): El 100% de sus hijas tendrá la enfermedad, pero ninguno de sus hijos.

**Ejemplos de enfermedades raras:** síndrome de Rett, adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico.

## Herencia genética recesiva ligada al cromosoma X

**Herencia RECESIVA ligada al cromosoma X.** El gen responsable de la enfermedad se localiza en el cromosoma X. Para que el descendiente herede la enfermedad, es necesario que, en el caso de las niñas, sus 2 cromosomas sexuales XX porten la mutación. En el caso de los niños, éstos pueden padecer la enfermedad tan solo si su único cromosoma sexual X porta la mutación. Es por ello, que se da con más frecuencia en los hombres que en las mujeres.



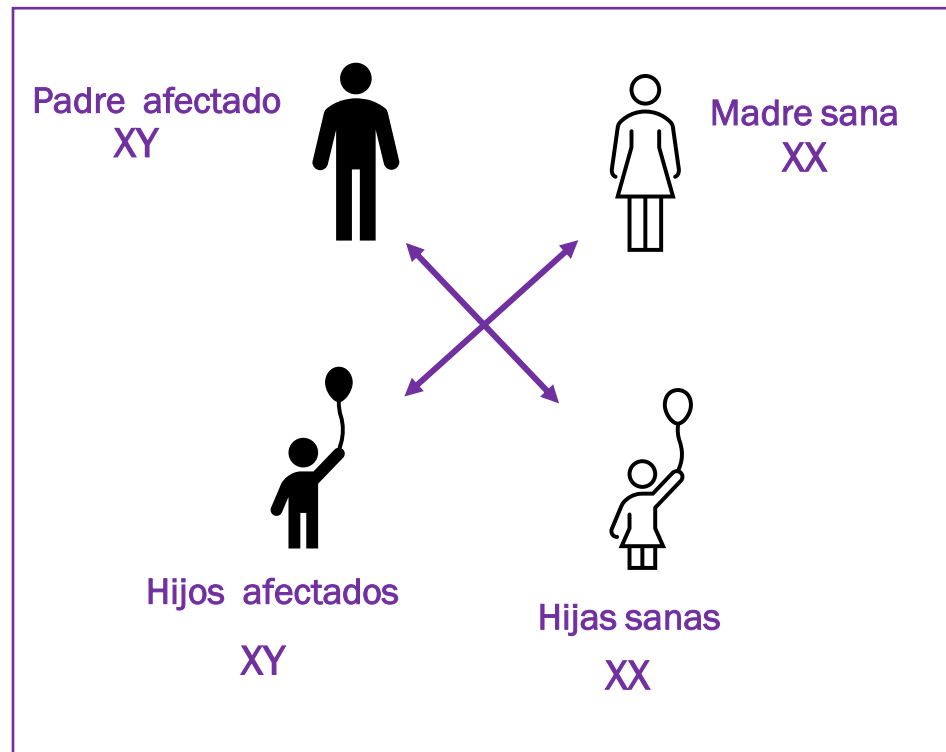
Posibles casos:

1. Cuando solo la madre es portadora del alelo en el cromosoma X, (ella no presentará la enfermedad): el 50% de sus hijos padecerán la enfermedad, y el 50% de sus hijas serán portadoras, pero no padecerán la enfermedad.
2. Cuando el padre es portador del alelo en el cromosoma X, (él padecerá la enfermedad): el 100% de sus hijas será portadora, pero no padecerá la enfermedad y ninguno de sus hijos la padecerá.
3. Cuando los dos padres son portadores: el 50% de sus hijas serán portadoras y el 50% de las hijas e hijos tendrán la enfermedad.
4. Cuando la madre porta la mutación en sus 2 cromosomas XX y el padre no lo porta: El 100% de sus hijas será portadora y el 100% de sus hijos padecerá la enfermedad.
5. Cuando la madre porta la mutación en sus 2 cromosomas XX y el padre también en su único cromosoma X: el 100% de la descendencia tendrá la enfermedad.

**Ejemplos de enfermedades raras:** síndrome neurodegenerativo ligado al cromosoma X tipo Bertini, distrofias musculares de Duchenne y Becker y algunos tipos de retinosis pigmentaria.

## Herencia genética ligada al cromosoma Y

**Herencia ligada al cromosoma Y:** son muy poco comunes, debido a la poca información genética que porta este cromosoma. Se da cuando el gen mutado que causa el trastorno se encuentra en el cromosoma Y del padre. Debido a que sólo los hombres tienen un cromosoma Y, en la herencia ligada al cromosoma Y, sólo se ven afectados los hombres y sólo puede transmitirse de padres a hijos. En este caso, el 100% de los hijos desarrollan la enfermedad, pero todas las hijas son sanas.

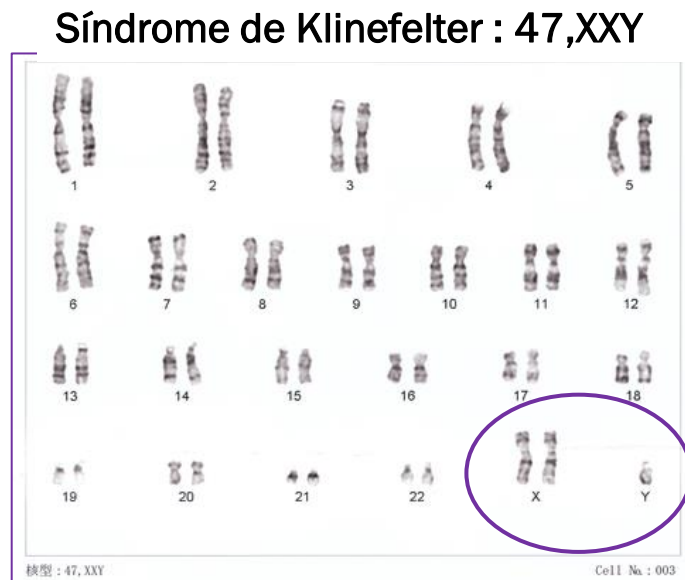


**Ejemplos de enfermedades raras:** síndrome de SWYER (disgenesia gonadal completa 46,XY, por ausencia o mutaciones en el gen SRY)

## Herencia ligada a anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas pueden afectar, tanto al número de cromosomas, como a su estructura:

- ❑ En el caso de las **anomalías en el número de cromosomas** (fenómeno llamado aneuploidía) puede ocurrir que haya cromosomas de más o de menos. Si nos referimos a los cromosomas sexuales, puede producirse la ausencia del cromosoma X (síndrome de Turner: 45,X0 y mosaicos), el aumento del X (síndrome de Klinefelter: 47,XXY) o la duplicación del cromosoma Y (síndrome de Jacobs: 47,XYY). También se presentan mosaicos 46,XX/46,XY.
- ❑ Las **anomalías de la estructura del cromosoma (reordenamientos cromosómicos)** implican cambios en la forma o el contenido de un cromosoma, como deleciones o duplicaciones, inversiones o translocaciones, lo que implica roturas y reorganización de fragmentos.



Duplicación



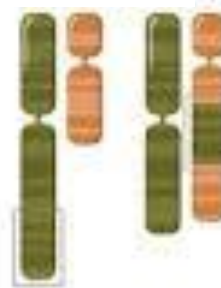
Inversión



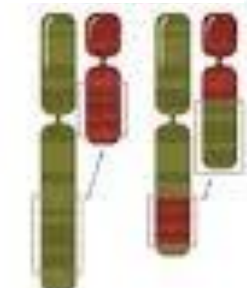
Delección



Inserción



Traslocación



Anomalías cromosómicas

## La diferenciación sexual durante la gestación

La diferenciación sexual durante el período fetal se produce a 3 niveles, como son:

1- **Cromosómico/Genético**: anteriormente comentado.

2- **Gonadal** (gónada femenina: ovario o gónada masculina: testículo). Hacia la 5ª semana de vida fetal, se inicia la sexuación gonadal, en la que la progónada indiferenciada se convertirá en testículo o en ovario.

3- **Genital** (genitales internos y externos: femeninos o masculinos). A partir de la 5ª semana, se inicia la sexuación de los genitales internos. Hacia la 6ª semana se inicia el proceso de sexuación de los genitales externos.

Todo ello depende de una cascada de genes cuyos productos (proteínas y hormonas esteroideas) intervienen en la diferenciación de las gónadas y de los genitales internos y externos.

Durante el embarazo se pueden anticipar y/o prevenir problemas en el feto. Para más información se pueden consultar los siguientes **cuadERnos de investigación de Fundación FEDER**:

- [Asesoramiento genético](#)
- [Cribado pre/neonatal](#)

## Desarrollo Sexual Diferente (DSD) - La intersexualidad

- La **intersexualidad** es una condición en la que una persona nace con características sexuales (genitales, gónadas o patrones cromosómicos) que no se ajustan completamente a las definiciones típicas de masculino o femenino. Estas características pueden incluir variaciones en los genitales externos, las gónadas (testículos u ovarios) o el perfil cromosómico (como XX, XY o combinaciones diferentes). En ocasiones las características no son femeninas o masculinas, sino que son ambiguas, con mezcla de caracteres.
- Su frecuencia es baja e inferior a 2.000 recién nacidos, por lo que se incluyen dentro de las enfermedades raras.
- Su origen es mayoritariamente genético, aunque en algunos casos pueden ser secundarios a factores maternos o ambientales. Se han descrito más de 40 genes que regulan la diferenciación masculina y femenina.
- Su diagnóstico y tratamiento debe ser multidisciplinar: pediatras, endocrinólogos, bioquímicos, genetistas, radiólogos, anatomopatólogos, psicólogos y psiquiatras).

Existen distintas clasificaciones, aunque la más amplia se define a partir del cariotipo:

- 1) DSD cromosómicos, cuando la composición de los cromosomas sexuales es distinta de los pares XX o XY.
- 2) DSD con cariotipo femenino 46,XX.
- 3) DSD con cariotipo masculino 46,XY.

Ejemplos de DSD incluyen diversos síndromes: entre ellos, el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** (en el que los individuos con cromosomas XY no responden adecuadamente a las hormonas masculinas por mutaciones en el gen AR ubicado en el cromosoma X) o la **hiperplasia suprarrenal congénita**, que afecta la producción de hormonas sexuales y puede influir en la formación de los genitales externos (por exceso o defecto).

## Desarrollo Sexual Diferente (DSD) - La intersexualidad (2)

- Se estima que entre el 0,05% y el 1,7% de la población mundial nace con rasgos intersexuales (aprox. 4 millones-135 millones de personas. Cuando nos estamos refiriendo a “**Intersexualidad**”, estamos considerando que las variaciones son diversas, por lo tanto, no hay un cuerpo en particular que pueda ser categorizado como intersexual.
- Las variaciones corporales asociadas a la intersexualidad rara vez comportan algún riesgo para la salud, aunque hay que priorizar el diagnóstico de todas ellas ante, por ejemplo, una posible insuficiencia suprarrenal en el caso de las hiperplasias suprarrenales congénitas, ya que requieren tratamiento hormonal substitutivo para su supervivencia.

- Witchel SF. **Disorders of sex development**. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Apr;48:90-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29503125; PMCID: PMC5866176.
- Blackless M, Charuvastra A, Derryc A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. **How sexually dimorphic are we?** Review and synthesis. Am J Hum Biol. 2000 Mar;12(2):151-166. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(200003/04)12:2<151::AID-AJHB1>3.0.CO;2-F. PMID: 11534012.