

VARIAÇÕES DE ASPECTOS GENÉTICOS QUE LEVAM À DIFERENCIAÇÃO DO SEXO

Wellington Ronildo Clarindo¹

Atendendo à solicitação que me fizeram, minha contribuição para este debate será a respeito dos aspectos genéticos relacionados à diferenciação do sexo. Muitas bibliografias apontam como “determinação do sexo”, que é um termo que nós, da genética, temos tentado mudar, apresentando como “diferenciação do sexo”. Infelizmente, em todos os níveis da nossa formação, tanto no Ensino Fundamental I e II, assim como no Ensino Médio, também no Ensino Superior, a diferenciação do sexo biológico é apontada e percebida de uma forma muito simplista.

Essa palavra, tem aparecido no título de algumas bibliografias que vêm sendo publicadas pelos geneticistas que tratam desses recortes, são profissionais de diferentes formações: biólogos, médicos, terapeutas ocupacionais, psicólogos, etc. Diferentes atores, diferentes profissionais têm desenvolvido trabalhos sobre aspectos relacionados à diferenciação do sexo. Muitas pessoas desta audiência revisitaram a fala da Dra. Dionne, e eu farei o mesmo porque ela, no início dos seus apontamentos, apresenta bastante a diversidade morfológica e fisiológica inerente aos sexos biológicos.

Quando nós pensamos nessa diversidade, que nós chamamos de variação fenotípica, isto é, de fenótipos diferentes, nós devemos nos atentar aos fatores que promovem essas diferenças. E nós aprendemos, desde o Ensino Fundamental II, possivelmente, que o fenótipo, a variação fenotípica, ou a expressão do fenótipo é

¹ Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas (2003), mestre (2004) e doutor (2008) em Genética e Melhoramento e Pós-Doutorado pela Universidade Federal de Viçosa (2009). Docente do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Alegre, entre janeiro de 2009 a junho de 2018. Atualmente é docente Associado III do Departamento de Biologia Geral da Universidade Federal de Viçosa. Orientador no Programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento da UFV. Ministra disciplinas da Biologia Celular, Genética e Biotecnologia, tais como: Biologia Celular, Genética, Citogenética, Genética Humana, Genética do Comportamento, Mutagênese, e Cultura de Células e Tecidos Vegetais. Desenvolve pesquisas envolvendo recortes da Citogenética, Cultura de Tecidos Vegetais, Citometria de fluxo, Citometria de imagem e Mutagênese.

influenciada por fatores genéticos, por fatores ambientais, pela interação genótipo-ambiente, por fatores epigenéticos que vêm sendo muito discutidos. Toda essa variação não tem sido apontada nas principais bibliografias, nem durante o processo ensino-aprendizagem, nem em muitos documentos.

Como eu venho dizendo há um tempo, para eu reportar a diferenciação do sexo em outras espécies, no ornitorrinco, em outros primatas, no mamoeiro (um pé de mamão), em drosófila (uma mosca), eu preciso ir muito além dos cromossomos sexuais, considerando apenas os fatores genéticos. Quando nós pensamos em fatores genéticos, pensamos nos cromossomos que constituem o cariótipo daquele indivíduo, daquela espécie. Particularmente aqui, o destaque são os cromossomos X e Y e as variações numéricas, as aneuploidias associadas a esses cromossomos: o indivíduo X0, o XXX, XXY, etc.

Além disso, devemos e já passamos do momento de destacar os genes, a sequência de DNA, os vários genes que também estão envolvidos para a diferenciação sexual, isso, em várias espécies e não apenas em humanos. É bastante interessante destacarmos aqui, que, alguns desses genes, ou muitos deles, não estão presentes nos cromossomos sexuais. Ou seja, a diferenciação do sexo biológico está para muito além dos cromossomos sexuais, que são relevantes. As variações numéricas envolvidas é algo que deve ser percebido e avaliado pelas equipes de saúde, mas há outros aspectos genéticos inerentes à diferenciação do sexo biológico. Concluimos que, além dos cromossomos, nós devemos também considerar alguns genes que, há muito tempo, vêm sendo apontados como genes que têm impacto na diferenciação do sexo.

Nessa figura que trago ("*Sex determination: why so many ways of doing it?*") Diferenciação sexual: por que tantas formas de obtê-la?), é possível observar a diversidade fabulosa, belíssima, envolvida com a diferenciação do sexo. Nós estamos, na extremidade da esquerda, onde há a figura de um dromedário, representando o grupo dos mamíferos, cujo sistema de diferenciação do sexo é tipo X0, tipo XY e variações do sistema XY. Ou seja, a diferenciação do sexo está para além do sistema XY, em se tratando apenas de mamíferos.

Essa figura (que trata de "Níveis de identidade sexual em humanos") é de uma

bibliografia de autoras brasileiras, de um livro de genética humana. A Dra. Dionne reportou esse recorte em sua fala, por isso vou abordá-lo rapidamente. Na figura, temos indivíduos XX fêmeas, XX machos com a presença do gene SRY, que é um gene com locus no cromossomo Y, mas, em virtude de alguns fenômenos, como o *crossing over* desigual, sobre o qual aprendemos no ensino médio, podem ocorrer variações que resultam na ocorrência desse gene no cromossomo X.

Logo, nós temos o indivíduo heterozigoto, isto é, composto pelo “A” maiúsculo e pelo “a” minúsculo, o indivíduo heterozigoto para o genótipo SRY no cromossomo XX, que é o macho XX. Na sequência, o indivíduo XY macho, com o gene SRY no cromossomo Y, que um gene importante na diferenciação do sexo biológico, com expressão em torno da sexta semana de gestação. E temos indivíduos XY fêmeas, que apresentam esse fenótipo em virtude de mutações que podem ocorrer no gene SRY, isto é, devido a mudanças na sequência de DNA desse gene. Essa exposição nos permite perceber a diversidade biológica acerca da diferenciação do sexo biológico, considerando-se apenas o gene SRY, sem mencionarmos os cromossomos sexuais.

Em virtude de muito conhecimento que vem sendo gerado sobre esse assunto, o que já foi destacado por muitos colegas, o sexo vem sendo redefinido, e muitos geneticistas, muitos pesquisadores têm apontado que é consideravelmente simplista a colocação do sexo biológico dentro de um contexto binário.

Eu acredito que muitos aqui já se fizeram a seguinte pergunta: “qual a probabilidade de nascimento de um menino ou de uma menina?” Eu acredito que muitos tiveram contato com essa questão em algum momento de sua formação, considerada, há um bom tempo, muito simplista, e que pode inclusive levar a uma percepção consideravelmente equivocada da diferenciação do sexo biológico em humanos e também outras espécies.

Em virtude dos aspectos abordados, muitos geneticistas têm utilizado o termo “espectro”. O espectro do sexo biológico é pensado devido às variações dos aspectos genéticos. Essa imagem (“*The sex spectrun*” - O espectro do sexo) ilustra apenas os cromossomos sexuais, e, como eu disse, nós devemos pensar também nos genes, na diferenciação das estruturas sexuais internas e externas, nas gônadas e em outras

características biológicas inerentes ao sexo biológico.

A palavra “espectro” é usada também para definir outros traços, outras características. Quando nós percebemos variação, quando nós percebemos que há fenótipos, e, em alguns casos, devido à belíssima diversidade de traços, nós também utilizamos o termo “subtipo” ou “sub fenótipos” para que possamos, com auxílio de outras áreas do conhecimento, compreender toda essa diversidade de características e para investigarmos os fatores genéticos que levam a ela.

Esse é um dos trabalhos que ilustra a variação genética inerente ao gene SRY. Muitas das vezes, o conhecimento é trabalhado de uma forma simplista, sendo apontadas apenas duas formas diferentes do gene que nós chamamos de alelos. Podemos perceber na tabela intitulada *SRY mutations found in XY females* (Mutações SRY encontradas em mulheres XY) 14 formas alélicas diferentes para o gene SRY. Formas alélicas sequenciadas a partir do genoma de indivíduos XY fêmeas. Acredito que esse trabalho seja do início da década de 90.

Sobre o gene SRY, ele está localizado no nosso cromossomo Y. Já notamos que alguns fenômenos biológicos podem levar à ocorrência desse gene no cromossomo X **1:06:45** desigual. O trabalho a que me refiro destaca também o gene SOX9, localizado no nosso cromossomo 17. Evidencio, assim, a importância de genes presentes em outros cromossomos na diferenciação do sexo biológico. Ou seja, nosso olhar precisa ir além dos cromossomos sexuais. Da mesma forma que no trabalho que citei anteriormente, nós temos aqui diferentes formas alélicas para o gene SRY, com destaque na posição da variação.

Na tabela 2, são apresentadas as formas alélicas percebidas para o gene SOX9, localizado no nosso cromossomo 17. Na primeira coluna da tabela, temos o primeiro número que é o 246. Se nós seguirmos a linha desse número, na tabela, notaremos que essa forma alélica foi sequenciada em indivíduos que possuem 46 cromossomos, cariótipo XY, designados como hermafroditas, intersexo. Eu não alterei a informação da bibliografia. Como a Dra. Dionne destacou, existem diferentes variações genéticas, tanto ao nível cromossômico quanto ao nível de sequência de DNA, elas podem levar à diversidade que nós percebemos com relação à diferenciação do sexo biológico.

Eu apresento, neste momento, alguns genes que vêm sendo investigados por diferentes grupos de pesquisa no mundo todo. Muitos desses genes estão localizados em cromossomos autossômicos, sendo que alguns deles estão relacionados à via esteroidegênica. Genes esteroideogênicos são aqueles que codificam enzimas, permitindo a formação dos hormônios esteroides. Há também genes que possibilitam a recepção desses hormônios, devido a alguns aspectos da fisiologia, conforme a Dra. Dionne destacou, como é o que acontece do gene SRD5A2, localizado no nosso cromossomo 2, até o gene CYP19, localizado no nosso cromossomo 15.

Os outros genes, tais como o SF1AMHFGF9 e o DAX1, são diretamente relacionados à diferenciação do sexo biológico, inclusive produtos desses genes interagem entre si, possibilitando a expressão de outros genes. Podemos pontuar, pelo que apresentamos, que o sexo biológico representa uma característica complexa, influenciada por diferentes genes.

Aqui eu destaquei um desses genes, que é o gene ER β (NR3A2). Algumas mutações de repetição desse gene no Íntron 5 já foram sequenciadas. Esse gene está localizado no nosso cromossomo 14; essas são algumas características desses genes. Essas informações que apresento são obtidas facilmente em diferentes plataformas de busca, tais como informações sobre a estrutura e a organização dos diferentes genes. Esse gene que mencionei codifica um membro da família dos receptores de estrogênio e da superfamília dos fatores de transcrição do receptor nuclear.

Sendo assim, temos ciência do papel de muitos desses genes. Sabemos o que eles codificam e qual o seu papel. Essas informações são relevantes para muitos pesquisadores, muitos geneticistas e, inclusive, elas são levadas em conta antes de uma intervenção em um indivíduo intersexo.

Apresento a estrutura e a organização desse gene ER β (NR3A2), que é composta por íntrons e éxons. Nessa estrutura, há várias informações, diferentes isoformas, diferentes polipeptídeos codificados por esse mesmo gene, o que aumenta consideravelmente a sua diversidade. Em alguns casos, o mesmo gene pode codificar produtos distintos, o que amplia a nossa percepção acerca de uma avaliação em diferentes níveis para a compreensão do fenótipo de um indivíduo.