

Differenze dello sviluppo del sesso

(a cura di : “It.DSD Gruppo di Studio”*)

Introduzione e “overview”

Antonio Balsamo¹, Silvano Bertelloni², Franco D’Alberton¹, Giacinto Marrocco³, Santiago Vallasciani⁴

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UO Pediatria, Programma Endocrinologia Pediatrica, AOU Policlinico S.Orsola-Malpighi; ²UO Pediatria I, AOU Pisa; ³Chirurgia e Urologia pediatrica, Ospedale San Camillo, Roma; ⁴Urologia Pediatrica, Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Negli esseri umani, la diversificazione sessuale è associata alla presenza di 2 cromosomi XX nelle femmine, e di un cromosoma X e uno Y nei maschi. I cromosomi X e Y hanno caratteristiche e corredo genetico diversi tra loro (circa 1.000 geni sulla X e solo poche decine di geni sull’Y). Una serie di ricombinazioni seguita da perdita di materiale genetico sul gene Y ha portato alla differenziazione morfologica dei 2 cromosomi sessuali (1). La maggior parte dei geni sui cromosomi sessuali non sono direttamente coinvolti nella determinazione sessuale, sebbene lo sviluppo di un feto in senso maschile per lungo tempo sia stato attribuito principalmente alla presenza del singolo gene *SRY* sul cromosoma Y, maschio-limitante. In realtà studi più recenti hanno dimostrato che questo caposaldo è molto più “variabile” di quanto ipotizzato e meccanismi alternativi possono innescare uno sviluppo sessuale diverso da quello atteso in base al solo cariotipo determinatosi all’atto della fecondazione. Oggi, l’idea che lo sviluppo in senso femminile sia un’opzione predefinita passiva (sesso di default) è stata accantonata dopo la scoperta dei geni che promuovono attivamente lo sviluppo delle ovaie e sopprimono il programma testicolare. Un articolo pubblicato nel 2015 (2) illustra lo spettro di differenze che possono essere presenti in questo aspetto dello sviluppo umano (tabella).

Tabella. Spettro della variabilità del sesso cromosomico, gonadico, fenotipico nella razza umana [6, mod.]

Fenotipo	Maschio tipico	Differenze lievi	Differenze moderate	46,XY DSD	DSD -ovo-testicolare	46,XX DSD testicolare	Moderate variazioni	Sottili variazioni	Femmina tipica
Cromosomi	<i>XY</i>	<i>XY</i>	<i>XY</i>	<i>XY</i>	<i>XY, XX o un misto di entrambi</i>	<i>XX</i>	<i>XX</i>	<i>XX</i>	<i>XX</i>
Gonadi	<i>Testicoli</i>	<i>Testicoli</i>	<i>Testicoli</i>	<i>Testicoli</i>	<i>Tessuto sia ovarico che testicolare</i>	<i>Piccoli testicoli</i>	<i>Ovaie</i>	<i>Ovaie</i>	<i>Ovaie</i>
Genitali	<i>Genitali interni ed esterni maschili</i>	<i>Genitali interni ed esterni maschili</i>	<i>Genitali esterni maschili, ipospadia</i>	<i>Spesso "ambigui"</i>	<i>"ambigui"</i>	<i>Genitali esterni maschili</i>	<i>Genitali esterni maschili ed interni femminili</i>	<i>Genitali esterni ed interni femminili</i>	<i>Genitali interni ed esterni femminili</i>
Altre caratteristiche/ esempi	<i>Caratteristiche sessuali secondarie maschili</i>	<i>Oligospermia, bassa fertilità</i>	<i>1:250-1:400 neonati</i>	<i>La sindrome da "persistenza dei dotti di Muller" presenta testicoli e genitali esterni maschili, m,a anche utero e tube</i>	<i>Rare segnalazioni di persone XY che concepiscono e crescono un figlio sano</i>	<i>Causato generalmente dalla presenza del gene SRY</i>	<i>Eccesso di ormoni sessuali maschili</i>	<i>Insufficienza ovarica precoce o ovaio policistico</i>	<i>Caratteristiche sessuali secondarie femminili</i>

Pertanto, la determinazione del sesso a livello molecolare, gonadico o fenotipico può essere molto più complicata rispetto alla classica visione binaria maschio/femmina del passato. Classicamente, si riteneva, infatti, che la presenza o l'assenza di un cromosoma Y fosse l'aspetto sufficiente e necessario: “con esso si è maschio, e senza di esso si è “femmine”. Al contrario, chi si occupa di “differenze dello sviluppo del sesso” sa che alcune persone si trovano “a cavallo”, nel senso che i loro cromosomi sessuali affermano una cosa, ma le loro gonadi (ovaie o testicoli) o le loro caratteristiche fenotipiche ne mostrano un'altra.

Quando entra in campo la genetica il confine tra i sessi diventa ancora più sfuocato. Infatti, gli studiosi hanno identificato un numero sempre maggiore di geni coinvolti nelle principali forme di DSD (acronimo Inglese per “Differences of Sex Development”), e la loro scoperta ha permesso di comprendere da un lato la patogenesi di forme precedentemente senza diagnosi e dall'altro che variazioni di questi geni possono avere effetti sottili sul sesso anatomico o fisiologico della persona.

L'evidenza che esistessero geni per fattori di trascrizione sesso-determinanti e molecole-segnale è emersa inizialmente dall'identificazione di anomalie cromosomiche e successivamente dall'identificazione di mutazioni in geni come *SRY*, *SOX9*, *NR5A1*, *WT1*, *DAX1*, *WNT4*, *CBX2*, *DMRT1* e *GATA4* in persone con DSD gonadico (3). Da questi studi è poi derivata l'acquisizione che la dose del gene e il livello di espressione genetica risultante può essere critica per la determinazione testicolare. L'espressione di una singola copia dei geni *SOX9*, *SFI* e *WT1*, così come duplicazioni dei geni *DAX1* e *WNT4* in persone con cariotipo 46,XY possono condurre a disgenesia gonadica, mentre duplicazioni dei geni *SOX9* o *SOX3* possono portare a 46,XX DSD testicolare (3). Più recenti studi hanno, infine, messo in evidenza che specifiche mutazioni attivanti nel gene trasduttore di segnali, *MAP3K1*, causano disgenesia gonadica parziale o completa, alterando le attività di molecole segnale e fattori di trascrizione, compresi *β-catenina* e *SOX9*.

Molti di questi nuovi geni sono stati identificati mediante l'applicazione di moderne tecnologie, comprese l'ibridizzazione genomica comparativa (CGH array) e il sequenziamento del genoma. Insieme, questi recenti sviluppi forniscono una visione più ampia del controllo genetico della determinazione del sesso e delle sue “differenze”. Le nuove tecnologie nel sequenziamento del DNA e la biologia cellulare stanno però rivoluzionando molti concetti, suggerendo che ognuno di noi è, a vari livelli, un mosaico di cellule geneticamente distinte, alcune con un sesso che potrebbe non corrispondere a quello del resto del loro corpo. Alcuni studi suggeriscono che il sesso di ogni cellula possa poi influenzare il comportamento generale

dell'individuo, attraverso una rete complessa di interazioni molecolari. L'evoluzione delle metodiche di studio del genoma consentirà di ampliare ulteriormente lo spettro di condizioni note e auspicabilmente renderà più motivato e personalizzato ogni intervento in questo campo.

Queste scoperte mal si conciliano con un mondo in cui il sesso è ancora definito in termini binari. Pochi sistemi giuridici consentono una qualsiasi ambiguità del sesso biologico, mentre i diritti legali di una persona e il suo status sociale possono essere fortemente influenzati se il suo certificato di nascita dice maschio o femmina. Mentre la salute generale e le capacità cognitive delle persone con DSD sono solitamente normali, la diagnosi può risultare difficile per essi stessi ed i loro genitori (4). Gli individui potrebbero essere assegnati a un sesso di crescita discordante dalla propria identità di genere e talvolta ciò può condurre a una successiva insoddisfazione di genere e potrebbe richiedere una riassegnazione. La persona con DSD può aver bisogno di una chirurgia correttiva dei genitali esterni e interni, della rimozione parziale o completa delle gonadi disgenetiche o di un ovo-testis, dell'eventuale riposizionamento delle gonadi e di una terapia ormonale sostitutiva (TOS) nell'infanzia o nell'adolescenza, da continuare fino all'età adulta. Inoltre, la persona con DSD potrebbe non essere l'unico membro portatore della condizione nella famiglia.

Nei diversi capitoli di questa sezione verranno descritte, oltre le più comuni cause di DSD, i più recenti sviluppi nella genetica di queste condizioni e la multidisciplinarietà indispensabile per la loro presa in carico adeguata.

Bibliografia

1. Charlesworth B. The evolution of chromosomal sex determination and dosage compensation. *Curr Biol* [1996, 6: 149–62](#).
2. Ainsworth BYC. Sex redefined. *Nature* [2015, 518: 288–91](#).
3. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1503–9](#).
4. Schober J, Nordenström A, Hoebeke P, et al. Disorders of sex development: summaries of long-term outcome studies. *J Pediatr Urol* [2012, 8: 616–23](#).