

Basi biologiche della psicosessualità e delle sue varianti



Salvatore Maria Corsello
Endocrinologia
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

BASI BIOLOGICHE DELLA SESSUALITA'

DETERMINAZIONE DEL SESSO



DETERMINAZIONE DEL SESSO GENETICO (CROMOSOMICO)

Ovocita: **cromosoma X**



Spermatozoo: **cromosoma X o Y**



ZIGOTE



Fecondazione



- ✓ **Maschio XY**
- ✓ **Femmina XX**

SESSO GONADICO E FENOTIPICO: DETERMINAZIONE E DIFFERENZIAZIONE SESSUALE

- Determinazione sessuale (SESSO GONADICO)

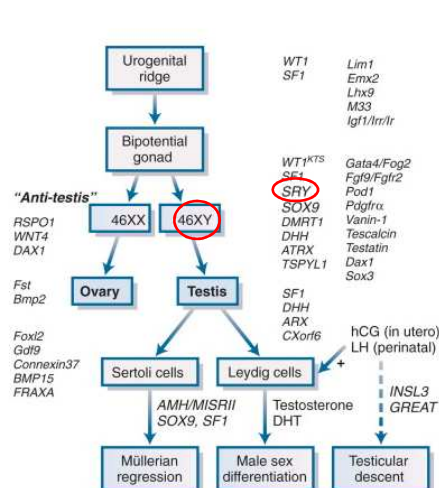


Nei primi 2 mesi di gestazione, lo sviluppo della gonade embrionale è identico indipendentemente dal sesso cromosomico

- Differenziazione sessuale (SESSO FENOTIPICO interno ed esterno)

Consequente alla acquisizione della capacità della gonade di sintetizzare ormoni

DAL SESSO GENETICO AL SESSO GONADICO: GENI COINVOLTI NELLA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE



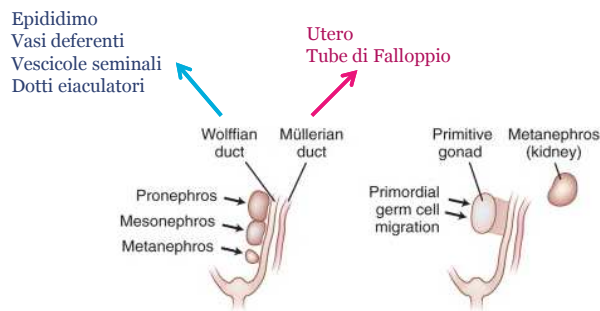
Sesso genetico
condiziona la differenziazione
delle gonadi

**La presenza del cromosoma Y,
indipendentemente dal
numero di cromosomi X,
indirizza verso una
differenziazione in senso
testicolare**

**Testis determining
factor (TDF), codificato
nella sex determining
region (SRY) del
cromosoma Y**

GONADE TOTIPOTENTE o “INDIFFERENZIATA”

*In assenza di segnali mascolinizzanti, la gonade totipotente procede nello sviluppo in senso **femminile**.*



- ✓ 4°-5° settimana dalla cresta urogenitale
- ✓ 2 sistemi di dotti (Wolff e di Muller) + sbocco in comune per i dotti genitali e per il tratto urinario

DAL SESSO GONADICO AL SESSO FENOTIPICO

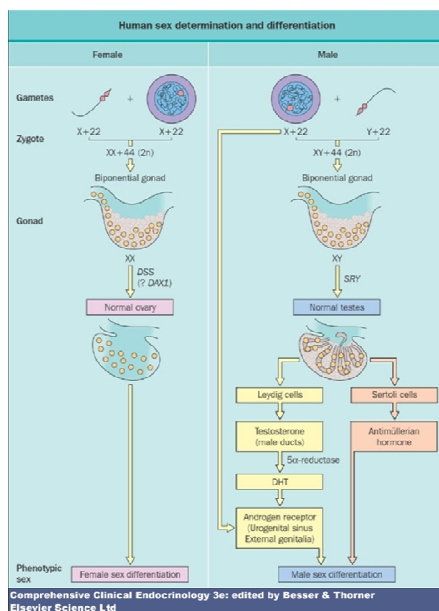
- **SESSO CROMOSOMICO XX: OVAIO**
Differenziazione delle strutture mulleriane
Involutione delle strutture wollfiane
Assenza di “fattori mascolinizzanti”
- **SESSO CROMOSOMICO XY: TESTICOLO**
Differenziazione delle strutture wollfiane
Involutione delle strutture mulleriane
↑ Testosterone
↑ AMH

Testicolo → differenziazione in senso maschile

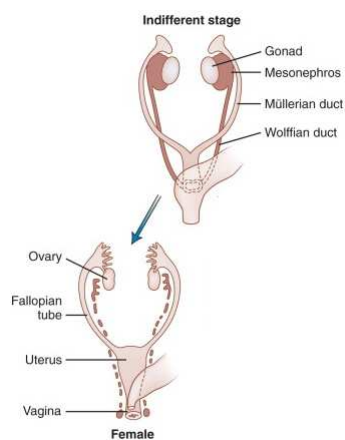
Per la differenziazione sessuale interna **femminile, non sono necessarie stimolazioni ormonali e dunque non è indispensabile la presenza dell'ovaio.**

Jost A Recent Prog Horm Res 1973
Marshall Graves JA Biol Reprod 2000

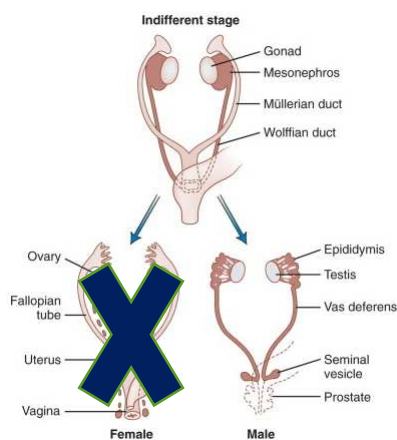
DAL SESSO GENETICO, AL GONADICO AL FENOTIPICO



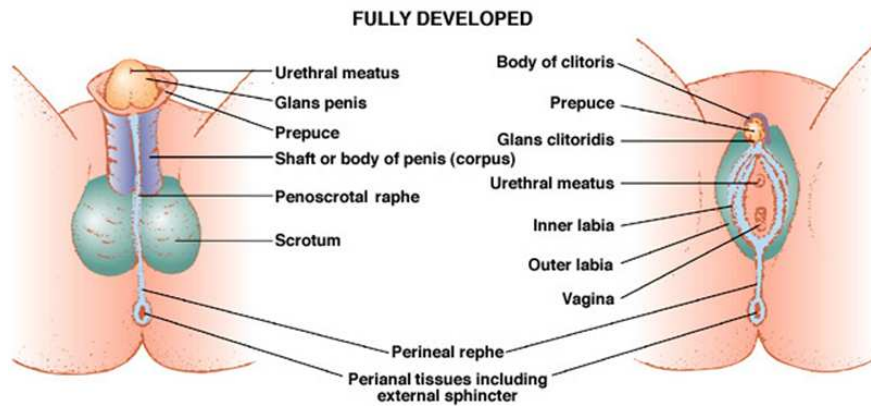
**Assenza di segnali
mascolinizzanti
(assenza del
cromosoma Y)**



**Presenza di segnali
mascolinizzanti
(presenza del
cromosoma Y)**



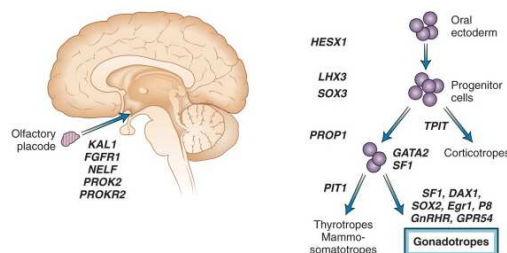
SESSO FENOTIPICO ESTERNO: GENITALI ESTERNI MASCHILI E FEMMINILI



Hyde/DeLamater *Understanding Human Sexuality*, 6e. Copyright © 1997. The McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved

SVILUPPO DELL'ASSE IPOTALAMO- IPOFISI-GONADE NEL FETO

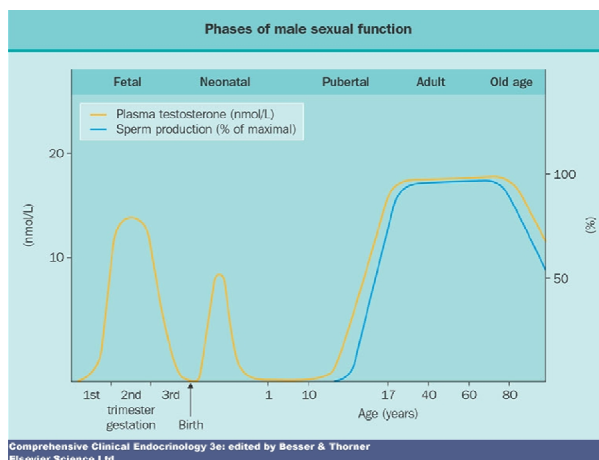
- Inizia ~ 6° settimana di gestazione, ma probabilmente non influenza le gonadi sino alla 20°



- La sintesi e il rilascio di gonadotropine inizia intorno alla 14° settimana e raggiunge un picco intorno alla 20°-22°

Mac Goll G *Trends Endocrinol Metab* 2002
Kaplan SL *Clin Endocrinol Metab* 1978

SVILUPPO POST-NATALE NEL BAMBINO



- Basse concentrazioni di testosterone alla nascita
- Riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi intorno alla 6° settimana di vita (picco di testosterone intorno ai primi 2-3 mesi di vita, con accelerazione della crescita peniena)
- Quiescenza dell'asse dai primi 4-6 mesi di vita fino alla pubertà.

Forest MG, *Clin Invest* 1974
Boas M *Eur J Endocrinol* 2006

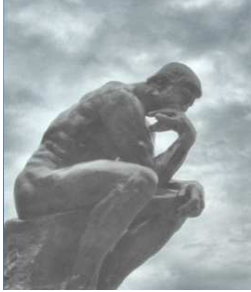
SVILUPPO POST-NATALE NELLA BAMBINA

- Gli eventi endocrini che determinano lo sviluppo sessuale post-natale nel sesso femminile sono meno chiari.
- L'esposizione placentare agli estrogeni può determinare:
 - Sviluppo mammario alla nascita
 - Breve episodio di sanguinamento mestruale

Non è chiaro se le bambine presentano una attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio durante l'infanzia

Chellakooty M *J Clin Endocrinol Metab* 2003

SVILUPPO PSICOSESSUALE



- IDENTITÀ E RUOLO DI GENERE
- ORIENTAMENTO SESSUALE

- Asse ipotalamo – ipofisi – gonadi
- Aree cerebrali superiori

**Fattori
genetici**

**Fattori
ormonali**

**Fattori
ambientali**

IDENTITA' DI GENERE e ORIENTAMENTO SESSUALE

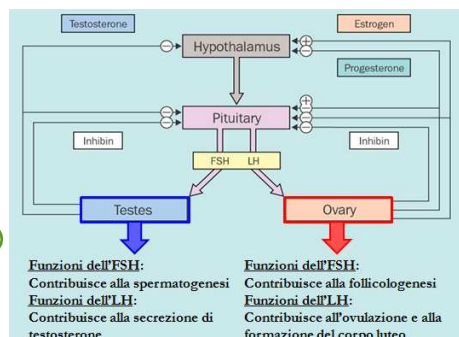
- L'*identità di genere* è una parte del processo di strutturazione dell'identità ed indica la capacità, da parte di un soggetto, di riconoscersi come appartenente ad un sesso piuttosto che ad un altro
- L'*orientamento sessuale* è l'attrazione per il sesso opposto



ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-GONADE

FEEDBACK POSITIVO: UNA PREROGATIVA TUTTA FEMMINILE?

IPOTESI dell'”imprinting” indotto dal testosterone



In particolari condizioni sperimentali, il feedback positivo è evocabile anche nell'uomo (l'ipotalamo non è “marcato”)

Obstet Gynecol, 1984 Mar;63(3):312-7.

Effect of estrogens on luteinizing hormone release in testicular feminization syndrome before and after gonadectomy.

Corseillo SM, De Rosa G, Liberale J, Menini E, Moneta E, Pasargiklian E.

J Clin Endocrinol Metab, 1980 Aug;51(2):280-6.

Estrogen induction of luteinizing hormone release in castrated adult human males.

Barbarino A, De Marinis L.

AREE CEREBRALI SUPERIORI: DIFFERENZE ANATOMICHE TRA I DUE SESSI

Principali regioni anatomiche cerebrali coinvolte nel dimorfismo sessuale

Region	Volume larger in:	
VNO	Male	
AOB	Male	
meAmg	Male	
PMv	Male	
BNST:		
Posterior medial	Male	
Anterior medial	Female	
Anterior lateral	Female	
Central nucleus	Male	Seen only in adulthood in humans
SDN-POA	Male	
AVPN	Female	
SON	Male	
SCN	Male	
VMN	Male	More calbindin, vasopressin and VIP cells in females
ARC	No sex difference	More axodendritic spine and shaft synapses in male vVMN More axodendritic shaft synapses in females more axosomatic synapses in males; no difference in spine synapses
LC	Female	
SNB	Male	
AC	Male (rat)	
	Female (human)	
	No sex difference	

VNO: vomeronasal organ; AOB: accessory olfactory bulb; meAmg: medial amygdaloid nucleus; PMv: ventral preammylary nucleus; BNST: bed nucleus of the stria terminalis; SDN-POA: sexual dimorphic nucleus of the POA; POA: preoptic area; AVPN: anteroventral periventricular nucleus; SON: supra-optic nucleus; SCN: suprachiasmatic nucleus; VMN: ventromedial nucleus; ARC: arcuate nucleus; LC: locus coeruleus; SNB: spinal nucleus of the bulbocavernosus; AC: anterior commissure; vl: ventrolateral.

Da: Corseillo SM Min Endocrinol 2011

Differenza tra sessi in diverse abilità cognitive

DIMORFISMO SESSUALE: NUOVE TEORIE?

DOGMA “CLASSICO”

Il cervello è influenzato dalla azione degli steroidi gonadici

ACQUISIZIONI “RECENTI”

La differenziazione sessuale a livello del SNC si verifica “prima” della sintesi di ormoni steroidei da parte della gonade

L’espressione neuronale di X o Y può contribuire alla differenziazione sessuale indipendentemente dagli steroidi gonadici.



PSICOSESSUALITA’

Teoria neuormonale o “androgenica”

✦ *Il sesso psicologico di un individuo dipenderebbe dall’ambiente ormonale a cui è esposto il SNC durante un periodo critico dello sviluppo fetale, che va dal II – V mese di gestazione fino all’epoca perinatale.*

- Il **testosterone** determina la mascolinizzazione e la defemminilizzazione delle strutture del SNC che controllano la sessualità.
- In assenza di segnali mascolinizzanti il SNC è orientato ad uno sviluppo in senso femminile

Neurosci Biobehav Rev 2005

Review

Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings

Celina C.C. Cohen-Bendahan^{a,1}, Cornelia van de Beek^{a,b,1}, Sheri A. Berenbaum^{c,*}





NASCITA → completamento del processo di differenziazione sessuale



INFANZIA → fase di latenza con minime secrezioni ormonali sessuali



PUBERTA' → maturazione sessuale dovuta alla riattivazione dell'asse ipotalamo – ipofisi – gonadi.

DISORDINI DELL'IDENTITA' DI GENERE E DELLA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE

DEFINIZIONE

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Disordini della
differenziazione
sessuale (DSD)

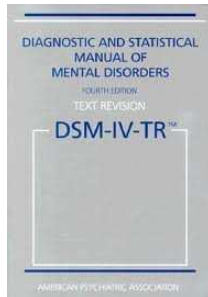
Summary of Consensus Statement on Intersex Disorders and Their Management
Christopher P. Hoak, Juan A. Hughes, S. Faisal Ahmed, Peter A. Lee and Writing
Committee for the International Intersex Consensus Conference Participants
Pediatrics 2006;118:753
DOI: 10.1542/peds.2006-0737



tutte le alterazioni congenite in cui lo sviluppo del sesso cromosomico, gonadico o fenotipico è atipico, cioè prende una strada diversa da quella che generalmente è predefinita per un soggetto di sesso maschile o femminile

Sex chromosome DSD	46 XY DSD	46 XX DSD
A: 47 XXY Klinefelter e varianti	A: Disordini dello sviluppo testicolare 1. Disgenesia gonadica completa o parziale (e.g. SRY, SOX9, SF1, WT1) 2. Ovotesticular DSD 3. Regressione Testicolare	A: Disordini dello sviluppo ovarico 1. Disgenesia gonadica 2. Ovotesticular DSD 3. DSD testicolare (e.g. SRX +, dupl SOX9)
B: 45 XX Turner e varianti	B: Disordini sintesi o azione di androgeni 1. Mutazioni recettori LH 2. Mutazioni StAR, CYP11A1, HSD3B2, CYP17, 5 a riduttasi tipo II 3. Insensibilità agli androgeni 4. Farmaci e fattori ambientali	B: Eccesso di Androgeni 1. Fetale (e.g. CYP21A2) 2. Fetoplacentare (e.g. aromatasi) 3. Materno (tumori virilizzanti, farmaci androgenici)
C: 45X/46XY Disgenesia gonadica mista	C: Altro 1. Alterazioni sindromiche dello sviluppo genitale maschile 2. Persistenza dotti Mulleriani 3. Ipospadi isolata 1:200 4. Ipogonadismo Ipogonadropico cong. 5. Criptorchidismo 6. Influenze ambientali	C: Altro 1. Associaz. sindromiche 2. Agenesia Mülleriana 3. Anomalie uterine 4. Atresia vaginale 5. Adesioni labiali
D: 46XX/46XY chimere/mosaici		

Pasterski V Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010



DEFINIZIONE

Disturbo della identità di genere



- A. una forte e persistente identificazione col sesso opposto (non solo un desiderio di qualche presunto vantaggio culturale derivante dall'appartenenza al sesso opposto);
- B. persistente malessere riguardo al proprio sesso o senso di estraneità riguardo al ruolo sessuale del proprio sesso;
- C. l'anomalia non è concomitante con una condizione fisica intersessuale;
- D. l'anomalia causa disagio clinicamente significativo o compromissione dell'area sociale e lavorativa

TRANSESSUALISMO (D.I.G.)

✓Sviluppo di un'identità di genere diversa in senso opposto al sesso fenotipico. Si può anche definire come una estrema disforia di genere, costituita da una discrepanza tra identità e ruolo di genere e caratteristiche sessuali primarie e secondarie

OMOSESSUALITÀ

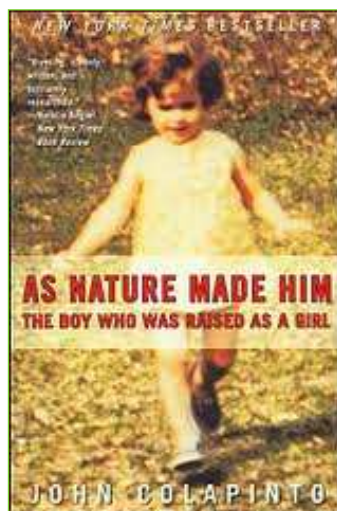
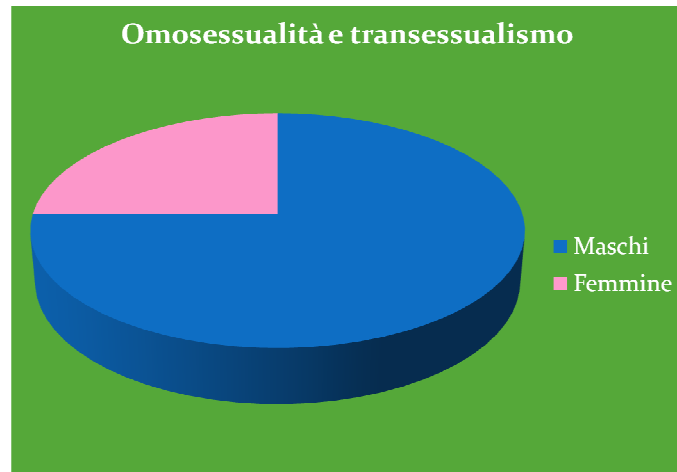
✓Non rientra tra i disturbi dell'identità di genere esprimendo unicamente l'orientamento sessuale (preponderante o esclusivo) verso persone dello stesso sesso



John Money (1921-2006)

EPIDEMIOLOGIA

Omosessualità e transessualismo



BRUCE-BRENDA-DAVID REIMER

DIMORFISMO CEREBRALE

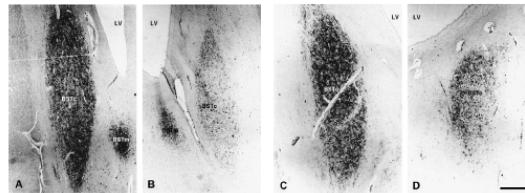
DIFFERENZE OMOSESSUALI VS ETEROSESSUALI

- nuclei interstiziali dell'ipotalamo anteriore
- commissura anteriore
- nucleo soprachiasmatico
- corteccia cerebrale

Bao AM Front Neuroendocrinol 2011

DIFFERENZE A LIVELLO DEI NUCLEI DELLA STRIA TERMINALE TRA:

- Eterosessuali maschi (A)
- Eterosessuali femmine (B)
- Omosessuali (C)
- Transessuali M to F (D)



Zhou Nature 1995

DIMORFISMO CEREBRALE

- Dati non confermati
- Studi di difficile interpretazione



Hormones and Behavior
Volume 40, Issue 2, September 2001, Pages 88–92



Regular Article

The Interstitial Nuclei of the Human Anterior Hypothalamus: An Investigation of Variation with Sex, Sexual Orientation, and HIV Status

William Byne^{a,b,1}, Stuart Tobet^c, Linda A. Mattiace^{a,b}, Mitchell S. Lasco^d, Eileen Kemether^e, Mark A. Edgar^f, Susan Morgello^g, Monte S. Buchsbaum^h, Liesl B. Jones^h



Brain Research
Volume 936, Issues 1–2, 17 May 2002, Pages 95–98



Short communication

A lack of dimorphism of sex or sexual orientation in the human anterior commissure¹

Mitchell S. Lasco^{a,b}, Theresa J. Jordan^a, Mark A. Edgar^c, Carol K. Petit^d, William Byne^e

DIFFERENZE FUNZIONALI

*Scarsa numerosità dei soggetti studiati
Dati non replicati da altri autori*

- ❖ Feedback positivo agli estrogeni maggiori negli omosessuali rispetto a uomini bi o eterosessuali, con risultati simili negli uomini transessuali
- ❖ Soppressione dell'effetto di feedback positivo agli estrogeni nelle donne transessuali

Dörner G Endokrinologie 1976

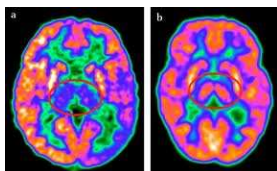
DIFFERENZE ORMONALI

- ❖ Non sostanziali differenze tra adulti omo e transessuali vs eterosessuali in:

- Livelli plasmatici di ormoni gonadici
- Livelli plasmatici di gonadotropine
- Modalità di secrezione delle gonadotropine

Meyer-Bahlburg HF Arch Sex Behav 1977

IMAGING MORFO-FUNZIONALE

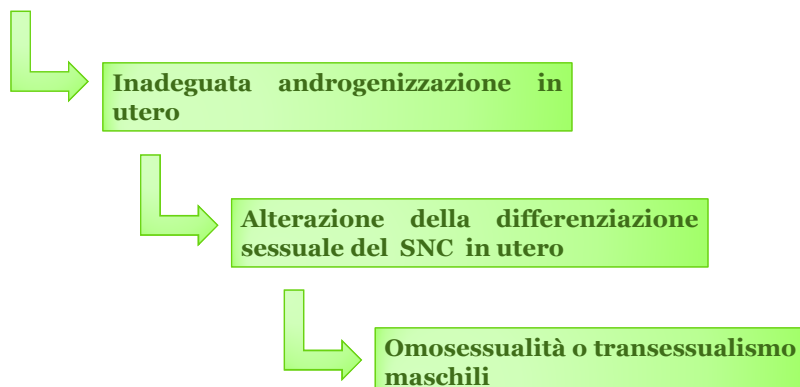


- ❖ Differente attività serotoninergica nel maschio omosessuale

Kinnunen LH Brain Res 2004

TEORIA NEURO-ORMONALE ANDROGENICA

Alterazioni ormonali in una fase critica dello sviluppo fetale



EVIDENZE DIRETTE E INDIRETTE

Fattori prenatali che possono influenzare l'identità di genere

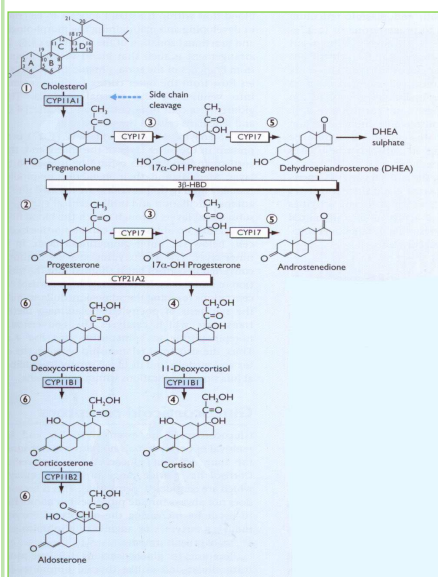
Genetici	Rare anomalie cromosomiche Studi sui gemelli Polimorfismi recettore estrogeni, recettore androgeni, aromatasi
Farmaci	Assunti dalla madre in gravidanza
Fattori ormonali	Atrofia cloacale Deficit 5 alfa reduttasi, deficit 17 beta idrossisteroidoideidrogenasi di tipo 3 Sindrome surreno-genitale (bambine) Sindrome da completa insensibilità agli androgeni Esposizione a dietilsilbestrolo
Fattori sociali	Non evidenze certe

Fattori prenatali che possono influenzare l'orientamento sessuale

Genetici	Studi sui gemelli Studi genetici
Fattori ormonali	Sindrome surreno-genitale Esposizione al dietilsilbestrolo
Fattori chimici e immunitari	Esposizione prenatale a nicotina, anfetamina, farmaci antitiroidei Orientamento omosessuale più frequente in uomini con maggior numero di fratelli maggiori maschi
Fattori sociali	Stress materno durante la gravidanza Essere allevati da genitori transessuali o omosessuali non interferisce con l'orientamento sessuale

Bao AM, Swaab DF Front Neuroendocrinol 2011

SINDROME SURRENO GENITALE



Deficit 21 idrossilasi 90 -95 %

Il surrene sintetizza ormoni a partire da 6°-7° settimana

Forma classica con perdita di sali:

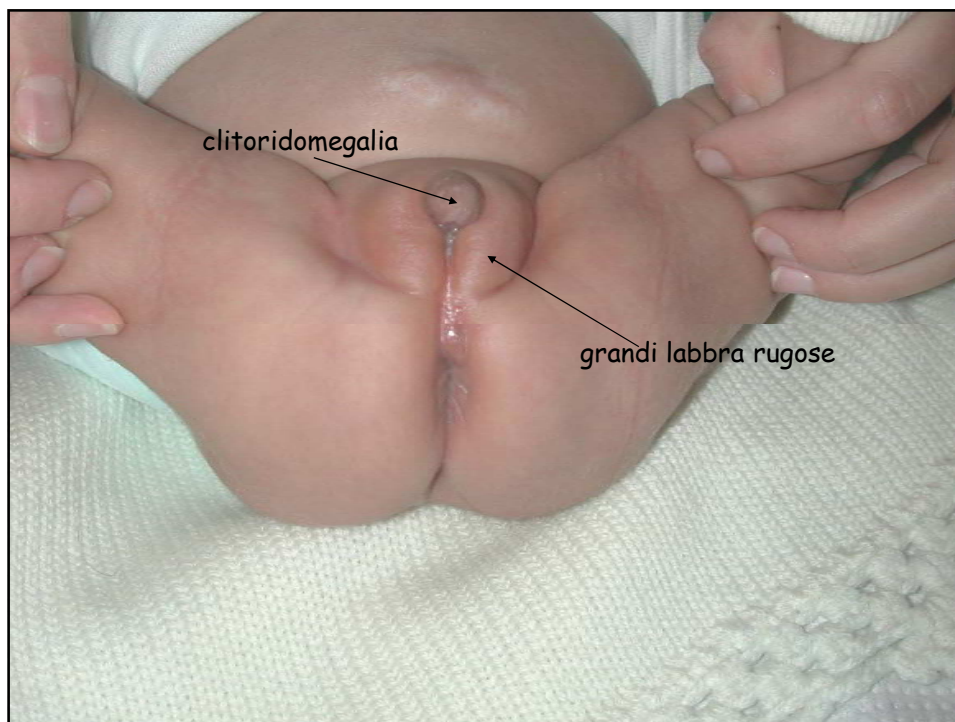
- ♀: virilizzazione alla nascita associata o meno a segni di insufficienza surrenalica; poi pseudopubertà precoce eterosessuale. Possibili comportamenti maschili
- ♂: alla nascita solo segni di insufficienza surrenalica; poi pseudopubertà precoce isosessuale

Forma virilizzante semplice:

- ♀: alla nascita virilizzazione, poi pseudopubertà precoce eterosessuale
- ♂: pseudopubertà precoce isosessuale

Forma non classica:

- ♀ (infanzia o adolescenza): irsutismo, oligomenorrea, acne
- ♂: ndp



SINDROME SURRENO GENITALE

✓ Tendenza ad assumere atteggiamenti, comportamenti ed abilità “maschili”:

- giochi “maschili” e sport competitivi
- vestiti poco femminili
- differenti abilità spaziali nelle tre dimensioni

Cohen-Bendahan Neurosci Biobehav Rev 2005

Comportamento più mascolino collegato strettamente al grado di virilizzazione dei genitali, indicatore dell'esposizione prenatale (cerebrale) agli androgeni.

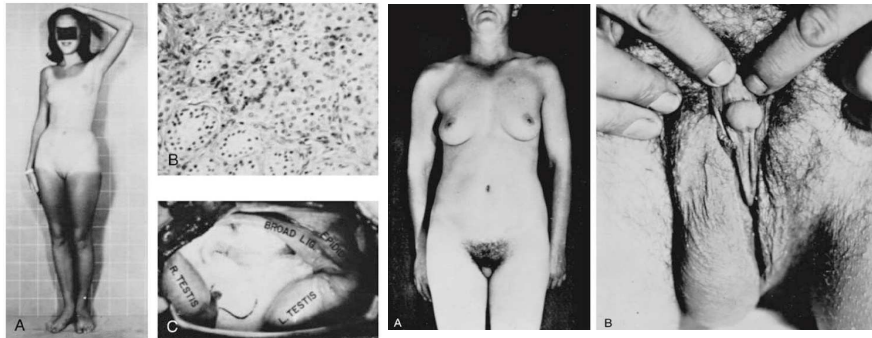
✓ Incrementata incidenza (1/3 dei casi) di omosessualità e bisessualità nelle femmine affette:

✓ **Forma classica:** incidenza maggiore di transessualismo (ca. 5%), non correlata al grado di androgenizzazione

✓ **Forma non classica:** l'iperandrogenismo fetale potrebbe essere sufficiente a provocare una leggera differenziazione maschile del SNC, pur in assenza di virilizzazione, con tendenza alla bi- ed omosessualità

Meyer-Bahlburg HFL Arch Sex Behav 2008

SINDROME DA INSENSIBILITA' AGLI ANDROGENI



CAIS

PAIS

Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Maggiore preferenza durante l'infanzia per giochi ed attività tipici dei maschi, pur con identità di genere femminile (CAIS)

Maggiore incidenza di disforia di genere, con cambiamento di sesso in alcuni casi (PAIS)

Cohen-Bendahan CC Neurosci Biobehav Rev 2005

FATTORI AMBIENTALI



INTERFERENTI ENDOCRINI
eterogeneo gruppo di sostanze esogene (farmaci o estrogeni sintetici, pesticidi, plastificanti, sostanze industriali) capaci di interferire, attraverso svariati meccanismi, con il funzionamento del sistema endocrino, in particolare con l'omeostasi degli ormoni sessuali

STRESS MATERNO

- ✓ Elevata percentuale di omosessuali maschi fra i nati in Germania nel periodo bellico e postbellico (1941-46)
- ✓ 2/3 delle madri dei maschi omosessuali (vs 10% delle madri dei maschi eterosessuali) riferiscono eventi particolarmente stressanti durante la gravidanza

Riduzione del testosterone fetale?

Dörner G Endokrinologie 1980

DEFICIT 5 alfa REDUTTASI IN ETA' PREPUBERALE

✓Soggetti riconosciuti ed allevati come femmine , al momento della pubertà, in relazione all'incremento di testosterone e nonostante il deficit enzimatico, presentano un discreto grado di virilizzazione

✓Nello stesso periodo la quasi totalità dei soggetti esaminati presenta una modificazione dell'identità di genere in senso maschile e mostra preferenze sessuali per le femmine.

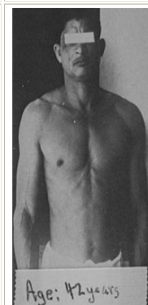
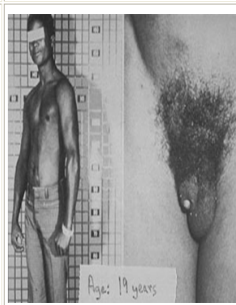
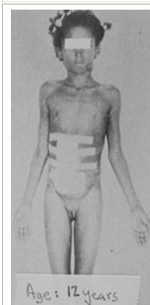
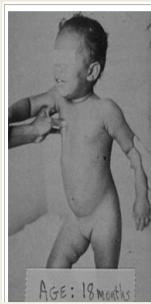
- ✓**Androgeni**
- “induttori”** (in utero e nel periodo neonatale)
- “attivatori”** (alla pubertà)
- ✓**“Prevalenza”** del sesso biologico su quello sociale, ma...

...**“machihembras”** (prima donna – poi uomo)



Imperato-McGinley J J Clin Endocrinol Metab 1982

DEFICIT 5 alfa REDUTTASI IN ETA' PREPUBERALE



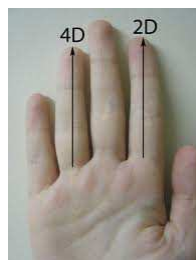
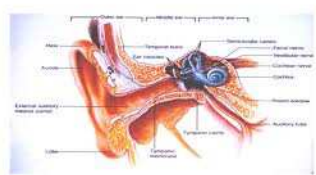
PUNTI IRRISOLTI...

- ✓ Studi su biografie comparate in CAH: prevalenza del sesso anagrafico
- ✓ 40-50% degli individui 46,XY DSD con esposizione prenatale agli androgeni apparentemente normale non sviluppa una identità di genere maschile
- ✓ M to F con normale androgenizzazione prenatale
- ✓ F to M senza evidenza di androgenizzazione prenatale

Gooren L Horm Behav 2006



MARKERS DI ANDROGENIZZAZIONE PRENATALE



Cohen-Bendahan CC Neurosci Biobehav Rev 2005



“FRATERNAL BIRTH ORDER EFFECT”

- Maggior numero di fratelli maschi maggiore negli uomini omosessuali (solo 30%!)
- Progressiva risposta immunitaria materna contro antigeni Y-linked



Frontiers in Neuroendocrinology

Volume 32, Issue 2, April 2011, Pages 247–254

Sexual Differentiation of Sexual Behavior and Its Orientation



Review

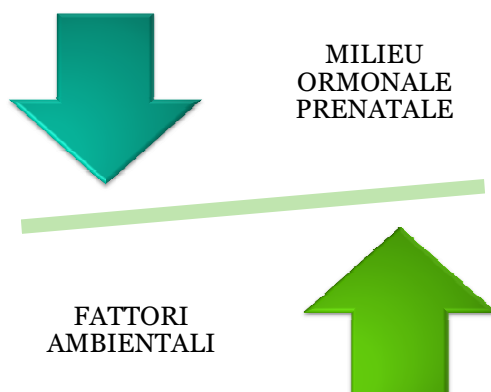
Sexual orientation, fraternal birth order, and the maternal immune hypothesis: A review

Anthony F. Bogaert^a, Malvina Skorska^b

^a Departments of Community Health Sciences and Psychology, Brock University, Canada

^b Department of Psychology, Brock University, Canada

MODELLO MULTIFATTORIALE



REVIEWS

MINERVA ENDOCRINOL 2011;36:325-39

Biological aspects of gender disorders

S. M. CORSELLO, V. DI DONNA, P. SENES, V. LUOTTO,
M. P. RICCIATO, R. M. PARAGLIOLA, A. PONTECORVI

“Apart from every determinism, it seems reasonable to suppose that the interaction between constitutional prenatal factors with educational-social conditioning in childhood leads to the development of psychological sex in its various components”



GRAZIE