

Università degli Studi di Ferrara

Seminario Interdipartimentale
PLURALISMO, DIVERSITA', IDENTITA':
UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLA CONOSCENZA

26 febbraio 2016



MODULO AREA BIOMEDICA
L'orientamento sessuale

DETERMINISMO CELLULARE E SVILUPPO BIOLOGICO

Dott.ssa TARABBIA CRISTINA
Medico Chirurgo – Specialista in Ginecologia Ostetricia
Professore Incaricato di Medicina di Genere - UNIFE

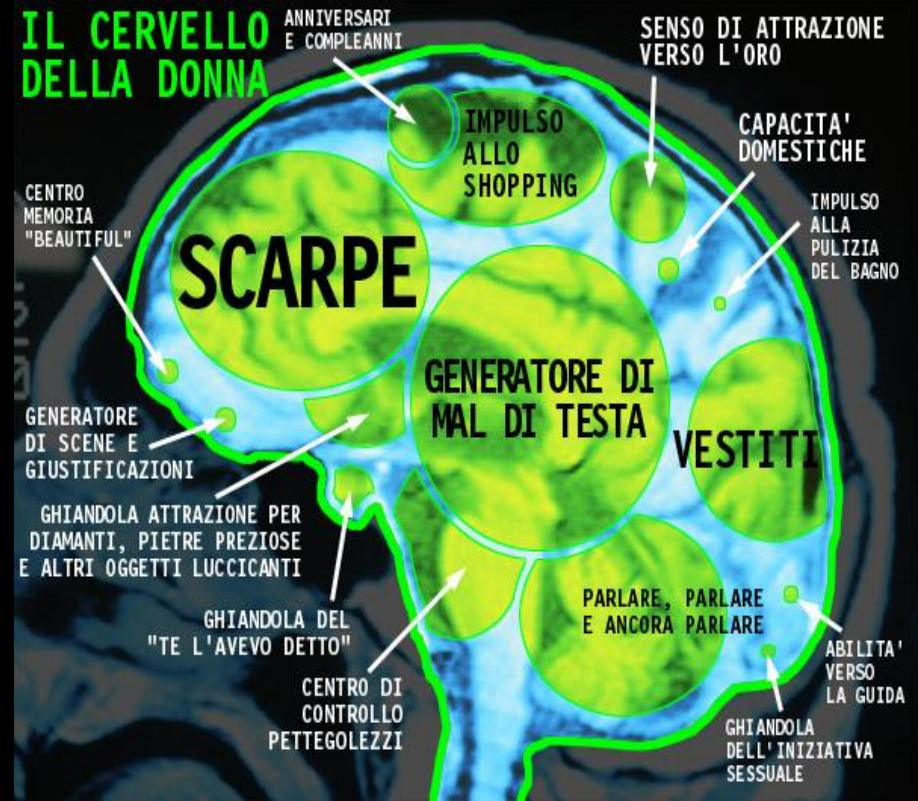
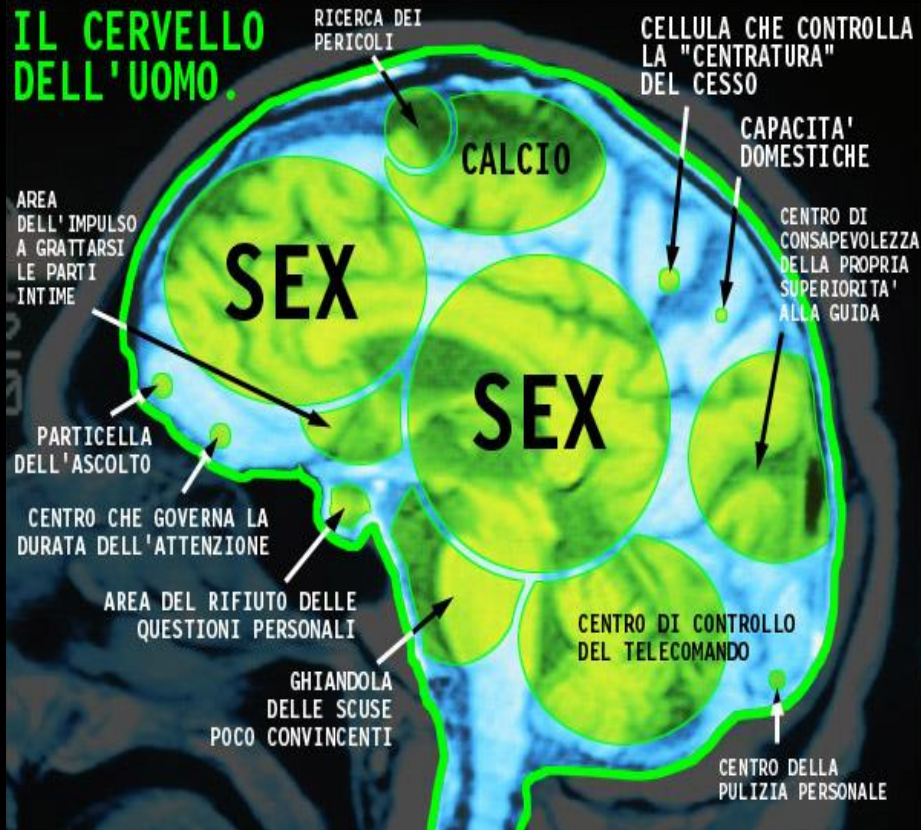
The image features two human figures from the back, their bodies overlaid with a complex, glowing network of white and blue lines that represent the human nervous system. The lines are most concentrated in the head and neck areas, with a bright blue light source at the top of each head. The background is a dark, gradient red. Centered between the two figures is text in Italian.

Il corpo umano è biologicamente sessuato

Il cervello è biologicamente sessuato

STEREOTIPI DI GENERE

La trattazione delle differenze di genere tra il cervello maschile e femminile ha prodotto stereotipi scontati ed umoristici, spesso sconfinati nel sessismo



The No.1 International Bestseller

WHY
MEN DON'T
LISTEN
&
WOMEN
CAN'T READ
MAPS



Allan & Barbara Pease

John Gray, Ph.D.

With a New Introduction by the Author

#1 New York Times Bestseller

MEN Are
from MARS,
WOMEN
Are from
VENUS



First
time ever in
paperback!

The Classic Guide to
Understanding the Opposite Sex



«Sex differences in the brain: MYTH OR REALITY?»

(Bishop KM, 1997)

“...the state of research presents **substantial discrepancies**

“.....the critical meta-analysis shows a **publication bias**

“...the contradicting results ask for a critical analysis of the **methodical variations** ...”

“.....scienze and technology studies are influenced by **external factors**.....”

(Klinge and Wieseman, 2010)

IL SECOLO XIX

Fino alla fine del XIX secolo, l'unica differenza morfologica riconosciuta tra cervello maschile e femminile era il **parametro dimensionale**



Le teorie evoluzioniste del “*determinismo biologico innato*” dell’epoca ne ipotizzavano un ruolo proporzionale alle performances funzionali ed alle abilità cognitive.

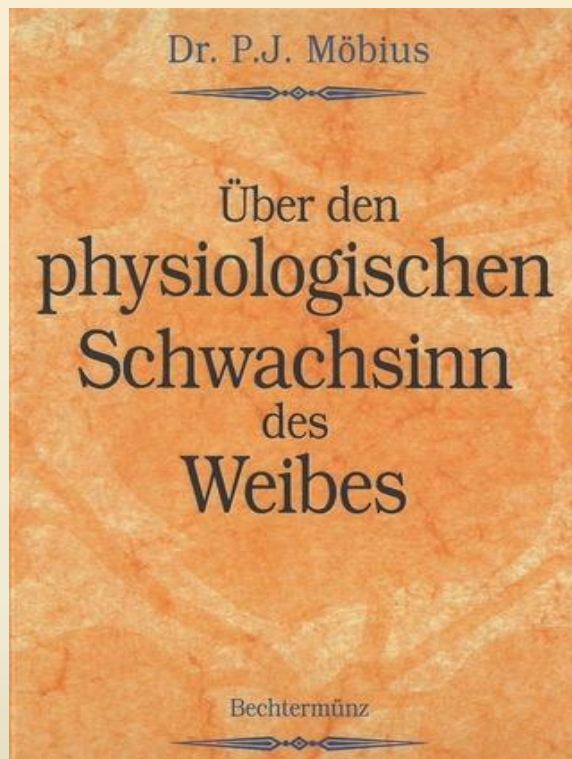


MOEBIUS PAUL JULIUS (1853 – 1907)



Espono nel 1903 una famosa teoria riguardo l'inferiorità fisiologica mentale della donna rispetto all'uomo, basandosi sul lavoro scientifico "*Il peso del cervello umano*" (Bischoff LW, 1880)

“Resta completamente dimostrato che nella donna sono meno sviluppate che nell'uomo **porzioni del cervello**, le quali sono della massima importanza per la vita psichica, quali le circonvoluzioni del lobo frontale e temporale, e che **questa differenza esiste fin dalla nascita.**”



“Non appena un uomo intraprende un lavoro femminile, sia sarto, tessitore, cuoco, ecc., tosto produce un lavoro migliore di quello della donna.”

“L'istinto rende la donna somigliante alle bestie, sempre dipendente da influenze estrinseche, sicura di sé e gaia. In essa s'agita la singolare forza dell'istinto, che la rende veramente mirabile e attraente.”

“Il genere umano sarebbe rimasto nel suo stato originario se non fossero esistite altro che le donne. Ogni progresso è opera dell'uomo.”

“La lingua è l'arma delle donne, poiché la loro debolezza fisica impedisce loro di lottare con i pugni, la loro debolezza mentale le obbliga a rinunciare alla prova dei fatti, per cui non resta loro che la piena delle parole.”

FRANKLIN PAINE MALL (1862 – 1917)



Nel 1909, proporzionò l'encefalo alle dimensioni corporee totali, teorizzando che :

“Non ci sono differenze di sesso se il peso del cervello viene commisurato al peso del corpo.....

.....Non ci sono differenze di sesso nel numero delle circonvoluzioni cerebrali della corteccia, né in altre strutture nervose di rilievo.....”

L'ENCEFALO E' DIMENSIONALMENTE MAGGIORE NEL SESSO MASCHILE (>10-15%)



Alla nascita :

il peso del cervello M è >12%
la circonferenza M è >2%

Nell'adulto :

il volume del cervello
M 242-358 cm³ vs F 197-331 cm³

Ma proporzionando l'encefalo al peso corporeo, il rapporto è a favore della donna (22gr tessuto cerebrale/kg vs 20 gr/Kg)

Inoltre la girificazione encefalica è più marcata nella donna (soprattutto in alcune aree della corteccia frontale e parietale)

Le differenze volumetriche del cervello, in toto o nelle sue parti, non rappresentano di per sé il parametro biologico correlato alle diverse performances funzionali di genere : altri parametri vanno considerati

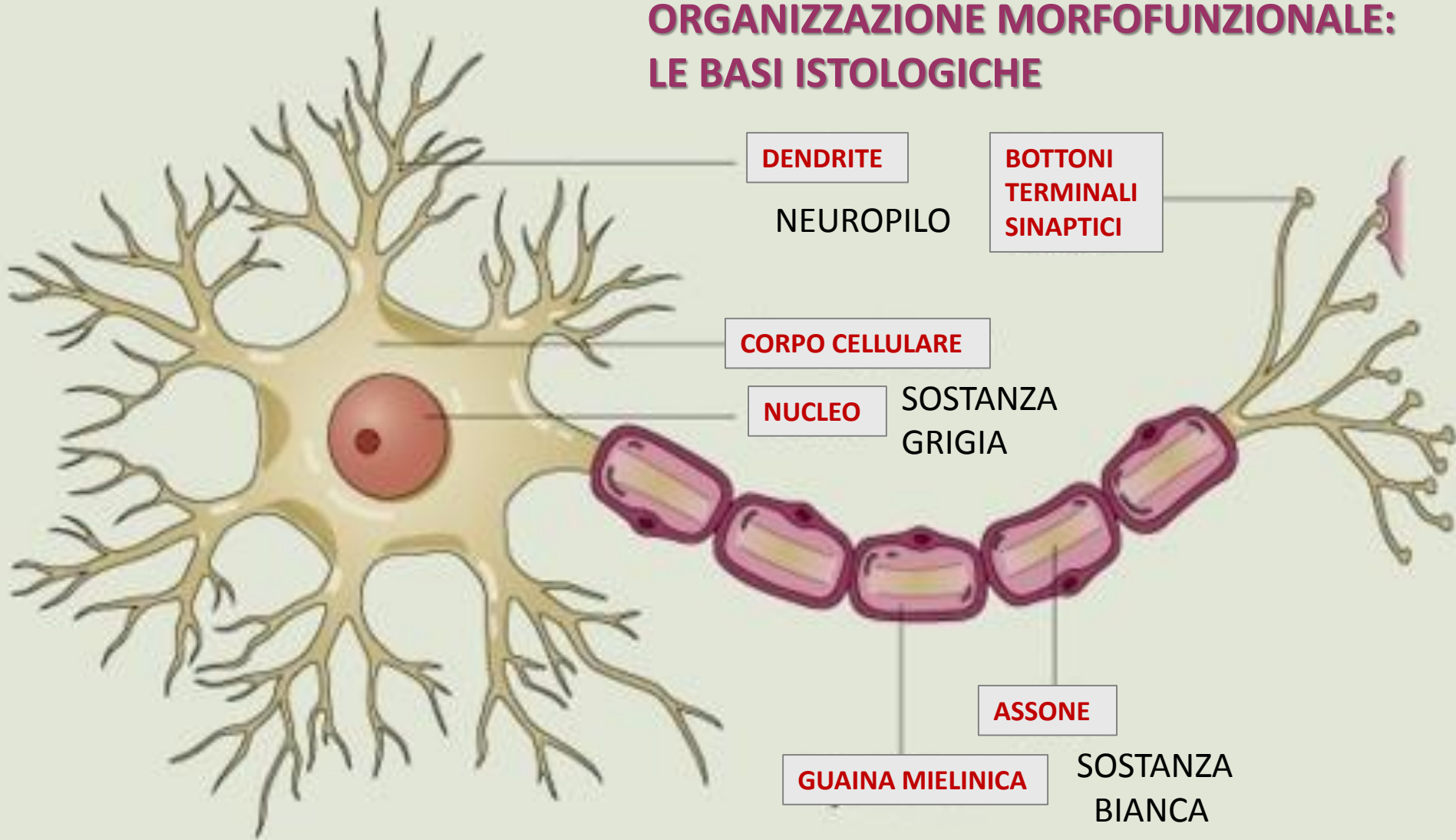
*“..... l'evoluzione delle capacità cognitive è il risultato di una **riorganizzazione cerebrale** (attività –dipendente) e non di un mero aumento delle dimensioni....”*
(Ralph Holloway, 1964)

*“Le dimensioni stesse delle diverse parti del cervello dipendono dalle **relazioni funzionali** che esse hanno con le altre parti”*
(Willem de Vinter – Charles Oxnard, 2001)

ORGANIZZAZIONE MORFO-FUNZIONALE

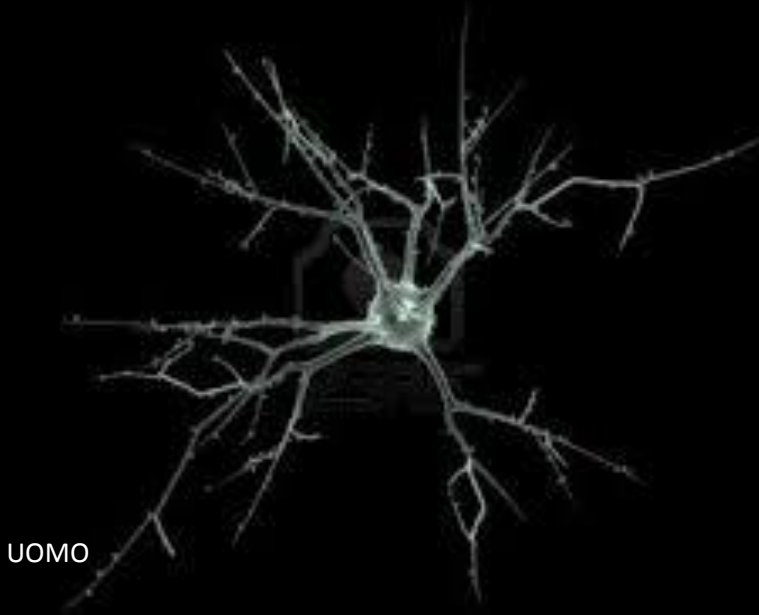
CONNETTIVITA' INTER-NEURONALE e MORPHING FUNZIONALE

ORGANIZZAZIONE MORFOFUNZIONALE: LE BASI ISTOLOGICHE



Ciascun singolo neurone stabilisce una relazione morfo-funzionale con circa 10 000 cellule nervose, attraverso un complesso sistema di connettività rappresentato dalla sostanza bianca e dal neuropilo

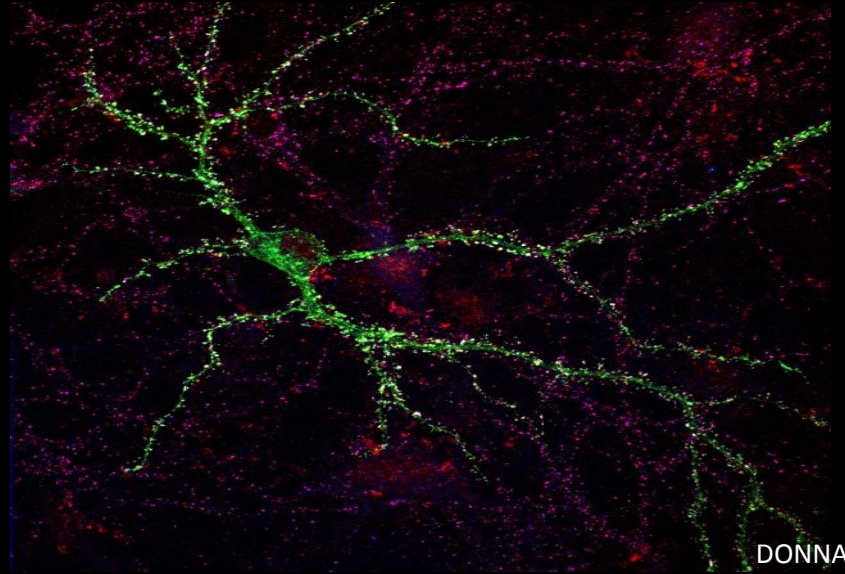
CONNETTIVITA' INTER-NEURONALE: dimorfismo quanti-qualitativo



SOSTANZA GRIGIA
SOSTANZA BIANCA

La corteccia maschile ha maggior spessore
(**2.72 mm VS F:2.61 mm**) : l'uomo possiede
circa 3.5 miliardi di neuroni in più (22.8 VS 19.3)

MAGGIORE ATTIVITA' NEURONALE



M:F 6:1
M:F 1:10

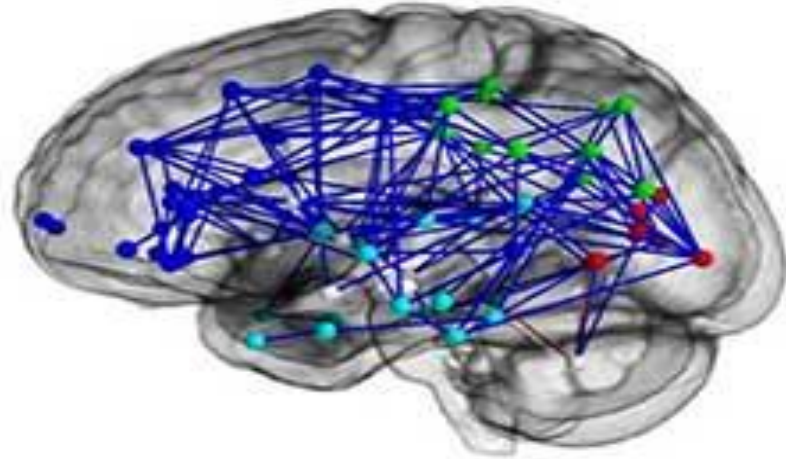
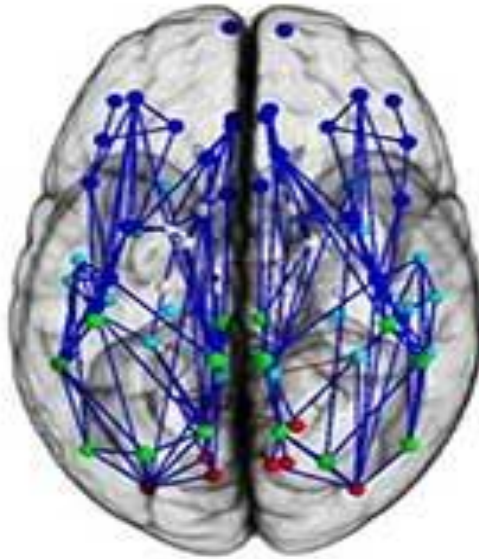
La corteccia associativa è più rappresentata nella
donna (>**assoni**) così come la rete delle
connessioni inter-neuronali (>**spine dendritiche**)

MAGGIORE TRASFERIMENTO DI INFORMAZIONI

CONNETTIVITA' INTER-NEURONALE: dimorfismo funzionale

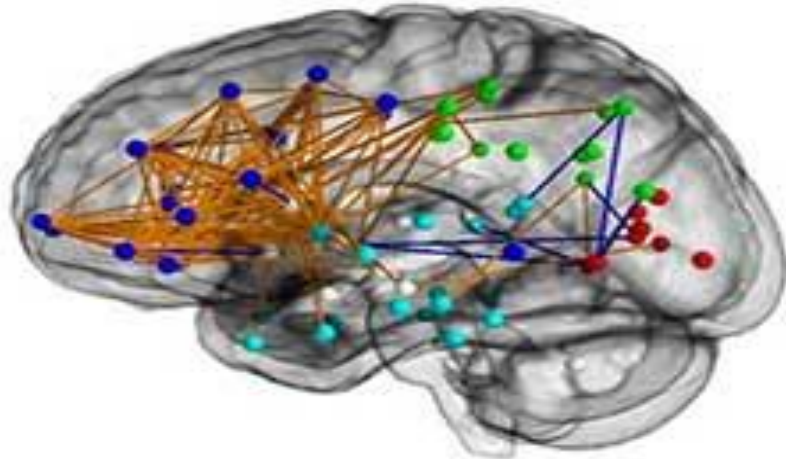
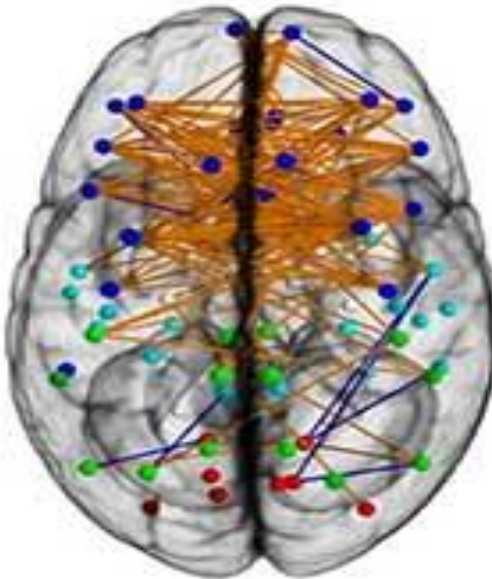
UOMO

> connettività
antero-posteriore



DONNA

> connettività
fronto-lobica



MA PERCHE' VOI
UOMINI SIETE COSI'
INCAPACI DI SEGUIRE PIU'
COSE IN CONTEMPORANEA:
CI FATE O CI SIETE?

EHI,
UNA DOMANDA
ALLA VOLTA...



PV

MORPHING FUNZIONALE: dimorfismo di genere



TEORIA DELLA LATERALIZZAZIONE ENCEFALICA

(Norman Gerschwind)

In realtà:

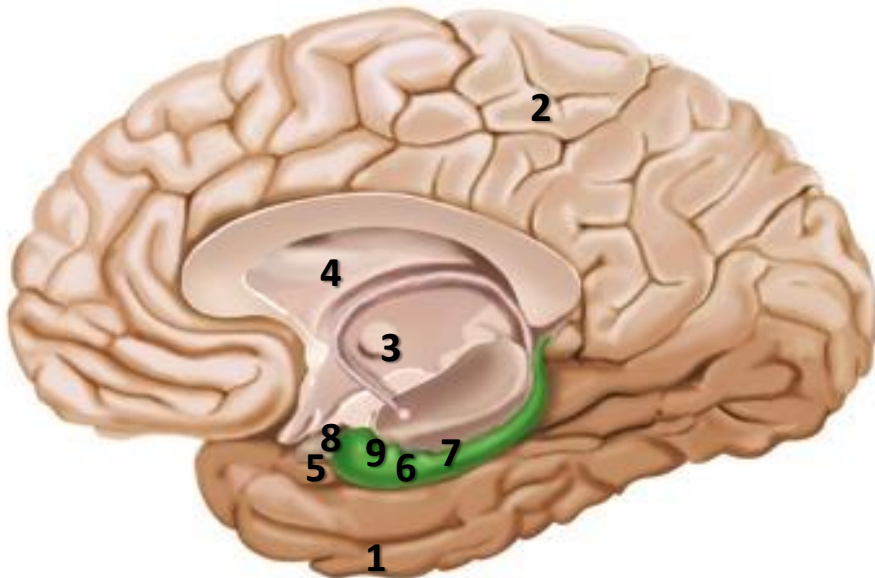
Unici dati reali relativi alla lateralizzazione :
il lobo parietale inferiore maschile ha una
dominanza sinistra e la corteccia uditiva
femminile ha una dominanza destra

TEORIA DELLA DENSITA' NEURONALE ASIMMETRICA!

DIMORFISMO DI GENERE DELLE AREE CEREBRALI (densità neuronale, ampiezza aree)

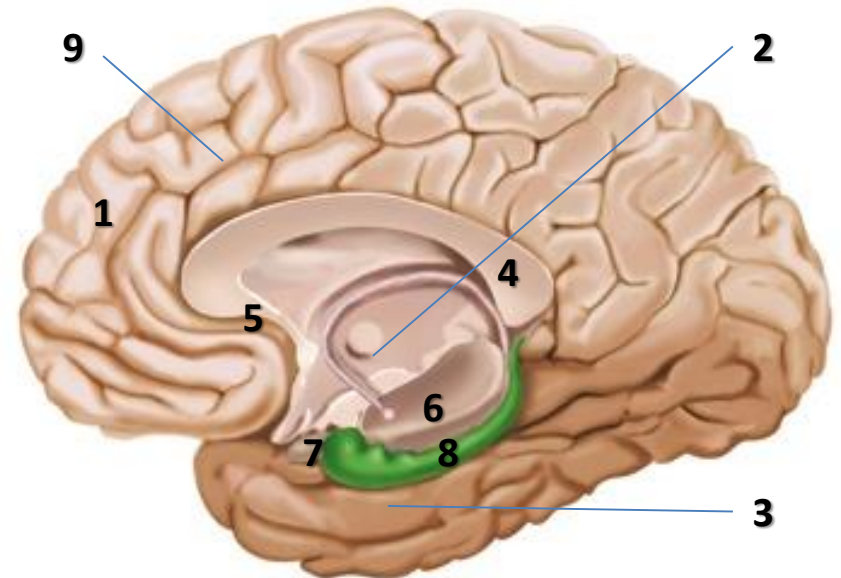
UOMO

- 1- corteccia temporo-parietale
- 2- planum parietale
- 3- globo pallido
- 4- putamen
- 5- amigdala destra
- 6- nuclei interstiziali 2 e 3 dell'ipotalamo anteriore
- 7- BNST (bad nucleus stria terminale)
- 8- nucleo preottico
- 9- nucleo pre-mammillare dorsale



DONNA

- 1- corteccia pre-frontale e frontale
- 2- corteccia uditiva
- 3- planum temporale
- 4- corpo calloso (SPLENIO!!!)
- 5- commessura anteriore
- 6- massa intermedia talamo
- 7- amigdala sinistra
- 8- ippocampo
- 9- cingolo anteriore



DIMORFISMO DI AREE CEREBRALI

(diversi patterns attivazionali sinaptici per una stessa funzione)

In risposta allo stress psicologico:

- le donne attivano aree funzionali limbiche,
- mentre nell'uomo è coinvolta la corteccia pre-frontale dx.

Per orientarsi :

- le donne utilizzano la corteccia parietale e pre-frontale dx
- l'uomo invece l'ippocampo SN e le regioni para-ippocampali di DX

Nel ragionamento:

- le donne attivano aree frontali e corteccia limbica
- l'uomo coinvolge aree corticali vaste

Nel linguaggio (dati contrastanti):

- le donne attivano le aree del Broca bilaterali
- gli uomini accendono l'area del Broca di sinistra

Di fronte al pericolo sono coinvolte principalmente:

- le aree talamiche sn femminili
- l'insula maschile.

Memorizzazione:

- Le donne attivano un numero maggiore di aree (compresa la regione limbica) per la codifica della memoria a lungo termine (colocalizzazione di eventi emotivi e valutativi)



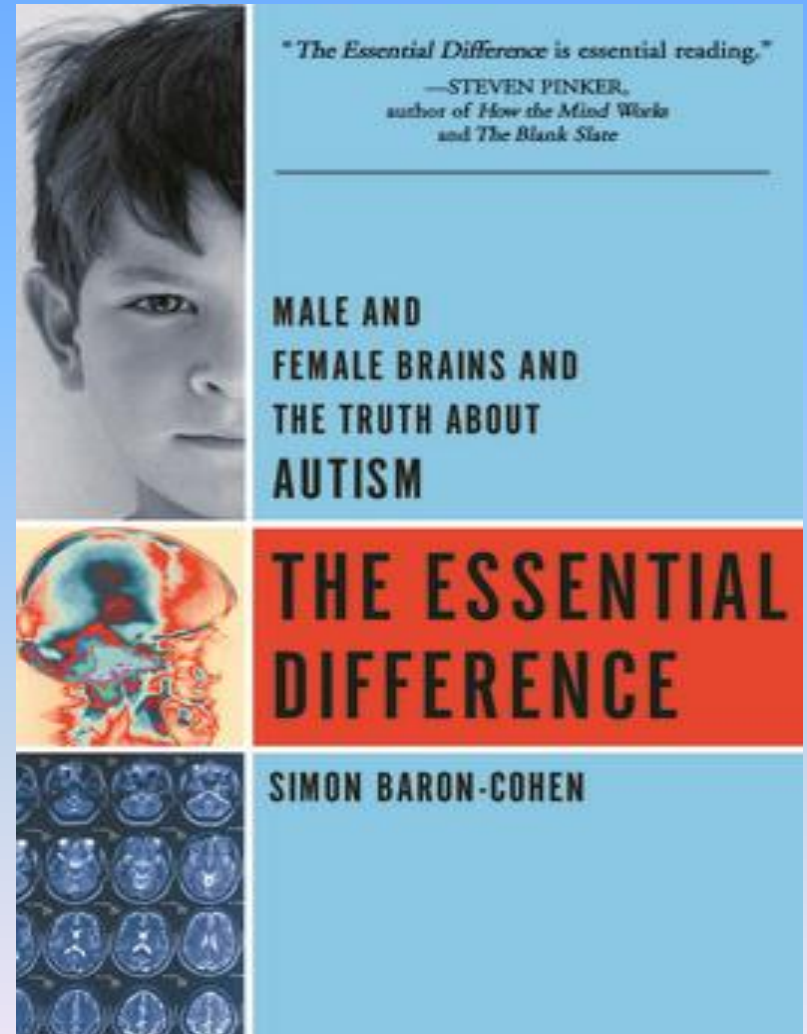
M. Chagall. "Omaggio ad Apollinaire" 1912

DIMORFISMO DEL SISTEMA OPERATIVO

«..... il cervello maschile è programmato per la comprensione, l'analisi e per l'elaborazione di sistemi, mentre quello femminile per l'empatia»

(Simon Baron Cohen)

Riconduce tale differenza proprio al prevalente dell'uomo e della donna di aree funzionali cerebrali differenti. Il reclutamento è gene-indotto ed ormono-mediato, mantenuto dal vantaggio di sopravvivenza per via epigenetica.



Dimorfismo del sistema operativo cerebrale



UOMO: utilizza prevalentemente l'emisfero di sinistra per eseguire operazioni mentali in serie, con processi induttivi ed empirici

DONNA: tende ad utilizzare entrambi gli emisferi, con prevalenza destra, per eseguire operazioni mentali in parallelo, con processi empatici

“stile maschile”: l'uomo tende a concentrarsi sulla risoluzione del problema in sé e per sé (uno alla volta) attraverso l'analisi delle caratteristiche variabili del sistema, la comprensione delle regole e delle leggi interne che lo governano

“stile femminile”: la donna tende a sintonizzarsi con il clima emotivo, a leggere le sfumature, a reagire agli stati d'animo con sentimenti adeguati, a gestire le emozioni e a ricorrere alle relazioni sociali nel raggiungimento di un obiettivo e nella risoluzione di più problemi contemporaneamente

DIMORFISMO DI CIRCUITI NEURONALI

→ concentrazione dei neuroni specchio

I neuroni specchio sono più numerosi nella donna e più pronti a segnalare al cervello l'adeguatezza/inadeguatezza delle situazioni, pertanto il tempo di reazione dell'encefalo femminile è più basso di quello dell'encefalo maschile

→ regione ipotalamica preottica

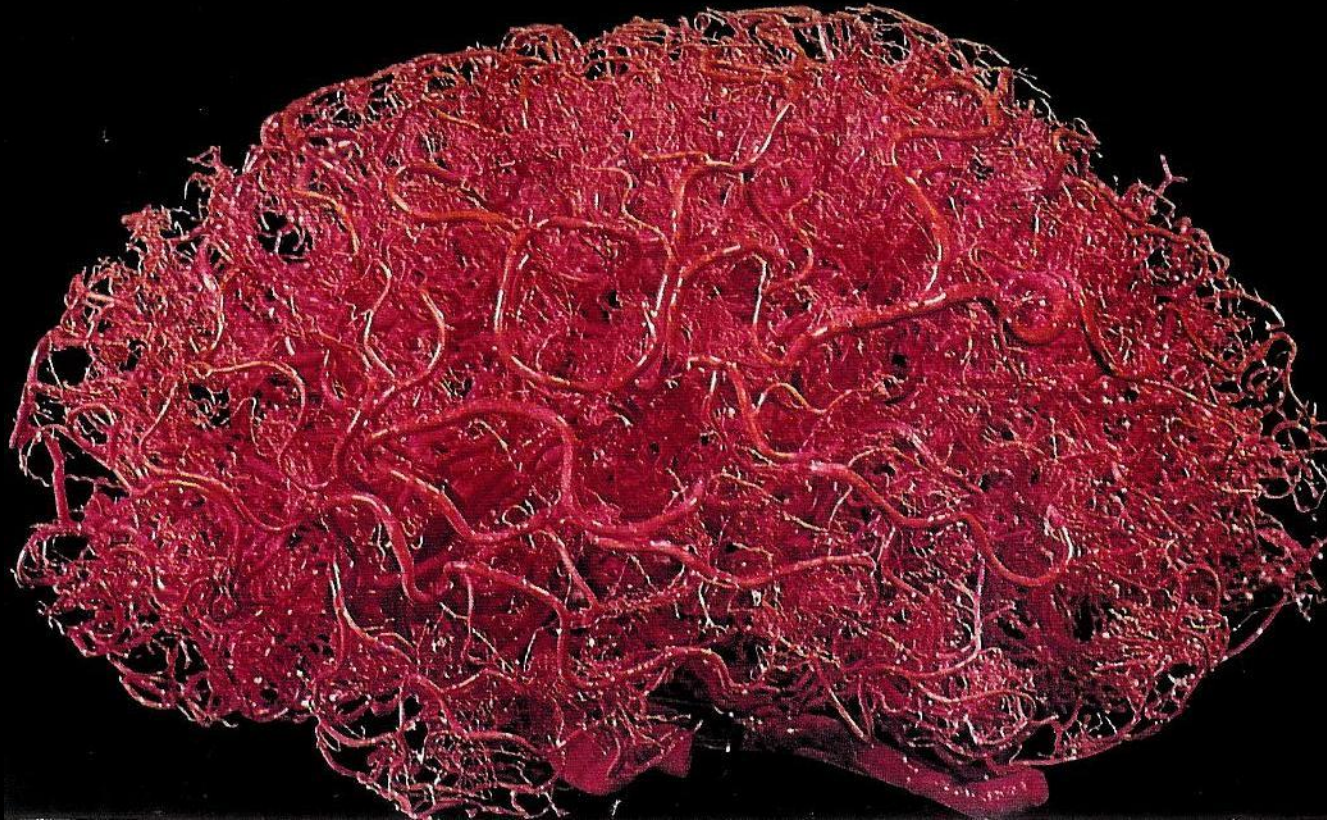
Nell'uomo viene indotta una produzione maggiore di spine dendritiche nel BNST (nucleo sessualmente dimorfico): circuiti reward

→ metabolismo cerebrale

L'uomo ha >attività metabolica nel lobo temporale, la donna nel cingolo

DIMORFISMO DI FLUSSO CEREBRALE

Nella donna è maggiore per unità di volume
(estrogeno-dipendente)



DIMORFISMO DI NEUROTRASMETTITORI

L'uomo è maggiormente suscettibile alla stimolazione del sistema colinergico (ciclo sonno-veglia, plasticità neuronale per quanto riguarda la memoria, l'apprendimento e lo sviluppo)

DOPAMINA: > uomo

EPINEFRINA: > donna

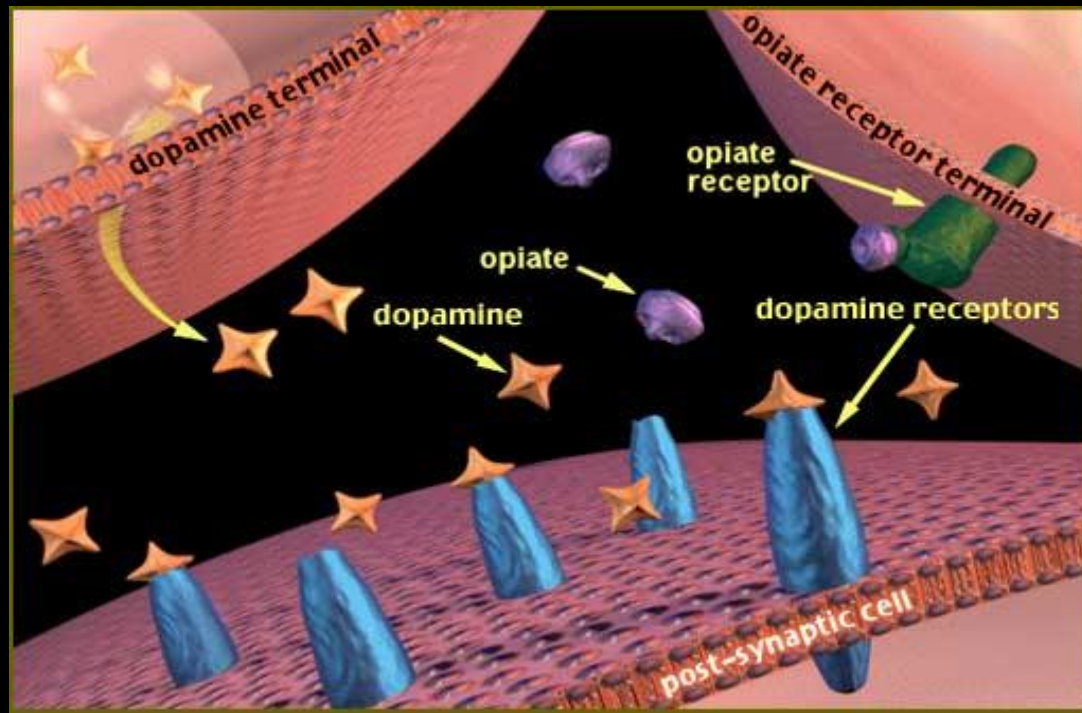
VASOPRESSINA : > uomo

SEROTONINA: > uomo (amigdala mediale, MVN ipotalamo, nucleo del rafe mediano)

< donna (amigdala laterale, ippocampo, striato, tronco encefalico)

DIMORFISMO DEI RECETTORI

espressione e distribuzione



Recettori GABA: > espressi nella donna.

Recettori μ agli oppioidi : up-regolati nella donna e >capacità legante il substrato

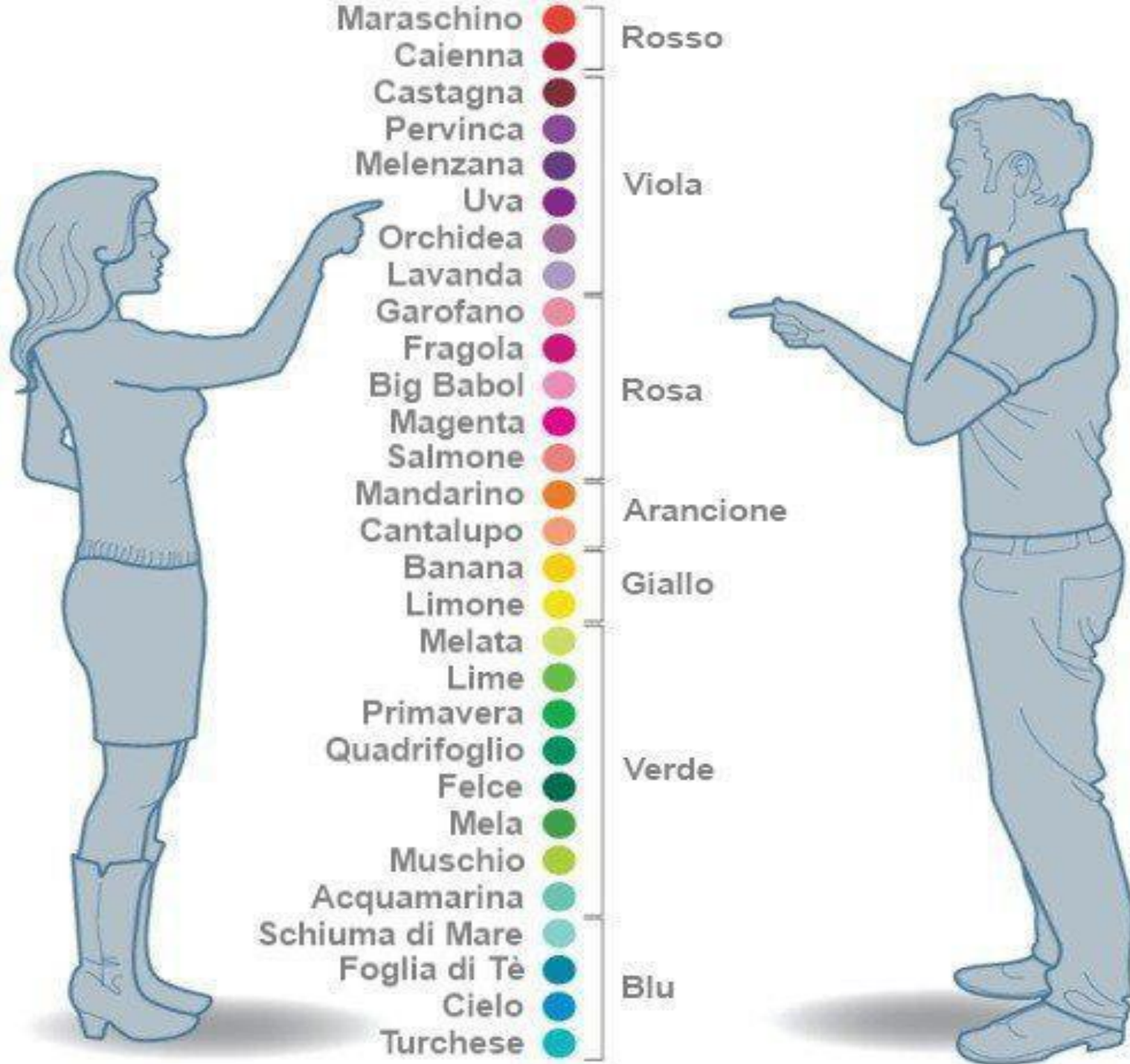
Recettori per i glucocorticoidi ed i mineralcorticoidi: addensati > nella corteccia del lobo temporale femminile e > nella corteccia del lobo frontale maschile.

DIMORFISMO COGNITIVO

- orientamento spaziale
- ragionamento matematico
- orientamento della linea
- visualizzazione
- accuratezza nel lancio

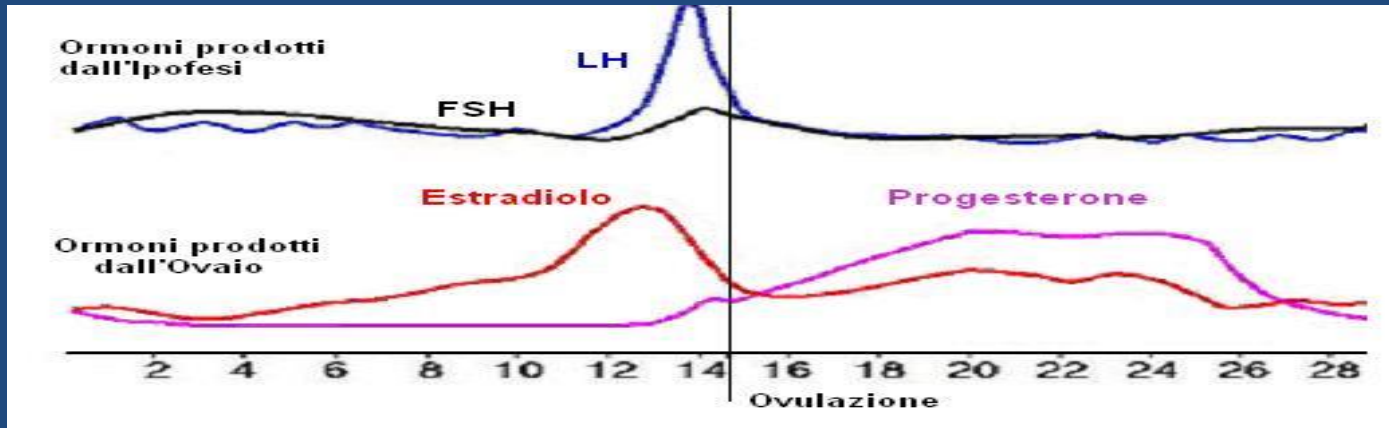


- memoria della collocazione spaziale
- velocità percettiva
- memoria verbale
- calcolo numerico
- destrezza manuale
- fluenza verbale

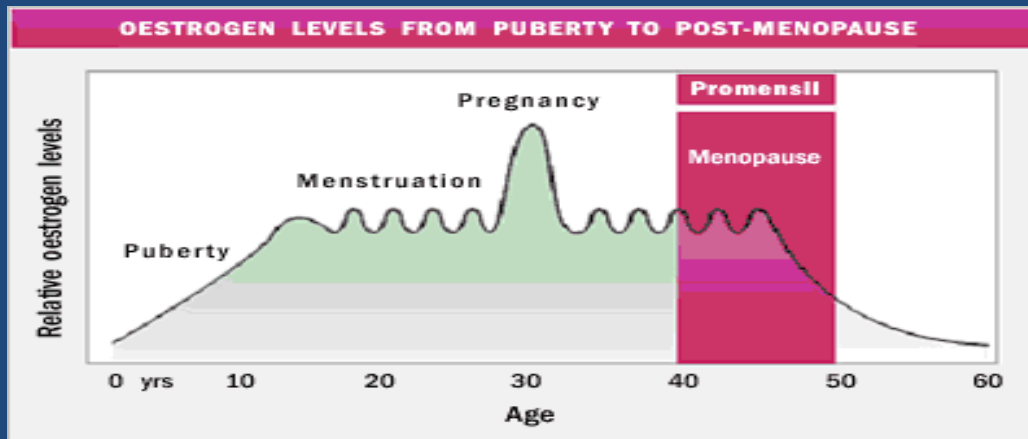


PERFORMANCES COGNITIVE ED EMOZIONALI

- fasi del ciclo mestruale



- fasi della vita riproduttiva (gravidanza, post-partum, menopausa)



- terapie ormonali (anticoncezionali, TOS)

DIMORFISMO PSICO-COMPORTAMENTALE / DIMORFISMO BIOLOGICO



Senso di fame e di sazietà:

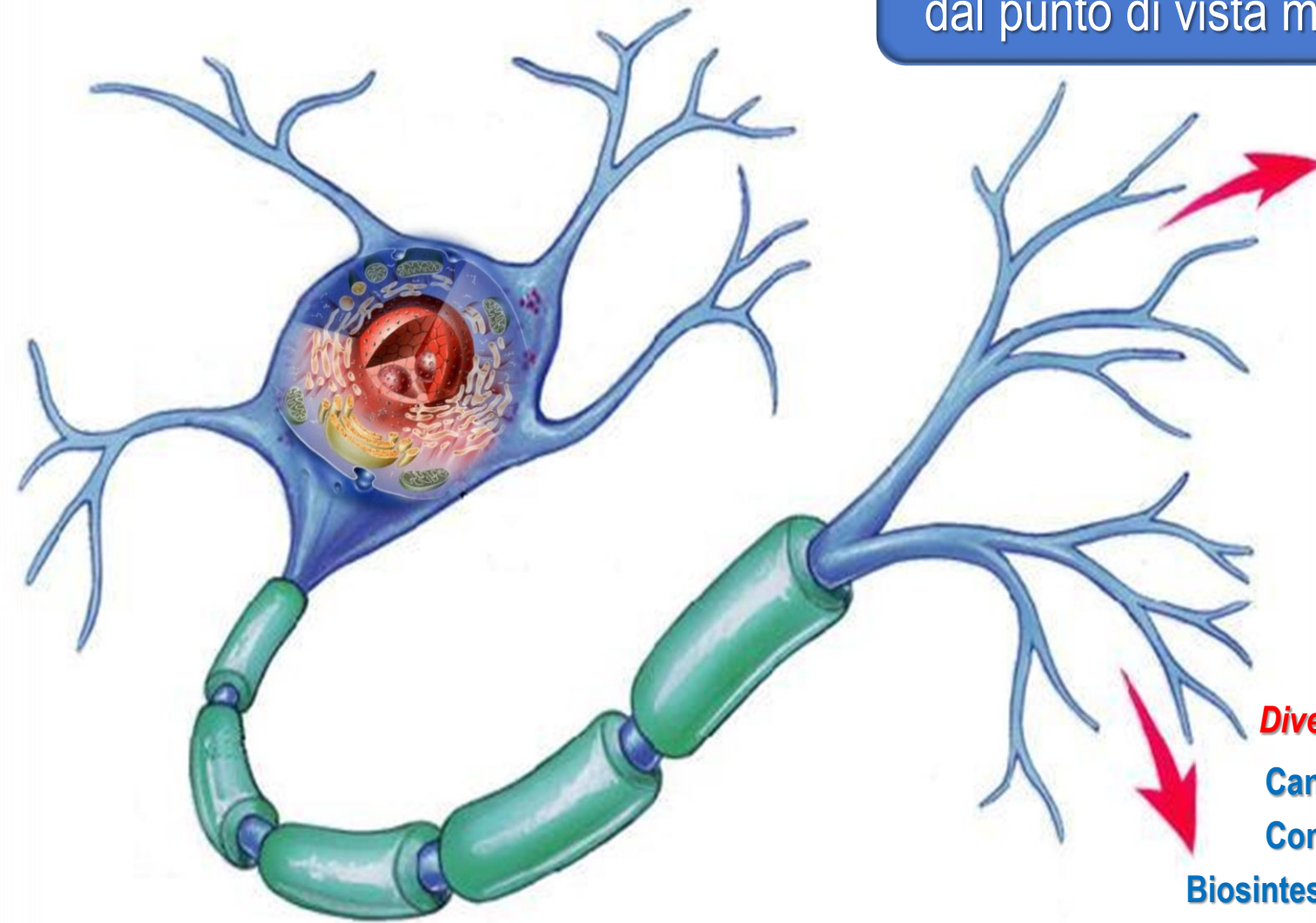
Gli uomini "affamati" attivano maggiormente le aree fronto-temporali e para-limbiche, rispetto alla donna.

Gli uomini "sazi" attivano prevalentemente la corteccia prefrontale ventro-mediale, e le donne la corteccia prefrontale dorso-laterale, insieme ad aree associative sensoriali occipitali e parietali

Effetti dell'abuso alcolico:

Le donne presentano maggiori manifestazioni comportamentali rispetto agli uomini per livelli di esposizione alcolica inferiori : deficit cognitivi e motori, danni fisici, aggressività sessuale, problemi riproduttivi.

Il singolo neurone è **sessuato**
dal punto di vista morfo-funzionale



Diversa fisiologia cellulare

Canali ionici di membrana

Contrattilità delle proteine

Biosintesi di proteine ed enzimi

Sistemi di segnalazione intra ed extracellulare

Diversa programmazione del destino cellulare

Senescenza e morte cellulare

DIMORFISMO DEI PROCESSI DI INVECCHIAMENTO



Stabilità genetica:

- riparazione DNA
- **TELOMERI**

Capacità proliferativa

Formazione ROS

Declino mitocondriale



Le donne:

- perdita volume cerebrale dai 60 anni
- nessuna predominanza emisferica
- lobi parietali ed ippocampo
- maggior declino delle abilità visuo-spaziali e visuo-concettuali

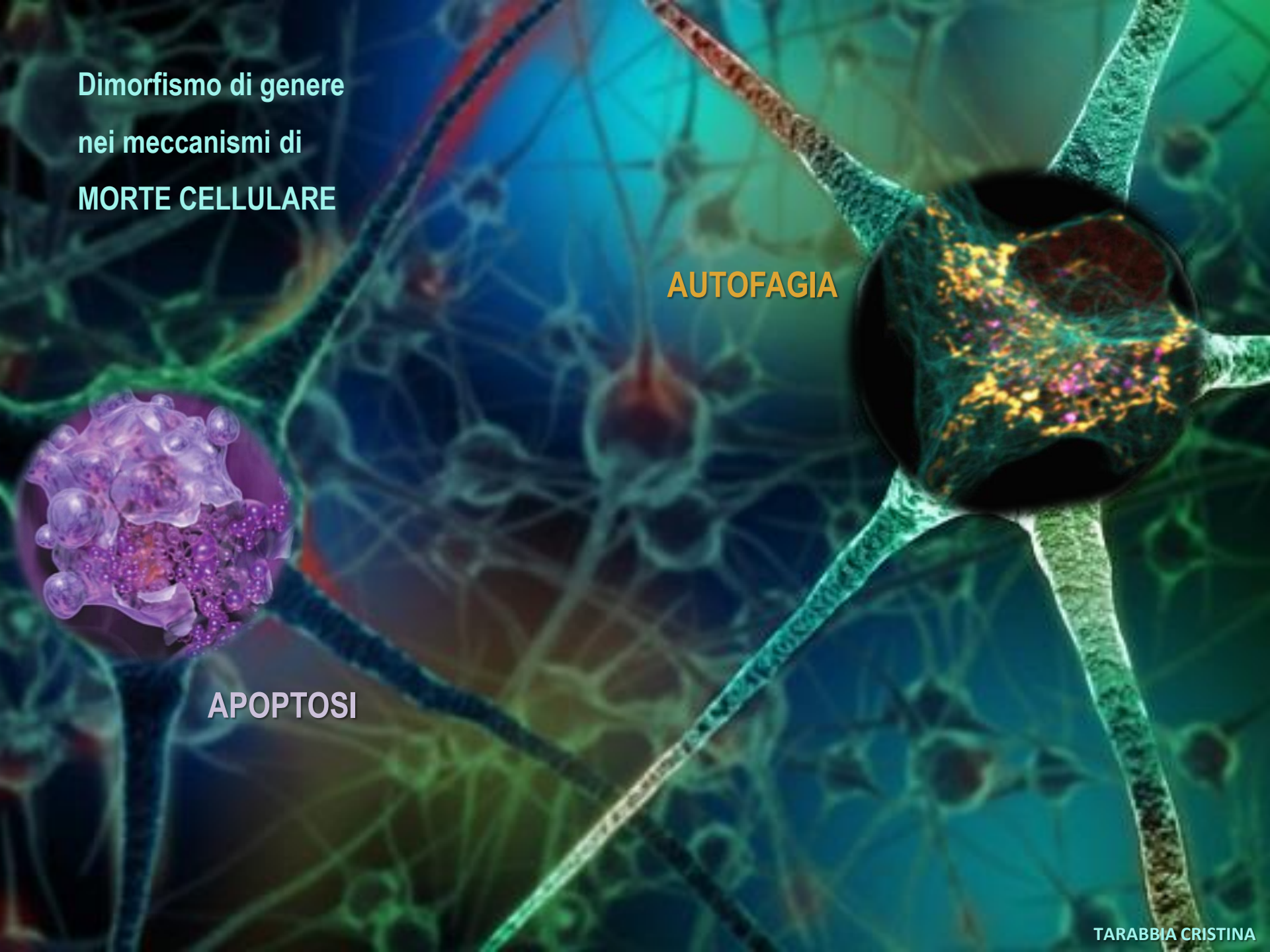
Gli uomini:

- perdita volume cerebrale dai 50 anni
- predomina nell'emisfero di sinistra
- lobi frontali e temporali
- maggior declino delle abilità verbali

Dimorfismo di genere
nei meccanismi di
MORTE CELLULARE

AUTOFAGIA

APOPTOSI

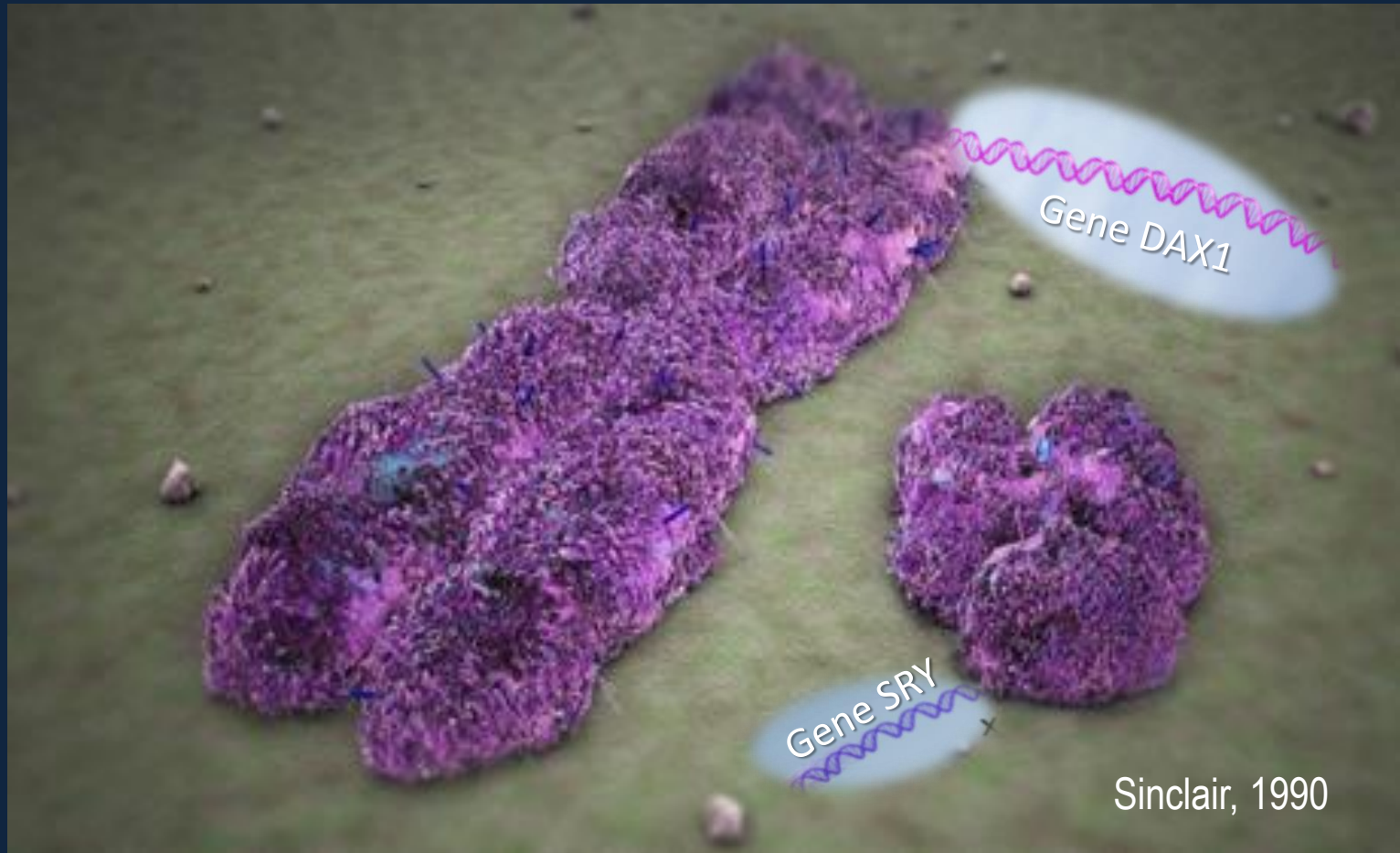




**Quali sono
i processi biologici
alla base del
differenziamento
sessuale
del cervello?**

GENI DELLA DIFFERENZIAMENTO SESSUALE

«interruttori molecolari»



meccanismo «switch on / switch off»

IDENTITA' SESSUALE SOMATICA BINARIA DELLA CELLULA

ZIGOTE
Genotipo XY

ZIGOTE
Genotipo XX

gene SRY

gene DAX1



Effetto cromosomico diretto

**programma differenziativo
fenotipico «antagonista»**

4° settimana

4° settimana

6° settimana

6° settimana

**Pathway molecolare
maschile**

**Pathway molecolare
femminile**

CUORE, SURRENE, ADIPE
NEURONI NIGRO-STRIATALI

TESTICOLI
SPERMATOGONI

OVAIE
OOGONI

CUORE, SURRENE, ADIPE
NEURONI NIGRO-STRIATALI

ORMONI SESSUALI

ulteriore specificazione

ulteriore specificazione

dalla
7° settimana

Effetti indiretti ormonali sul feto

**ORGANIZZATIVI PERMANENTI
ATTIVAZIONALI REVERSIBILI**

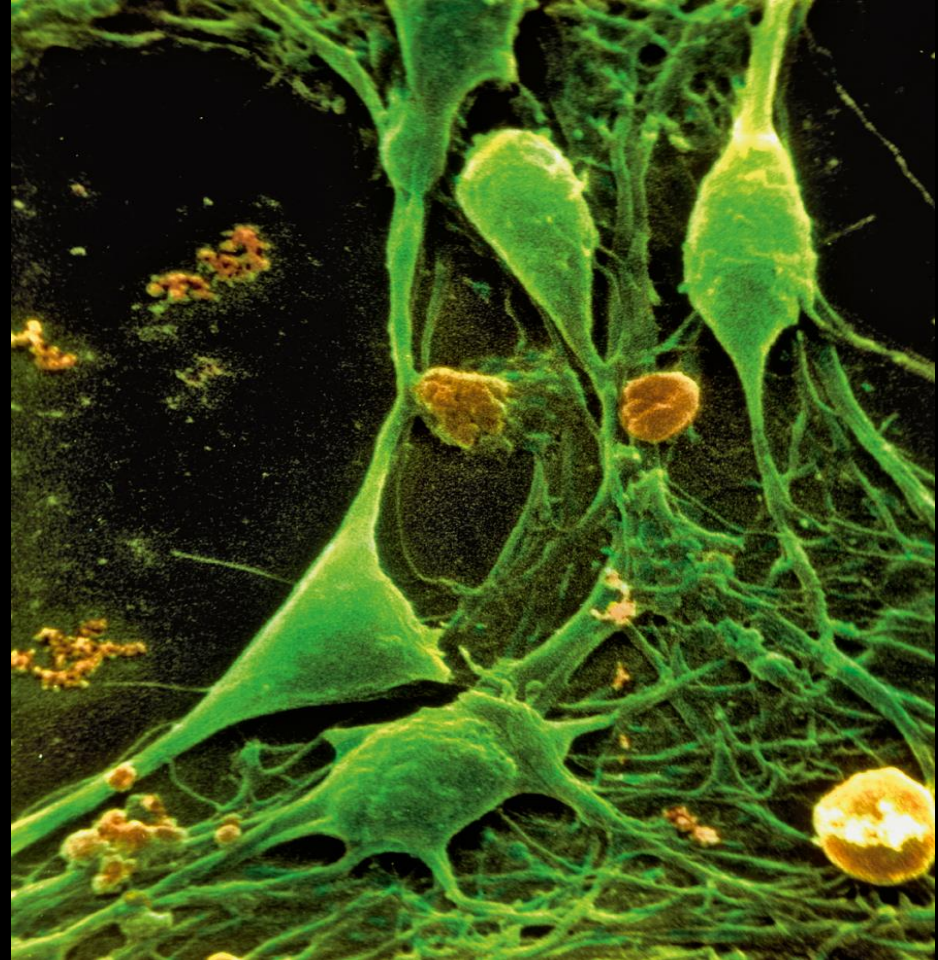
dalla
7° settimana

PROCESSO DI SESSUALIZZAZIONE

NEURONI:

**EFFETTO
CROMOSOMICO
DIRETTO**

GENE SRY



- Differenziazione dei neuroni dopaminergici nigro-striatali
- Regolazione della biosintesi di dopamina
- Circuiti coinvolti nella dipendenza da sostanze e da alcool



NEURONI: EFFETTI DEGLI STEROIDI SESSUALI

(Jost A, 1947 Phoenix CH, 1959)

EFFETTI ORGANIZZATIVI PERMANENTI

Differenziazione strutturale definitiva del cervello
in epoca pre-natale

EFFETTI ATTIVAZIONALI REVERSIBILI

Dimorfismo pre- e post-natale in:

- estensione di aree e nuclei cerebrali
- circuiti neuronali (connessioni nervose)
 - flusso cerebrale
 - rilascio di neurotrasmettitori
- espressione, distribuzione, sensibilità recettoriale
 - comportamento
- performances cognitive ed emozionali

MECANISMO GENETICO MODERARE
ATTACCO BATTERI PULPENTI

Disorders of Sexual Development

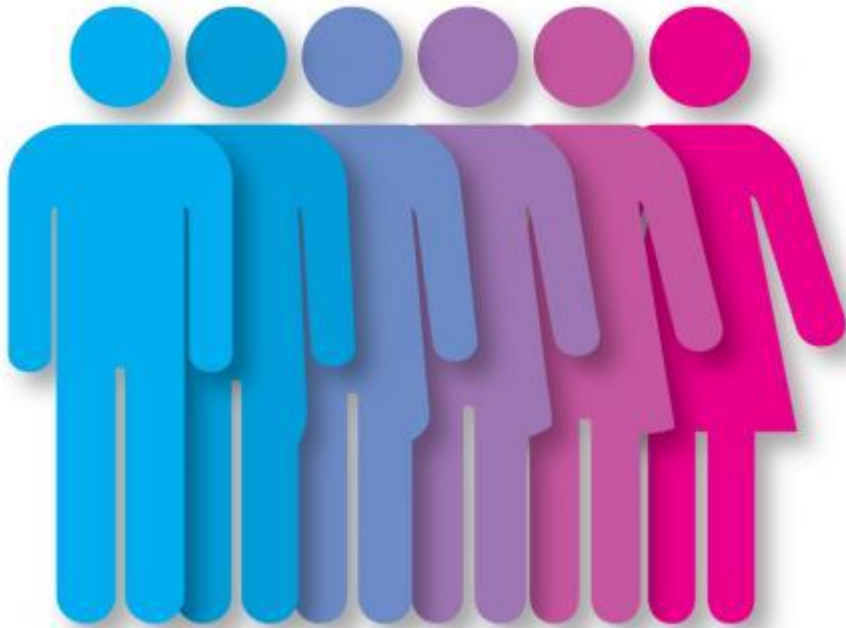


THE INTERSEX SPECTRUM

MECCANISMO GENETICO - MOLECOLARE ATTACCABILE IN PIU' PUNTI (complessa catena-genica. Legame ormone-recettore)

INTERSEX:

Disorders of Sexual Development



Discordanza tra genotipo e fenotipo
Genitali ambigui o co-rappresentati

ANEUPLOIDIE (47XXY, 47XYY, 45X0)

DISGENESIA GONADICA (sd. Sweyer)

ERMAFRODITISMO (ovotestis)

CAH (Congenital Adrenal Hyperplasia)

INSENSIBILITA' AGLI ANDROGENI (Sd Morris)

PARZIALE INSENSIBILITA' AGLI ANDROGENI
(sd. Reifenstein o Lubs)

**GLI STUDI DI GENERE
HANNO INTACCATO
IL DETERMINISMO SESSUALE BIOLOGICO**

**Uomo e donna, organizzano
precocemente il cervello secondo
patterns biologici morfo-funzionali
genere-specifici, che in seguito
fanno recepire gli input ambientali
in modo differenziato**

SEX

GENDER

**Ruoli e stereotipi di genere
costituiscono “ab initio”
esperienze ambientali simili
all’interno di ciascun gruppo sessuale
che si organizza di conseguenza
in modo dimorfo**



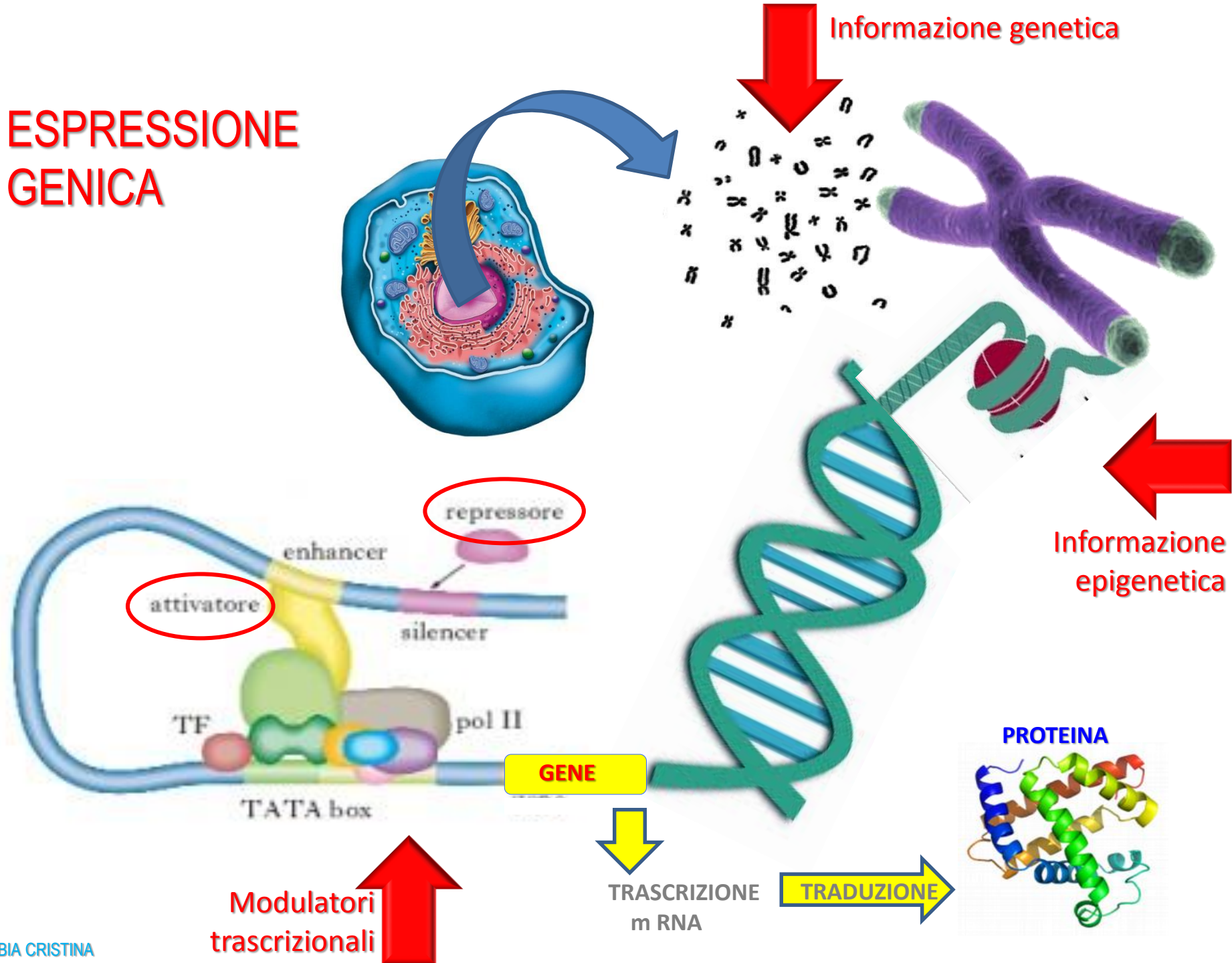
«A novel synthesis emerges from the two originally conflicting positions, which includes elements of both, resulting in essence from resolution of the original tensions caused by the polarity»

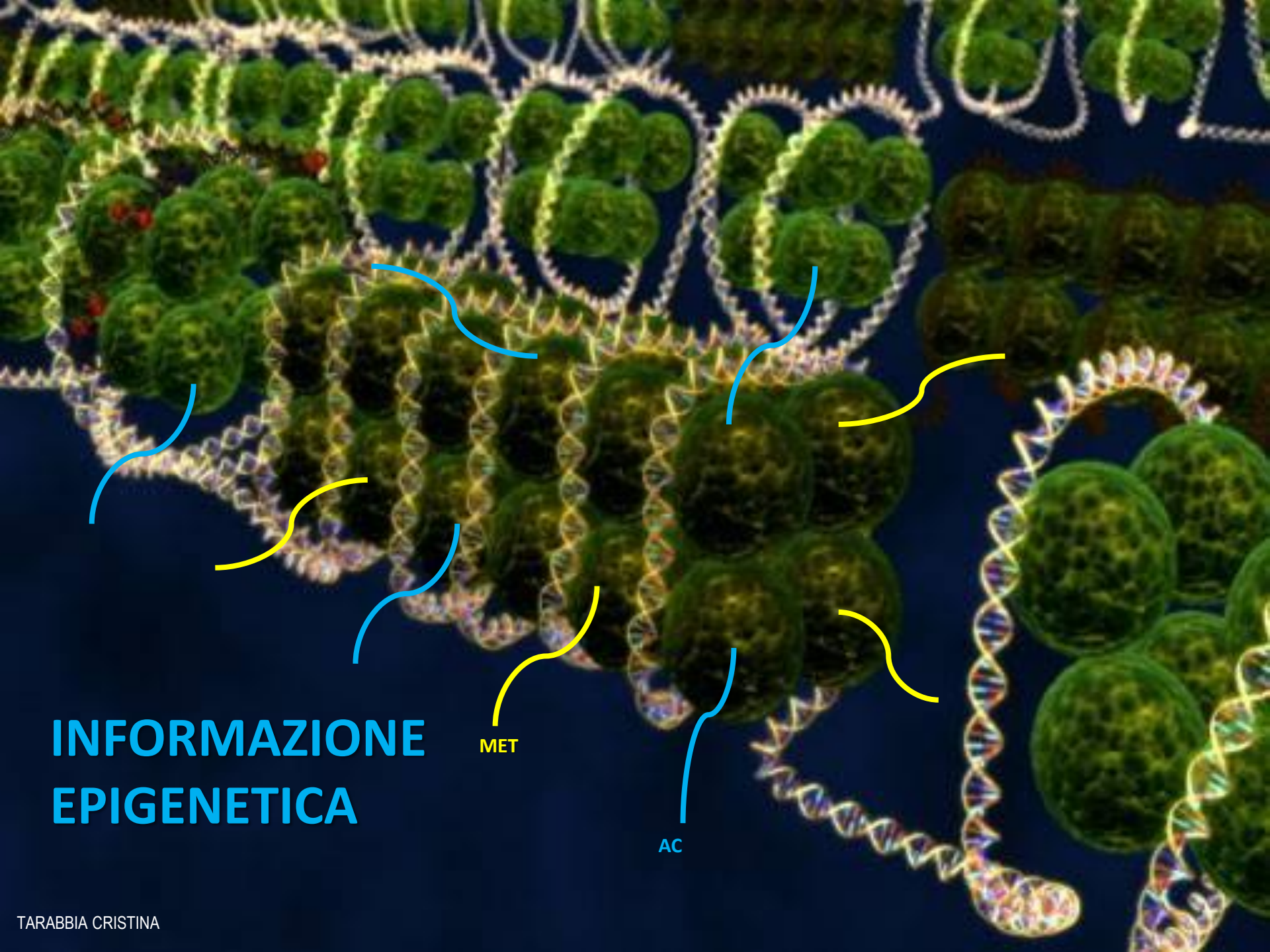
(J.C.Woodson , 2012)

**Chiave di volta
nella differenziazione del fenotipo sessuato :**

L'ESPRESSIONE GENICA

ESPRESSIONE GENICA





INFORMAZIONE EPIGENETICA

MET

AC



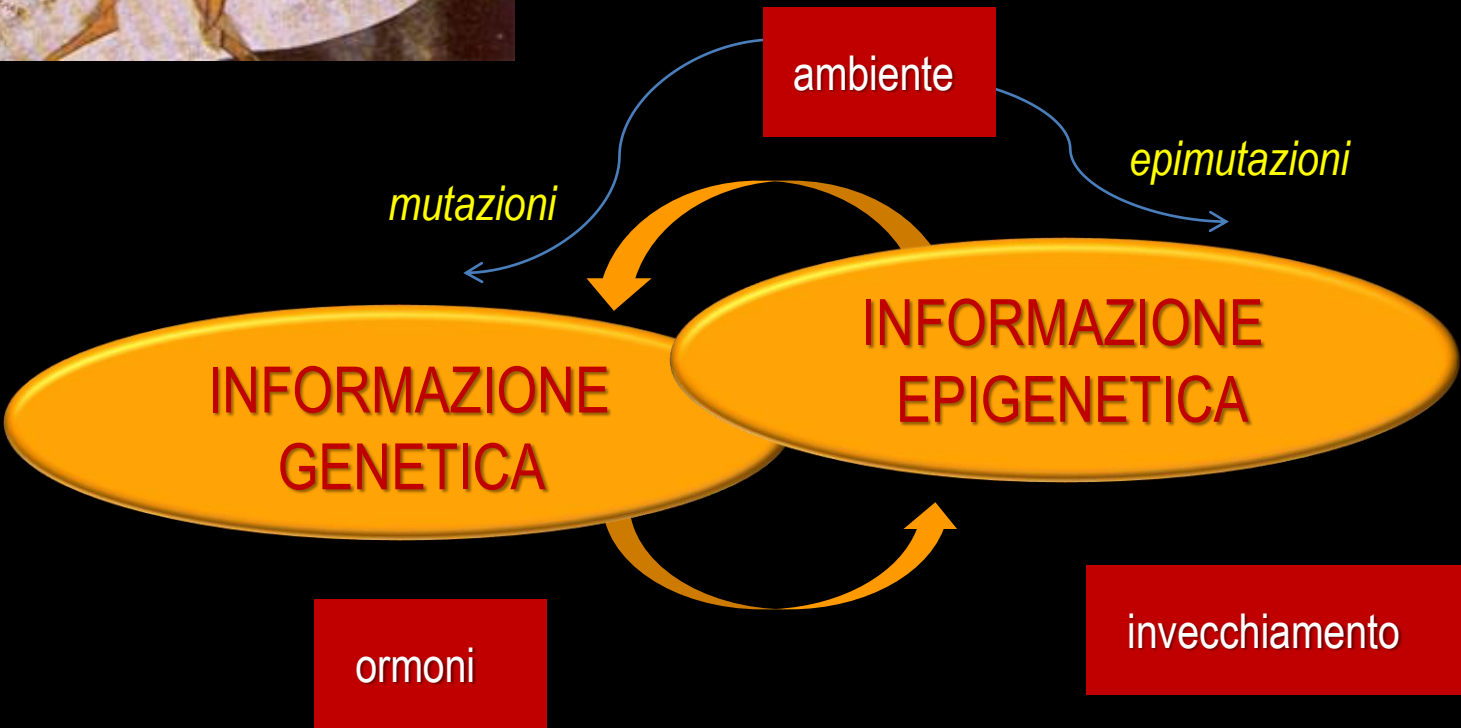
Chagall M. «Omaggio ad Apollinaire» 1911



IL PROCESSO DIFFERENZIATIVO SESSUALE (che conduce all'espressione del FENOTIPO CELLULARE SESSUATO)

CONTINUUM TEMPORALE

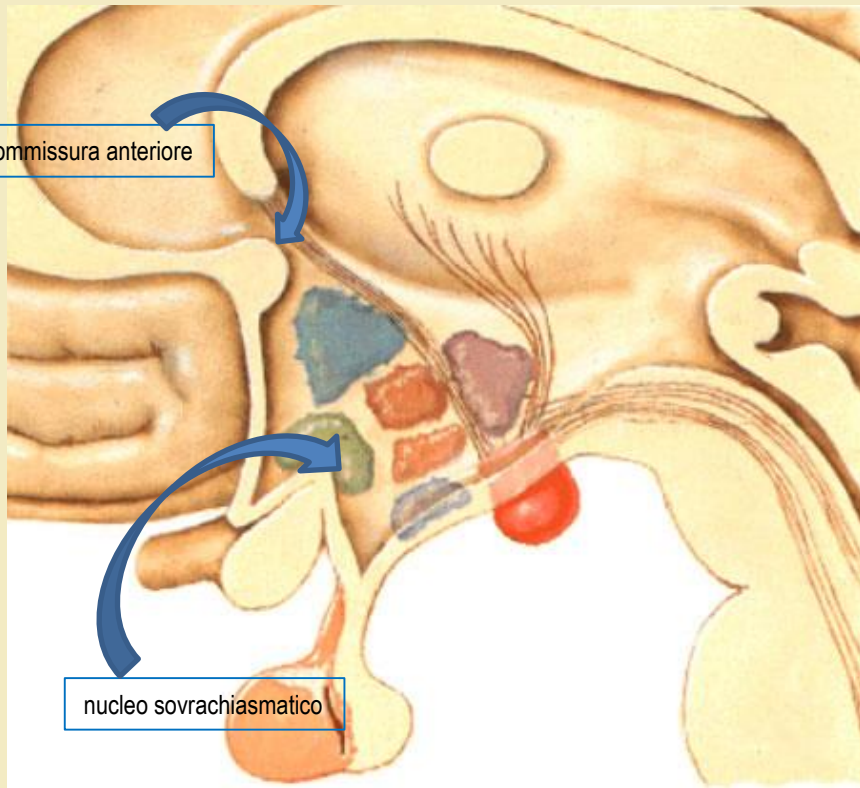
programmazione / riprogrammazione
dell'espressione genica





FENOTIPO SESSUATO /ORIENTAMENTO SESSUALE

La sessualizzazione cerebrale ha implicazioni biologiche con l'identità sessuale e l'orientamento sessuale?



Morphing encefalico ed orientamento sessuale

CONNETTIVITA' IPOTALAMICA
MORFOFUNZIONALE ASIMMETRICA
DELL'AREA PREOTTICA
tra individui eterosessuali ed omosessuali

SDN-POA (nuclei sessualmente dimorfi dell'area preottica)

Negli omosessuali maschi vi è una maggiore densità dei neuroni arginina-vasopressina nel **nucleo sovrachiasmatico** ed una maggiore estensione della **commissura anteriore**, rispetto alle femmine omosessuali ed alla popolazione maschile eterosessuale.

Viceversa, il **terzo nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore** (INAH-3), di volume doppio nei maschi. risulta ridotto nei maschi omosessuali. (S.LeVay, 1991)

GENETICA ED ORIENTAMENTO SESSUALE

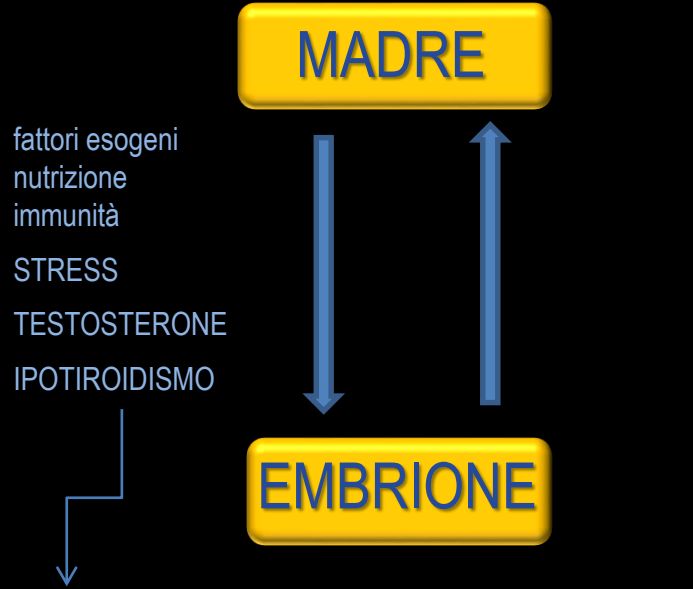
Non ci sono evidenze genetiche e molecolari significative che l'omosessualità (4-10%) sia familiare (0.27-0.76%)

«THE GAY GENE» nella regione Xq28 (Hamer, 1993)

(sintetizza proteina coinvolta nella neurogenesi di INAH-3)

LINKAGE con alcune regioni geniche: 7q36, 8p12, 10q26

AMBIENTE ENDO-UTERINO



RIPROGRAMMAZIONE EPIGENETICA

- sviluppo del cervello
- sviluppo dell'ipotalamo (gene OGT X-linked)
- quoziente intellettivo
- cognitività
- vulnerabilità al rischio patologico
- vulnerabilità allo stress

- orientamento sessuale





Orientamento sessuale:

TEORIE NEUROBIOLOGICHE

(ruolo epigenetico dell'ambiente uterino)

- 1) Il tempo ed il grado di esposizione del cervello in fase di sviluppo agli androgeni risulta un evento cruciale: marcatori epigenetici molto potenti (denominati «sexual preference epimark») canalizzano la preferenza sessuale nella blastula molto precocemente, prima dell'impianto. I genitali non sono affetti (Rice W.R.).
- 2) Teoria degli anticorpi materni : 26 peptidi H-Y (Bogaert 2011, Woodson J.C.)
- 3) FBO-effect (Fraternal Born Order) (Slater, 1962) (Blanchard 2008)



AMBIENTE POST-NATALE: «EFFETTO TRAINING» (epigenetica)

L'ambiente e l'esperienza individuale plasmano continuamente le strutture biologiche ed i patterns attivazionali del cervello, producendo risposte in ambito psico-comportamentale, che a loro volta influenzano il modo di recepire gli input dell'esperienza individuale futura.

Il potenziale plastico decresce dalla vita intra-uterina alla morte (gradiente temporale)

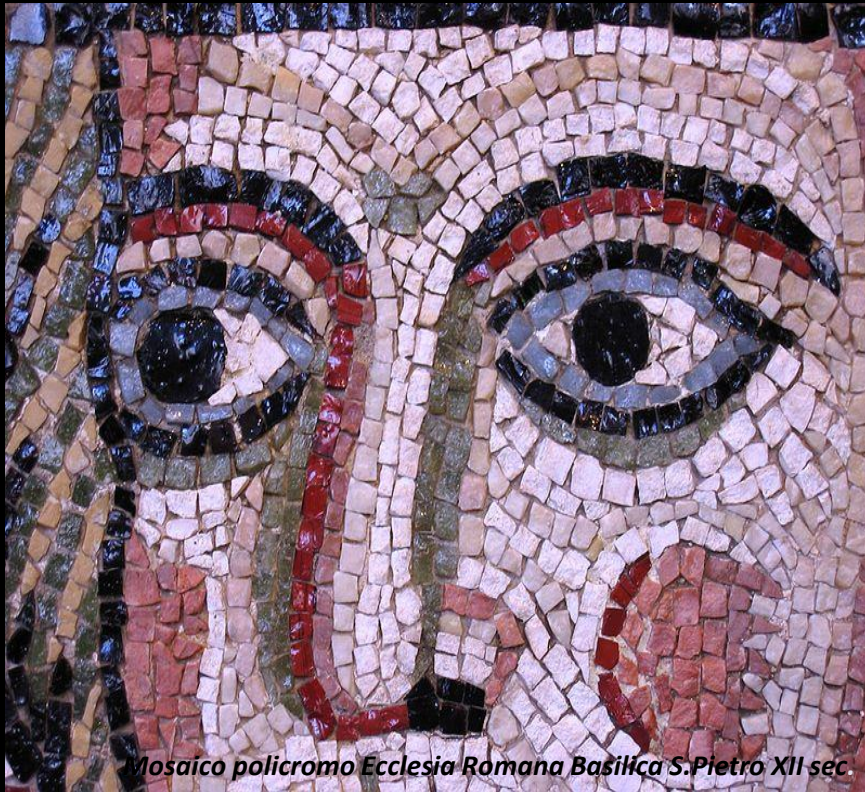


“ BRAIN PLASTICITY ”

(Kolb B – Whishaw IQ, 1998)

(Boniface S – Ziemann U, 2003)

La differenziazione del fenotipo «sessuato» cellulare post-gonadico del corpo e del cervello può subire nel tempo variazioni distrettuali o regionali, variamente coerenti con il genotipo



ATTUALE RICONCETTUALIZZAZIONE DEL SEX-GENDER



«EFFETTI PREVALENTI DI CATEGORIA»
E «PLASTICITA'» DINAMICA NEL TEMPO
CHE CONFERMA L'UNICITA' DEL SINGOLO

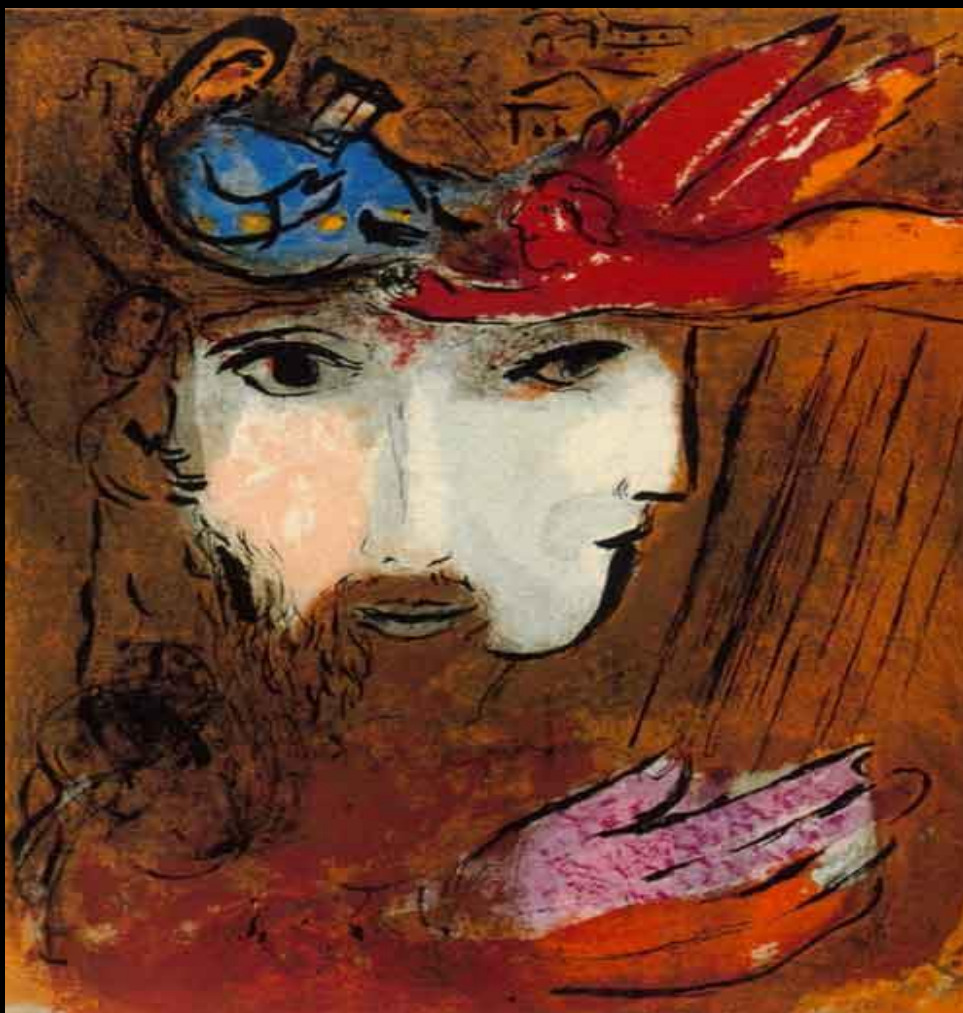
(non più rigido sistema binario divergente)

Teoria della «discordanza macrochimerica dei tessuti» (Hanley B.P.)

Teoria del «MOSAICISMO» (McCarthy, Joel, Stefanick)

Attualmente sono riconosciuti 23 generi sessuali

- 1- UOMINI
- 2- DONNE
- 3- OMOSESSUALI
- 4- BISESSUALI
- 5- TRANSGENDER
- 6- TRANS
- 7- TRANSESSUALI
- 8- INTERSEX
- 9- ANDROGINI
- 10- AGENDER
- 11- CROSSDRESSER
- 12- DRUGKING
- 13- DRUGQUEEN
- 14- GENDERFLUID
- 15- GENDERQUEER
- 16- INTERGENDER
- 17- NEUTROIS
- 18- PANSESSUALI
- 19- PANGENDER
- 20- THIRDGENDER
- 21- THIRDSEX
- 22- SISTERGIRL
- 23- BROTHERBOY



M. Chagall. "L'androgino»

MECCANISMI BIOLOGICI → ORIENTAMENTO SESSUALE



Clinical, epidemiological and correlative studies provide, however, converging evidence **strongly suggesting, if not demonstrating**, that endocrine, genetic and epigenetic mechanisms acting during the pre- or perinatal life control human sexual orientation, i.e. homosexuality versus heterosexuality.

Whether they interact with postnatal psychosexual influences remains, however, unclear at present.

(Balthazart J., 2016)

«If you want to know
what sex a person is, simply
ask him»

Eric Villain MD, PhD

*Professor of Human Genetics, Pediatrics and Urology at UCLA, and the Co-Director
of the Institute for Society and Genetics. He is also Chief of Medical Genetics*