

Gianvito Martino

IN CRISI  
D'IDENTITÀ

Contro natura  
o contro la natura?

maschi più piccoli che, quindi, può dominare. Per fare diventare non territoriale un maschio territoriale è invece sufficiente mettere il maschio territoriale in una comunità con maschi territoriali più grandi di lui. Le conseguenze più significative avvengono a livello di dimensioni sia delle cellule gonadali sia dei neuroni contenenti *GnRH*<sup>68</sup>. Aumentano, nel volgere di una settimana, se un maschio acquisisce i gradi del territoriale, mentre se un territoriale diventa non territoriale occorre un mese perché si arrivi alla scomparsa di queste cellule.

Ma non è tutto: quando un maschio territoriale «perde i gradi» continua, per un certo tempo, a comportarsi come se fosse socialmente dominante nei momenti in cui il nuovo maschio territoriale non è nei suoi paraggi, un po' come un dirigente d'azienda esautorato che si rifiuta di lasciare la sua scrivania.

Ma vorremmo ritornare anche sull'influsso dell'ambiente naturale sul comportamento. Si è osservato che l'ambiente del lago Tanganica è relativamente instabile a causa del vento e degli ippopotami che cambiano repentinamente le condizioni che l'animale deve fronteggiare<sup>69</sup>. Solo pochi maschi possono riprodursi in qualunque momento, ma sono facilmente preda degli uccelli: di conseguenza il loro dominio territoriale è breve. Negli esperimenti condotti in laboratorio, invece, le condizioni fisiche dell'ambiente sono state mantenute stabili. Tuttavia, si è scoperto che anche il tasso di crescita di un maschio territoriale, o il cambiamento da non territoriale, può essere visto come elemento di instabilità.

Concludiamo sottolineando che esistono dunque due vie sottese al processo di cambiamento, una ormonale e una comportamentale.

## **Dimorfismo sessuale: il caso dei mammiferi**

Abbiamo visto come i rapporti ambientali influenzabili dall'attività cerebrale possano indurre cambiamenti sessuali, indi-

<sup>68</sup> White et al., 2002.

<sup>69</sup> Fernald, Hirata, 1977b.

pendentemente dalla componente genetica, in animali relativamente semplici come i vermi ed i pesci.

Accade lo stesso negli organismi viventi più complessi, o, per meglio dire, più evoluti, nei mammiferi e in particolare nell'uomo?

Certamente, anche in questi organismi complessi, le interazioni geni-ambiente, cervello-ormoni sessuali, continuano a esistere, anzi possiamo affermare che sono sempre più rilevanti. Sono però anche molto più intricate e difficili da indagare. Tuttavia, sebbene se ne sappia ancora poco, qualcosa possiamo provare a dire. Se dicessimo che i geni stanno al cervello come gli ormoni stanno al sesso, rischieremmo di semplificare troppo.

Diremo allora che la complessità dell'uomo inteso come organismo sta nell'aver potuto, per sopravvivere, condensare progressivamente tutte le varie possibilità che la natura gli ha dato, scegliendo di volta in volta la possibilità che gli dava più aspettative di vita. Vedremo, infatti, come si ritrovino nell'uomo tutte quelle interazioni (geni, ambiente, ormoni, cervello) abbozzate negli organismi più semplici, ma declinate in modo diverso, alcune magari eliminate perché irrilevanti e altre invece amplificate.

Innanzitutto, si dovrà ricordare che nei mammiferi la determinazione sessuale è divisa in due fasi, primaria e secondaria.

La determinazione primaria, ovvero la determinazione delle gonadi (ovaie o testicoli) dipende dai cromosomi e non è influenzata dall'ambiente. Si tratta, piuttosto, di un processo diretto dai geni.

Nella maggior parte dei casi, i due cromosomi sessuali femminili sono XX mentre quelli maschili sono XY. Lo abbiamo già detto ma vale la pena sottolinearlo di nuovo: se al momento della fecondazione l'uovo – che contiene solo un cromosoma sessuale X grazie al processo di meiosi cellulare – riceve dallo spermatozoo un secondo cromosoma X, l'individuo che ne risulta sarà XX e formerà le ovaie; se l'uovo riceve un cromosoma Y, l'individuo risultante sarà XY e formerà i testicoli. Il cromosoma Y, cruciale nel determinare il sesso nei mammiferi, contiene un gene denominato *testis-determining factor*, fattore determinante i testicoli, in grado di organizzare le gonadi in testicoli piuttosto che in ovaie.

Per determinazione secondaria, invece, si intendono quei meccanismi, che utilizzando gli ormoni secreti dalle ovaie e dai testi-

coli, trasformano l'informazione genetica, contenuta nei cromosomi sessuali, in caratteristiche visibili di tipo maschile o femminile.

Si tratta di un processo a sua volta suddiviso in due fasi principali: la prima avviene all'interno dell'embrione durante l'organogenesi; la seconda durante la pubertà.

Un mammifero maschio è dotato di un pene, uno scroto, vescicole seminali e una ghiandola prostatica. Un mammifero di sesso femminile, invece, ha una vagina, il clitoride, la cervice, l'utero, l'ovidotto e le ghiandole mammarie. In molte specie, ogni sesso ha una specifica dimensione corporea, una determinata cartilagine tiroidea e una particolare muscolatura.

Come abbiamo visto, le caratteristiche sessuali secondarie sono solitamente determinate dagli ormoni secreti dalle gonadi; se vengono tolte le gonadi bipotenziali, abbozzo primario di apparato genitale da cui poi deriveranno gonadi monopotenziali come testicoli e ovaie, il fenotipo risultante è quello femminile. Si sviluppa il dotto di Müller, mentre quello di Wolff degenera, due abbozzi embrionali da cui deriva l'apparato riproduttivo femminile.

Ma forse stiamo, per così dire, precorrendo i tempi. Ritorniamo al cromosoma Y. Se è assente, le gonadi primordiali bipotenziali si sviluppano in ovaie. Le ovaie sono composte da cellule tecali e cellule della granulosa che insieme riescono a sintetizzare gli estrogeni, che assieme al progesterone sono considerati ormoni femminili per eccellenza. Sotto l'influenza degli estrogeni – prima dalla madre, poi dalle gonadi fetali – il dotto di Müller si differenzia nel tratto riproduttivo femminile, nell'utero, nell'ovidotto e nella parte superiore della vagina<sup>70</sup>, si sviluppano genitali interni ed esterni e il figlio sviluppa le caratteristiche secondarie tipiche delle femmine.

Se il cromosoma Y è presente, si formano i testicoli, che secernono due ormoni maschili (o androgeni) di fondamentale importanza: l'ormone anti-Mülleriano (*AMH*) che distrugge il dotto di Müller, e il testosterone che mascolinizza il feto, causando la differenziazione del dotto di Wolff nei genitali interni maschili. Nella regione genitale maschile, il testosterone viene convertito

<sup>70</sup> Couse, Korach, 2001.

in diidrossitestosterone (*DHT*), ormone che causa la formazione del pene e della ghiandola prostatica, inibendo lo sviluppo delle ghiandole mammarie.

Possiamo quindi affermare che il corpo *ab initio* ha un fenotipo femminile, e lo cambia soltanto per la presenza di due ormoni secreti dai testicoli fetali.

È interessante notare come lo sviluppo delle gonadi nei mammiferi si avvicini a quei processi più tipici della vita embrionale in cui la plasticità, la possibilità di cambiare identità, è più evidente: è come se la difficile ricerca di un'identità sessuale fosse caratteristica intrinseca delle cellule che in ultima analisi la determinano.

Se tutti gli organi, infatti, possono differenziarsi in un solo tipo di organo – un polmone rudimentale può soltanto diventare un polmone, così come un fegato rudimentale non può diventare altro che un fegato – le gonadi hanno, come abbiamo visto, due opzioni: partendo da uno stato bipotenziale o indifferenziato, possono diventare sia ovaia sia testicolo.

Studi genetici hanno analizzato la natura dei geni coinvolti nella determinazione sessuale: la conversione delle creste genitali (primi abbozzi embrionali delle gonadi) nella gonade bipotenziale richiede l'attività di alcuni geni denominati *Lhx9*, *Sf1* e *Wt1*. Si è osservato che topi senza questi geni non sviluppano le gonadi. La gonade bipotenziale sviluppa le ovaie grazie a *Wnt4* e *Dax1*, mentre sviluppa i testicoli grazie al gene *Sry* sul cromosoma Y in associazione con geni autosomici – contenuti in cromosomi non sessuali – come *Sox9*. Ma non basta avere i geni giusti, questi devono anche essere espressi nel posto giusto al momento giusto: il gene *Sry* di alcuni ceppi di topo non riesce a produrre testicoli se viene messo in un ceppo diverso<sup>71</sup>.

Esistono, nei mammiferi come in organismi meno complessi, condizioni in cui tratti maschili e femminili vengono trovati all'interno dello stesso individuo; esistono anomalie dei processi di determinazione primaria, come l'ermafroditismo, e anomalie della determinazione secondaria, le condizioni intersessuali. Situa-

<sup>71</sup> Eicher et al., 1996.

zioni di confine in cui, paradossalmente, manca un'identità di genere pur essendone presente potenzialmente più di una.

L'ermafroditismo, la situazione in cui si ha la presenza di tessuto gonadale sia maschile sia femminile, può risultare da uno scambio anomalo di informazioni genetiche dal cromosoma Y verso il cromosoma X. Nei tessuti in cui la parte scambiata è attiva, il gene *Sry* funziona: viene prodotto testosterone e si sviluppano caratteri secondari maschili; nelle cellule dove la parte scambiata è inattiva si avrà lo sviluppo di caratteri sessuali femminili<sup>72</sup>.

Nello pseudoermafroditismo esiste un solo tipo di gonade, ma le caratteristiche sessuali secondarie differiscono da quelle che ci si sarebbe dovuti aspettare; per esempio, il sesso gonadale, cioè «geneticamente» determinato, è maschile ma le caratteristiche secondarie sono femminili.

Lo pseudoermafroditismo maschile è una condizione che può essere causata da una mutazione nei recettori (i sensori cellulari) del testosterone o da mutazioni che inibiscono la sintesi del testosterone<sup>73</sup>. La sindrome da insensibilità agli androgeni, per esempio, è una delle condizioni di pseudoermafroditismo in cui gli organismi affetti hanno il gene *Sry*, ma non hanno la proteina in grado di ricevere l'informazione portata dal testosterone, la cui produzione è appunto guidata da quel gene. Quindi non rispondono al testosterone prodotto dai loro testicoli<sup>74</sup>. Al contrario, sono in grado di rispondere agli ormoni femminili, o estrogeni, che vengono prodotti dalle ghiandole surrenali – situazione di normalità sia per gli XX che per gli XY – e quindi sviluppano un fenotipo femminile, ma rimangono sterili, perché nell'addome non hanno l'utero e l'ovidotto, bensì testicoli.

Lo pseudoermafroditismo femminile, nel quale il sesso gonadale è femminile ma la persona è esternamente maschio, può essere causato dalla sovrapproduzione di androgeni nell'ovaia o nella ghiandola surrenale che secerne ormoni. In questa si-

<sup>72</sup> Margarit et al., 2000.

<sup>73</sup> Geissler et al., 1994.

<sup>74</sup> Meyer et al., 1975.

tuazione, gli ormoni simili al testosterone si accumulano e malscolinizzano il feto<sup>75</sup>.

Esistono poi condizioni in cui si verifica l'aggiunta o la perdita di singoli cromosomi rispetto al normale assetto diploide che contempla nell'uomo quarantasei cromosomi: si tratta dell'aneuploidia. Tale anomalia è determinata da una non disgiunzione tra coppie omologhe di cromosomi durante la riproduzione cellulare, che questa avvenga attraverso la mitosi o la meiosi. L'aneuploidia dei cromosomi sessuali è più frequente di quella degli autosomi.

La monosomia del cromosoma Y è sempre letale, mentre la monosomia del cromosoma X è compatibile con la vita. Questa seconda monosomia prende il nome di Sindrome di Turner. Si tratta di una condizione che nella maggior parte dei casi è dovuta a una non disgiunzione di origine paterna. Colpisce una femmina su duemila<sup>76</sup>; per quante riescono a arrivare alla nascita, non ci sono particolari problemi di sopravvivenza, ma quasi il 99% degli embrioni muore prima della nascita. Le donne che soffrono della Sindrome di Turner sono generalmente di bassa statura, hanno un torace largo e piatto, con pliche cutanee ai lati del collo; sono caratterizzate da ipoplasia mammaria e dispongono di ovaie rudimentali. Generalmente, inoltre, mostrano assenza del ciclo mestruale o menopausa precoce. Alla nascita presentano gonfiore alle mani e ai piedi, caratteristica che scompare con il passare dagli anni, e in alcuni casi, gli individui con Sindrome di Turner possono essere affetti da un restringimento del lume dell'aorta o da anomalie renali.

Possono poi esserci casi, anch'essi dovuti a anomalie del processo di divisione cellulare, in cui è presente un numero di cromosomi sessuali superiore alla norma. Il più conosciuto è forse la trisomia, la presenza di tre copie del cromosoma X (XXX). In questo caso i soggetti colpiti – una femmina su 1200<sup>77</sup> – sono più alti della media e sembrano non mostrare particolari alterazioni

<sup>75</sup> Merke, Kabbani, 2001.

<sup>76</sup> Klug et al., 2008.

<sup>77</sup> Klug et al., 2008.

fisiche, ma hanno un maggior rischio di avere deficit nell'apprendimento e ritardo nell'acquisizione del linguaggio e delle abilità motorie. Presentano inoltre difficoltà emozionali e comportamentali, e, in alcuni casi, malformazioni renali.

Nella Sindrome di Klinefelter, invece, gli individui sono caratterizzati da due cromosomi X e un cromosoma Y (XXY), quindi dispongono di un cromosoma X in più rispetto alla norma. Si tratta di una condizione che colpisce due su 1000 nascite maschili<sup>78</sup>, ma le caratteristiche della sindrome non si manifestano fino alla pubertà. Gli individui affetti sono maschi con muscolatura poco sviluppata e statura più elevata della media, che mostrano un'insufficiente virilizzazione: hanno un ridotto sviluppo sessuale, scarsa produzione pilifera, testicoli di dimensioni ridotte, non producono spermatozoi. In un caso su due si assiste a uno sviluppo anomalo delle mammelle e, in alcuni individui, è stato riscontrato un quoziente intellettivo inferiore alla norma.

È invece di una su 1000 nascite maschili la percentuale della sindrome XYY, la presenza di un cromosoma Y in più e, per questo motivo, definiti impropriamente 'supermaschi'. Gli individui colpiti presentano un'altezza superiore alla norma, disturbi di personalità e ritardo mentale. La genetista britannica Patricia Jacobs è stata la prima (nel 1965) a identificare, in un carcere scozzese, in nove maschi su 315, questo profilo genetico: si trattava di uomini incarcerati per reati antisociali non violenti<sup>79</sup>. In termini statistici, il campionamento di questo studio non rispecchia la popolazione generale, poiché i soggetti selezionati appartengono tutti alla popolazione carceraria. Nonostante questo aspetto – di non secondaria importanza – gli studi tra profilo cromosomico e comportamento criminale (che potrebbero avere conseguenze di carattere sociale e giuridico) sono proseguiti, tanto che nel 1994, Stanley Waltzer e Park Gerald del Boston Hospital for Women hanno iniziato uno studio longitudinale su venti neonati caratterizzati da XYY, per poter analizzare lo sviluppo del loro comportamento durante la crescita. Come si può facilmente immaginare, questo studio è stato

<sup>78</sup> Klug et al., 2008.

<sup>79</sup> Klug et al., 2008.



tuttavia bloccato nelle prime fasi, perché, oltre alla mancanza di evidenze statistiche a causa dell'errore di campionamento della Jacobs, etichettare i bambini in un certo modo avrebbe «autoconvinto» i genitori a trattare i loro figli in modo da indurre in essi proprio i comportamenti antisociali che si desiderava studiare. Altre ricerche successive hanno mostrato, in modo definitivo, che l'essere individui XYY in realtà non predispone a problemi comportamentali.

Esistono poi altre forme con assetti cromosomici aberranti come XYY, oppure XXY o XXXXY. Con l'aumentare dei cromosomi X aumenta la gravità della sintomatologia e in particolare del ritardo mentale.

Ritardo mentale, comportamenti antisociali, attività cerebrale, cellule del cervello, cromosomi sessuali: tutte le volte che abbiamo analizzato sia l'evoluzione dei caratteri sessuali sia le modificazioni sessuali che avvengono per alterazioni dei cromosomi sessuali ci siamo imbattuti in aspetti che definiremmo più propriamente «cerebrali». Appare allora inevitabile chiedersi quale sia la natura di questo rapporto tra sesso e cervello<sup>80</sup>. Diverse sono le ipotesi su cui tutt'ora si sta lavorando in questo settore.

Si pensa, per esempio, che le influenze ormonali maschili o femminili agiscano durante lo stadio fetale o neonatale nella vita dei mammiferi per organizzare il sistema nervoso in un modo sesso-specifico, e che, durante la vita adulta, questi stessi ormoni possano avere ulteriori effetti «indirizzanti», in grado di mantenere l'identità di genere.

In molti vertebrati, i comportamenti sessuali e territoriali dei maschi sono per esempio regolati a livello cerebrale dal testosterone e dall'estrogeno. Due ormoni intimamente legati fra loro, poiché il testosterone circolante agisce nel cervello sia di per sé sia come 'sorgente' di estrogeno. Anche se conosciamo quali sono i due ormoni maggiormente coinvolti nel processo di mascolinizzazione, non sappiamo però ancora con esattezza né il come né il quando questi ormoni agiscono.

Al momento sono due i modelli «ormonali» proposti per la mascolinizzazione del cervello e del comportamento. Nel primo mo-

<sup>80</sup> Schiebinger, 1989.

dello l'estrogeno agisce in prima persona e il testosterone ha solo un ruolo indiretto di stimolatore. Nel secondo modello, invece, è il testosterone stesso ad agire in prima persona e a mascolinizzare direttamente sia il cervello sia gli aspetti comportamentali.

Recentemente, poi, Nirao Shah e i colleghi della University of California San Francisco, hanno fatto una sintesi delle due teorie dimostrando sperimentalmente che nei topi di sesso maschile il testosterone controlla l'entità del comportamento, cioè il numero di volte in cui viene esibito. Ma il modo in cui tale comportamento viene «programmato», e come si sviluppa nel tempo, sarebbe, invece, dovuto soltanto dall'estrogeno<sup>81</sup>.

A sostegno di questa tesi ci sono varie evidenze. I recettori per il testosterone sono presenti solo in modeste quantità nel cervello dei topi maschi durante lo sviluppo. I livelli recettoriali per l'estrogeno aumentano prima nei topi di sesso femminile e, solo in un secondo momento, nei topi maschi. Infine, nei modelli murini in cui il gene che codifica per il recettore dell'estrogeno viene eliminato solo nel sistema nervoso, i comportamenti sessuali e territoriali tipici dei maschi vengono conservati, ma esibiti dall'animale in quantità molto più ridotte.

Dwayne K. Hamson e i colleghi della Michigan State University, commentando questi risultati, hanno fantasiosamente paragonato l'interazione fra estrogeno e testosterone a un minuetto, dal momento che, proprio come due ballerini, estrogeno e testosterone regolano e sostengono l'azione l'uno dell'altro. Ampliando la metafora, potremmo dire che questa scoperta è la decodifica di un passo di danza all'interno di una coreografia affascinante della quale conosciamo i ballerini e il finale ma che, allo stato attuale, non siamo ancora in grado di cogliere nella sua globalità.

Mentre si sapeva da molto tempo che il cervello, così come ogni altro tessuto, risponde agli ormoni sessuali prodotti dalle gonadi, sono relativamente recenti le ricerche che sostengono che le differenze sessuali nel cervello possono essere osservate anche prima della maturazione delle gonadi<sup>82</sup>. Addirittura si pensa che

<sup>81</sup> Juntti et al., 2010.

<sup>82</sup> Arnold, 2004.

siano queste differenze 'precoci' ad indurre le differenze ormonali che poi, a loro volta, specificano maggiormente le differenze tra maschi e femmine. Il cervello viene dunque direttamente influenzato dai cromosomi sessuali prima ancora che questi influenzino la funzione stessa delle gonadi.

I primi risultati in questa direzione vengono da studi – condotti in laboratorio utilizzando colture cellulari – che hanno mostrato che il cervello di embrioni femmine XX aveva un maggior numero di cellule (neuroni) in grado di secernere ormoni rispetto al cervello degli embrioni maschili XY<sup>83</sup>. Si è visto, poi, analizzando l'espressione genica, come i geni abbiano diversi livelli di espressione tra maschi e femmine anche prima della maturazione gonadale.

Che il dimorfismo sessuale nel cervello possa avvenire prima della sintesi degli ormoni sessuali viene del resto dimostrato anche dall'osservazione naturale, e in laboratorio, degli uccelli.

Prendiamo l'esempio dei fringuelli: i maschi hanno alcune regioni più estese del cervello che sono implicate nel canto. I maschi, infatti, cantano, mentre le femmine non sono in grado di cantare.

Se da un lato è vero che gli ormoni sono importanti nella formazione dei centri del canto – tanto che, se vengono aggiunti sperimentalmente ormoni a una femmina, è possibile farla cantare – dall'altro, il blocco di questi ormoni nel maschio non impedisce il normale sviluppo dei centri del canto né lo priva della possibilità di eseguire melodie. Quindi i fringuelli maschi riescono a formare queste regioni cerebrali anche senza gli ormoni maschili<sup>84</sup>.

## **Ad ognuno il suo cervello: il ruolo degli ormoni**

Tutti i dati analizzati finora portano alla conclusione che l'interazione tra i geni e l'ambiente utilizzerebbe, in qualità di mediatori, gli ormoni maschili o femminili che sono tra i prodotti principali dei cromosomi sessuali.

<sup>83</sup> Beyer et al., 1991.

<sup>84</sup> Mathews, Arnold, 1990.