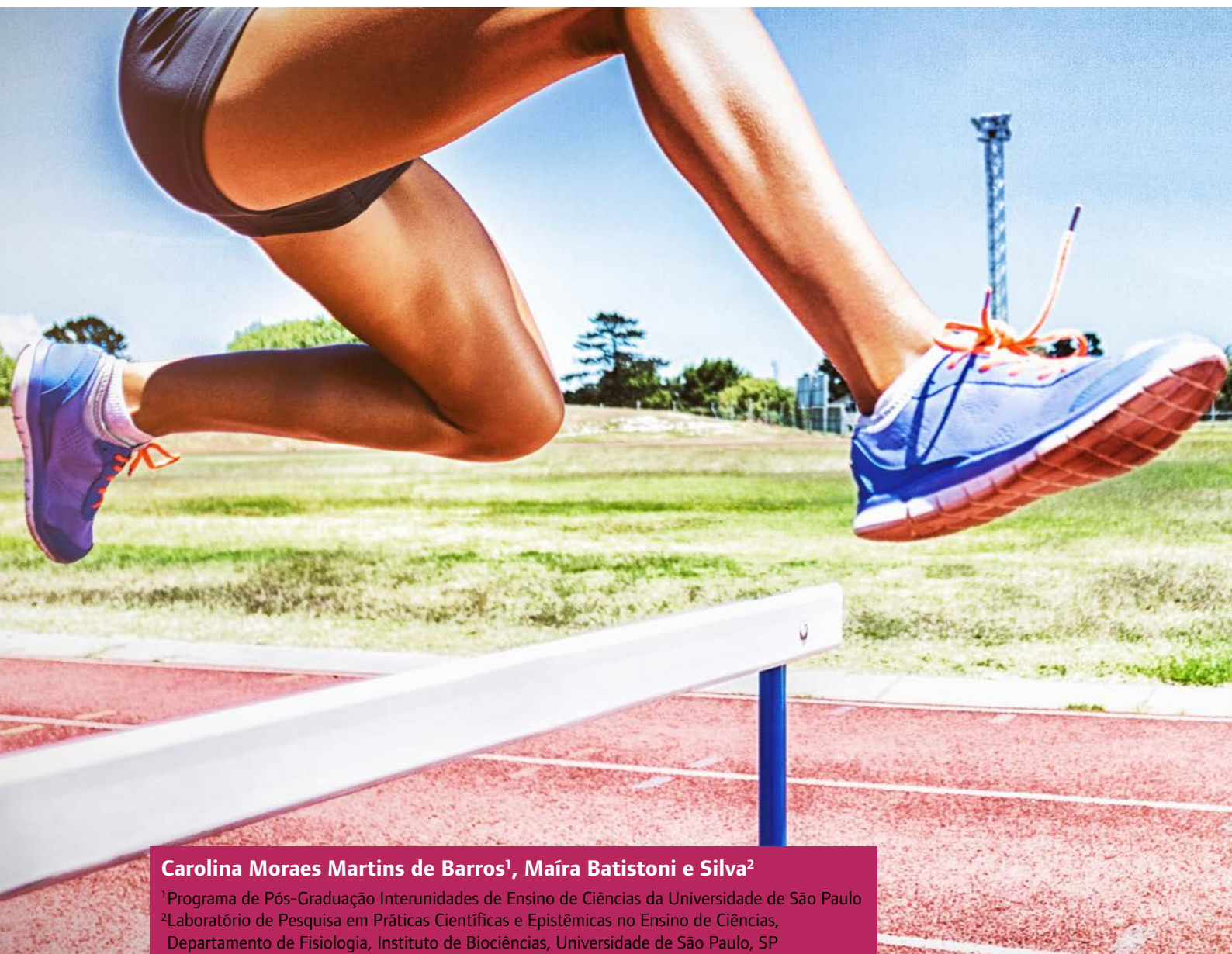


Biológico e social andam juntos: como a genética pode nos ajudar a entender a complexidade da constituição de sexo/gênero



Carolina Moraes Martins de Barros¹, Maíra Batistoni e Silva²

¹Programa de Pós-Graduação Interunidades de Ensino de Ciências da Universidade de São Paulo

²Laboratório de Pesquisa em Práticas Científicas e Epistêmicas no Ensino de Ciências, Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

Autor para correspondência – carolina.moraes.barros@usp.br

Palavras-chave: sexo/gênero, cariótipo, determinação sexual, tema gancho

A participação de mulheres no esporte veio junto com a regulação dos corpos, ou seja, a definição de características que servem para identificar o que é masculino ou feminino e a tentativa de adequar as pessoas, especialmente mulheres, nessa classificação. Nesse contexto, um caso emblemático é o da atleta María-José Martínez Patiño, uma mulher que foi banida das competições esportivas por apresentar cariótipo XY, ainda que não possuísse características físicas ou genitais associadas aos corpos masculinos. Usamos esse caso como motivador para discutir quais são as bases genéticas para a determinação e a diferenciação sexual, além dos cromossomos X ou Y, e como esses conceitos podem ser usados como temas gancho para reflexões na educação básica.

Como olhar para sexo/gênero pela ótica da Biologia

Costumamos ouvir ou dizer que a identidade de gênero se constrói para além dos limites da biologia. Usualmente, faz-se uma separação entre o que é sexo e entre o que é gênero: o primeiro, uma construção biológica; o segundo, uma construção social. No entanto, essa separação dicotômica pode fazer com que gênero não seja um objeto recorrente das aulas de biologia, somente sexo.

Queremos trazer a proposta de um outro olhar, como biólogas, para esses conceitos;

um olhar que já é defendido por filósofas da ciência e pesquisadoras das questões de gênero. Ao invés de pensarmos sexo e gênero separadamente, olharmos para eles como uma dualidade, sexo/gênero. As expressões de gênero são moduladas pelo que é entendido socialmente como sexo - olhando pela visão da biologia, isso é simples de se entender. A novidade dessa interpretação dos conceitos é compreender que as concepções sobre gênero também influenciam, biológica e fisicamente, os corpos de cada um dos sexos. Assim, é impossível desvincular um do outro e, o tempo todo, o que estamos olhando é sexo/gênero: a identidade de gênero se constrói *também* nos limites da biologia, como sexo se constrói *também* para além desses limites. Essa interação está representada na Figura 1.

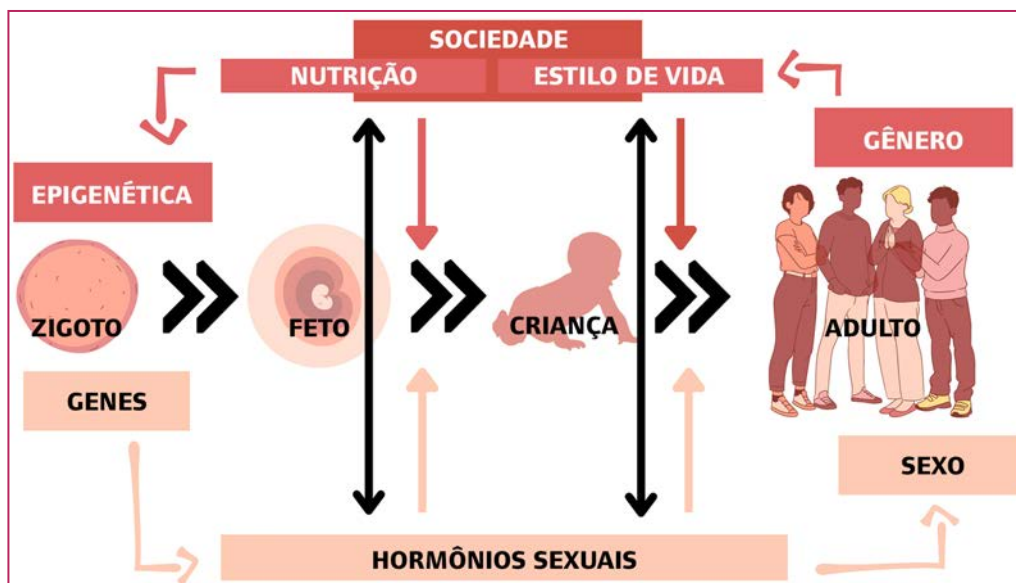


Figura 1. Representação de como sexo e gênero interagem ao longo do desenvolvimento para determinar a sua expressão no indivíduo. Adaptado de Regitz-Zagrosek (2012).

As expressões de sexo/gênero variam em cada indivíduo, mas socialmente há uma pressão para se atender às expectativas do que é feminino e do que é masculino. As pessoas só são compreendidas como pessoas a partir de leituras externas de seus corpos como corpos sexuados. Nas discussões sobre sexo/gênero, a complexidade para formação da identidade de gênero é bastante abordada, mas a formação de sexo é retratada como uma etapa mais trivial da questão. Queremos mostrar, a partir da análise de um caso emblemático, como a complexidade das expressões corporais de sexo/gênero já começam desde a própria determinação biológica (e genética) de sexo, pois essa pode ocorrer em um espectro de variação e nem sempre em uma divisão exata entre o que é masculino e feminino - e isso influencia na percepção social dos corpos que destoam do que é esperado.

Diversidade de corpos no esporte: o que a genética tem a ver com isso?

A inserção de mulheres no esporte, em eventos oficiais, aconteceu de maneira tardia. A primeira edição dos Jogos Olímpicos da Era Moderna ocorreu em 1896, quando a participação feminina não foi autorizada. Atletas e ativistas se posicionaram contra a decisão do Comitê Olímpico Internacional (COI) da época, levando à inclusão de mulheres na segunda edição dos Jogos Olímpicos, em 1900. A participação feminina com certeza foi uma vitória, mas iniciou de maneira tímida: dos cerca de 900 atletas mundiais, somente 22 eram mulheres, que só podiam participar em duas modalidades, golfe e tênis. Foi só no pós-segunda-guerra que a participação feminina se tornou mais representativa e todas as modalidades puderam ser acessadas por atletas mulheres, mas, até hoje, ainda não houve nenhuma edição com a mesma proporção de atletas das categorias masculina e feminina.

Com o aumento das mulheres participantes, criou-se um problema para as entidades esportivas: definir quem estaria apta a compe-

tir na categoria feminina, com o argumento de que deveriam garantir que todas as atletas competissem em igualdade, considerando suas condições físicas. Em 1936, nas Olimpíadas de Berlim, houve o primeiro caso em que o sexo de uma das competidoras foi questionado por uma concorrente, acarretando a necessidade do COI se posicionar oficialmente quanto à regularidade da participação da atleta, após conduzir exames médicos. Nos anos seguintes, em diferentes eventos, outras atletas foram contestadas, especialmente as que apresentavam características físicas consideradas masculinizadas.

A constante ocorrência desses casos, ao longo do tempo, levou o COI, em conjunto com a Federação Internacional de Atletismo (IAAF), a propor uma política obrigatória de averiguação de sexo para as atletas que pleiteavam vagas nas categorias femininas. Para participar das competições, era necessário que a atleta possuísse uma carteirinha que atestasse que havia sido reconhecida como mulher pelos órgãos oficiais esportivos. Na década de 1960, foram usados como critérios os aspectos físicos externos das atletas participantes. A comissão médica do COI analisava as atletas nuas, enfileiradas, avaliava suas genitálias e as submetia a um exame ginecológico. Isso, claro, foi considerado uma enorme violência e humilhação. O número de reclamações e posicionamentos oficiais das atletas e suas delegações contra esse tipo de averiguação fez com que o COI precisasse buscar uma maneira alternativa de testagem dessas mulheres. Assim, em 1968, os critérios precisaram ser alterados e foi então que, explicitamente, entraram os conhecimentos advindos da genética.

A decisão do COI foi que todas as atletas da categoria feminina precisavam passar por um teste para identificar a presença de dois cromossomos X. Nessa análise, buscava-se averiguar ao microscópio a presença da cromatina sexual (um dos cromossomos X fica inativado e condensado), o que só ocorre quando há cromossomos X em dose dupla, ou seja, em pessoas com cariótipo XX. Em pessoas com cariótipo XY não há esse cromossomo mais condensado, pois o único cromossomo X permanece ativo e descondensado. As diferenças entre os cromossomos X e

Y podem ser observadas na Figura 2. O teste para avaliar a presença da cromatina sexual era realizado por coleta de amostra por meio de **esfregaço bucal**, seguida da aplicação em lâmina e posterior avaliação em análise microscópica. Caso os resultados fossem in-

conclusivos ou não considerados adequados à categoria feminina, a atleta era submetida a uma bateria de exames mais aprofundados, determinados caso a caso pela comissão médica do evento, mas sem um parâmetro preestabelecido em regulamento.

Esfregaço bucal - método de coleta de células epiteliais da bochecha, a partir de cotonete. Após coleta, o material é colocado sobre lâmina de vidro para exame microscópico.

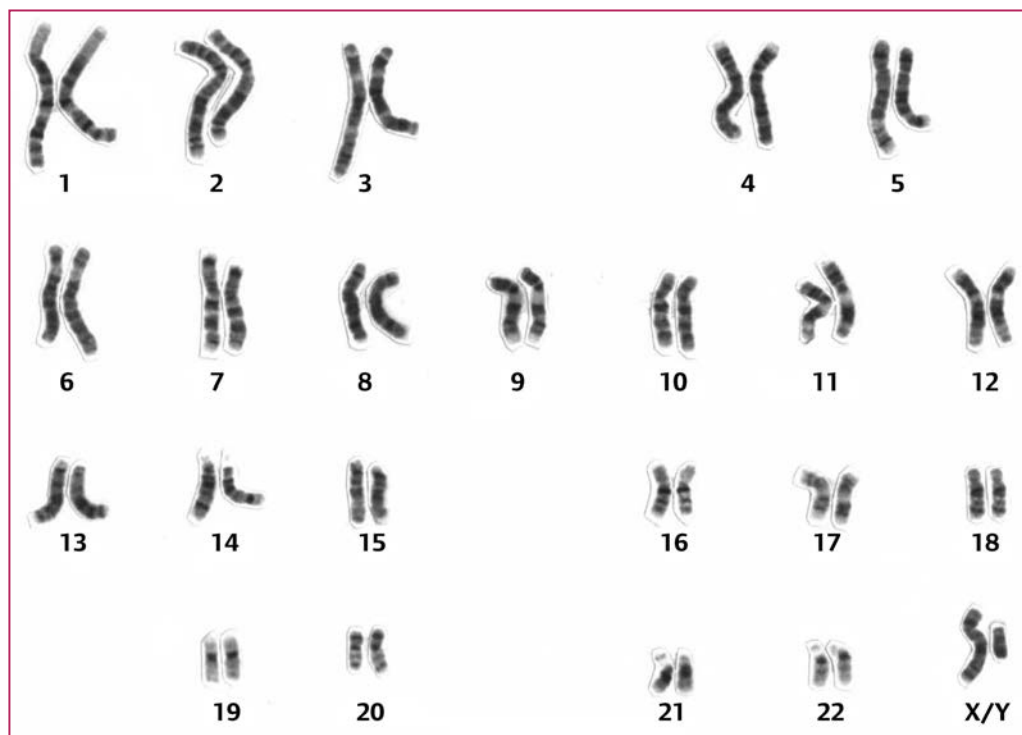


Figura 2. Cariótipo humano, incluindo os cromossomos X e Y, obtido a partir de metáfases mitóticas após cultura de linfócitos de sangue periférico. Já no núcleo interfásico, quando há cromossomos X em dose dupla, um deles fica mais condensado, pois está inativado, formando a cromatina sexual, que pode ser visualizada após esfregaço de células da mucosa oral. O processo de inativação de um dos cromossomos X em indivíduos com dois X permite que haja compensação da dose da expressão dos genes do cromossomo X em relação ao cromossomo Y, que é menor que o cromossomo X, e não possui muitos dos genes que estão presentes no cromossomo X. Fonte: Wikimedia Commons, cortesia do National Human Genome Research Institute.

O caso da atleta que desafiou o cariótipo (e o COI)

Em 1983, a atleta espanhola María-José Patiño se sentia realizada pela classificação para uma competição de elite do esporte que treinava desde criança: a prova de 100 m com barreira. Aos 22 anos, ela viajou para Helsinque, na Finlândia, para competir pela primeira vez em um campeonato mundial. Lá, passou pelos testes de averiguação de sexo exigidos pela IAAF, recebeu sua carteirinha de mulher e correu, fazendo seu melhor tempo pessoal. Dois anos depois, Patiño viajou para Kobe, no Japão, para competir nos Jogos Universitários Mundiais. Em 1985, no entanto, sua participação foi barrada pela organização do evento: seu teste de análise de cromatina sexual não indicou a presença de dois cromossomos X no carióti-

po, o que a desqualificava para competir na categoria feminina.

A atleta realizou exames mais completos para confirmação, como a análise de cariótipo por método de **banda-G** (Figura 2). Após dois meses de espera, os resultados confirmaram os testes preliminares: o cariótipo de Patiño era 46, XY. A atleta conta que, crescendo, nunca suspeitou que houvesse nada de diferente em seu corpo. Passou por exames médicos e ginecológicos ao longo dos anos, possuía vagina e mamas, se considerava e sempre fora percebida como uma mulher.

Apesar dessa reviravolta na sua vida pessoal, Patiño continuava se dedicando ao esporte e estava classificada para competir no Campeonato Nacional de Atletismo espanhol, em 1986. Como era uma competição nacional, as regras de testagem de sexo eram diferentes das previstas pelo COI ou pela IAAF, sem a obrigatoriedade de uma comprovação das atletas mulheres. No entanto, a delegação de

Banda-G - método de coloração dos cromossomos, muito importante para a análise de cariótipo. Já o cariótipo é uma técnica que inclui a preparação dos cromossomos em uma lâmina para visualização ao microscópio, seguida da análise do número e da forma dos cromossomos presentes em cada célula.

atletismo espanhol orientou Patiño a se retirar da prova, declarar que tinha uma lesão e se aposentar permanentemente do atletismo. Ela se recusou, competiu e venceu a prova de 60 m com barreira. Ao cruzar a linha de chegada, com a repercussão de sua vitória, suas informações médicas foram vazadas para a imprensa. Com a divulgação do resultado do exame de cariótipo, Patiño foi expulsa do time de atletismo espanhol, perdeu seu auxílio, a residência para atletas e sua bolsa universitária. Seus recordes a nível nacional foram apagados do histórico da modalidade, como se ela tivesse trapaceado para conquistá-los.

Ainda assim, ela não se conformou e lutou por uma revogação da desqualificação. Patiño não acreditava possuir qualquer vantagem física e, apesar do resultado de cariótipo, defendia que era uma mulher como qualquer outra, inclusive fisicamente. Nos dois anos seguintes, a atleta recebeu apoio de ativistas do esporte e pesquisadores da área médica e, após uma intensa investigação, concluiu-se que seu corpo não possuía sensibilidade à testosterona. Ou seja, mesmo durante o desenvolvimento embrionário, não houve qualquer resposta à ação hormonal de **andrógenos**. Efetivamente, apesar de seu cariótipo XY, seu corpo não respondia à testosterona. Em 1988, a comissão médica da IAAF autorizou-a a retornar às competições - foi a primeira pessoa a ser requalificada como mulher em eventos esportivos. Porém, devido ao tempo sem competir profissionalmente, Patiño não se classificou para os Jogos Olímpicos de 1992 e sua carreira esportiva terminou. Atualmente, ela é pesquisadora política e da ciência do esporte, atuando pelos direitos humanos e inclusão esportiva.

O caso de Patiño fortaleceu as críticas à testagem de sexo, servindo como evidência de que a comunidade esportiva deveria se opor à compulsoriedade desses testes. Os testes de sexo, como realizados até então, foram criticados inclusive por geneticistas, endocrinologistas e outros especialistas da saúde. Essas pessoas indicavam que os critérios para o teste eram excludentes para mulheres que tinham alterações do desenvolvimento sexual envolvendo suas **gônadas** e genitália externa, ou para outras pessoas que possuíam

Diferenciação Sexual Diferente (DSD), mas que fisiologicamente não teriam vantagens no desempenho esportivo, como Patiño. Apesar da ampla oposição, o COI e a IAAF mantiveram a política de testagem durante as décadas de 1980 e 1990, argumentando que o objetivo não era classificar as pessoas em um dos dois sexos, mas impedir que homens se passassem por mulheres para conseguir vantagens competitivas. Com as críticas, houve mudanças nos métodos de testagem. Ao invés de cariótipo, passou-se a se realizar um teste genético que utiliza uma técnica mais moderna, a **reação em cadeia da polimerase (PCR)**, para avaliar a presença do gene *SRY*, gene crucial na determinação do sexo masculino localizado no cromossomo Y. Apesar da modernização da técnica, o objetivo da testagem continuava a ser a distinção genética entre homens e mulheres.

Diferenciação Sexual Diferente (DSD) - termo usado para descrever o grupo de pessoas que possuem alterações no desenvolvimento típico dos caracteres sexuais, algumas das quais podem dificultar enquadrar o indivíduo no sexo masculino ou feminino. O termo tem sido utilizado em substituição a termos mais antigos como intersexo ou anomalia da diferenciação sexual (ADS), por ser considerado menos estigmatizante.

Reação em cadeia da polimerase - técnica biomolecular por meio da qual moléculas de DNA são replicadas sucessivamente, em tubo de ensaio, o que resulta na sua amplificação. Essa técnica é baseada no processo pelo qual ocorre a replicação de DNA naturalmente.



<https://www.sport.es/labelsdelcorredor/wp-content/uploads/2017/08/Maria-Jose-Martinez-Patino001.jpg>

A obrigatoriedade dos testes de sexo permaneceu até os anos 2000, quando finalmente o COI e outras entidades esportivas revogaram a necessidade desse tipo de procedimento. Atualmente, testes de averiguação de sexo ainda são conduzidos quando há alguma denúncia de fraude contra uma competidora, mas não são realizados de forma compulsória em todas as atletas.

Andrógenos - hormônios esteroides associados às características sexuais secundárias masculinas, dentre os quais o mais conhecido é a testosterona.

Gônadas - órgãos responsáveis pela produção de células germinativas e hormônios sexuais.

A determinação genética do sexo e a diferenciação sexual: para além do cariótipo

O caso da atleta María-José Patiño, além de nos estimular a pensar sobre aspectos de cunho social e político para inclusão de diversidade de corpos no esporte, também desperta a curiosidade sobre um problema de cunho genético: quais são os mecanismos que levam uma pessoa de cariótipo XY a possuir características físicas reconhecidas como características típicas do sexo feminino?

Cotidianamente, usamos o termo determinação sexual para descrever um processo amplo, responsável pelo desenvolvimento de um ser vivo como macho ou como fêmea. No en-

tanto, a medicina utiliza outros termos para descrever essa determinação, que ocorre por processos sequenciais em etapas dependentes: a determinação genética do sexo, a determinação gonadal e, por fim, a diferenciação sexual. Primeiro, acontece a fertilização, quando o zigoto recebe os cromossomos sexuais de seus genitores, o que leva à determinação genética do sexo do embrião. Depois, ocorre a determinação gonadal, quando haverá a transformação da **gônada bipotencial** em ovário ou testículo. Após esse processo de transformação gonadal, estímulos gerados pela gônada diferenciada, principalmente hormonais, acarretam o início do processo de diferenciação sexual, que corresponde à diferenciação da genitália externa e de ductos internos, levando ao fenótipo final que é socialmente compreendido como masculino ou feminino. Assim, vemos diferentes camadas para, a partir da determinação genética de sexo, chegar-se à diferenciação sexual: cromossômica, genética, transcricional e hormonal, representadas na Figura 3.

Gônada bipotencial: estágio do desenvolvimento embrionário das gônadas, no qual ela ainda está indiferenciada, ou seja, tem o mesmo aspecto tanto nos indivíduos do sexo masculino quanto feminino.

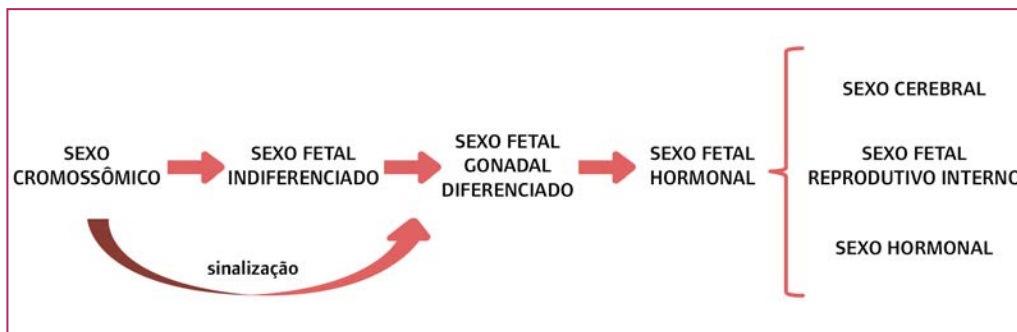


Figura 3. Esquema de etapas para diferenciação sexual. Adaptado de Fausto-Sterling (2012).

A determinação gonadal sempre se colocou como uma questão para estudiosos da genética e biologia reprodutiva, principalmente ao se pensar sobre qual seria o evento que leva, durante o desenvolvimento embrionário, da gônada bipotencial aos ovários ou testículos. Na década de 1950, a presença ou ausência do cromossomo Y era entendida como único responsável pela determinação gonadal, conhecimento adquirido a partir de experimentos com roedores e análises em humanos. A busca pelo gene no cromossomo Y que iniciaria a determinação gonadal da gônada bipotencial em testículo se estendeu por 30 anos, até a descoberta do gene

SRY, do inglês *Sex-determining region on the Y chromosome* (região de determinação sexual no cromossomo Y) que, na maioria dos casos, define que se desenvolvam testículos. Porém, situações empíricas encontradas na medicina mostraram que a presença do cromossomo Y não era suficiente para resolver a questão da determinação gonadal: algumas pessoas, apesar de possuírem cariótipo 46, XY, não desenvolviam testículo (como vimos, por exemplo, no caso da Patiño); ao mesmo tempo, a ausência do cromossomo Y também não impedia que algumas pessoas de cariótipo 46, XX apresentassem desenvolvimento testicular.

No início do desenvolvimento embrionário, todos os embriões apresentam semelhanças em suas estruturas sexuais, por possuírem gônada bipotencial e genitália externa indiferenciada, independente dos cromossomos sexuais presentes no cariótipo do embrião. O gene *SRY*, presente no cromossomo Y, é responsável por iniciar a etapa de determinação gonadal em indivíduos que desenvolverão testículos, mas esse processo depende também de outros genes. A presença ou não do gene *SRY*, ainda que fundamental para a determinação gonadal, é somente o ponto de início de uma cascata que, inclusive, depende de genes ligados ao cromossomo X e genes autossômicos.

Exatamente quais são todos esses genes ainda é algo indefinido e desvendar isso é um importante campo de investigação, mas alguns deles já foram descritos e sabe-se que são genes que desencadeiam processos antes e depois da determinação testicular. Um exemplo são os genes *DAX1* e *WNT4*, que estão presentes em indivíduos de ambos os sexos, estarem localizados no cromossomo X, se apresentando em dose simples em indivíduos que possuem apenas um cromossomo X e em dose dupla em indivíduos que possuem dois cromossomos X. Em indivíduos XY com excesso de expressão gênica de algum desses dois genes, pode ocorrer a produção de fatores antagonistas para o desenvolvimento dos testículos, podendo causar inclusive “reversão” gonadal e desenvolvimento de ovários, pois a expressão mais alta é similar à de um indivíduo que tem dois cromossomos X.

Outro ponto que diverge das hipóteses iniciais é a descoberta de que genes localizados nos autossomos também desempenham funções no processo de determinação gonadal. Um exemplo é o gene *SOX9*, localizado no cromossomo 17. Após a realização de experimentos com camundongos, foi observado que esse gene atua nas gônadas femininas e masculinas no início do desenvolvimento embrionário, mas que não se expressa nos tecidos femininos ao longo da maturação.

A mudança da gônada bipotencial em ovário ou testículo ocorre por duas vias possíveis de sinalização: a via *FGF9/SOX9* e a via *WNT4/β-catenina*. Quando há presença do gene *SRY*, há inibição da via da β -catenina, o que estimula a expressão do gene *FGF9*. A expressão deste gene resulta na diferenciação testicular e manutenção da expressão do gene *SOX9*. Quando há dose dupla de cromossomos X, há também presença em dose dupla do gene *WNT4*, já que é um gene presente nesse cromossomo. A presença em dose dupla de *WNT4* e estimula a ação de β -catenina, responsável por inibir a expressão do gene *SOX9* e desencadear o desenvolvimento dos ovários. Assim, alterações na expressão dos genes *SOX9* e *DAX1* podem levar a alterações na determinação gonadal.

A próxima etapa é quando ocorre efetivamente a diferenciação sexual, que está ligada a características do fenótipo final desenvolvidas por ação hormonal. Em indivíduos com testículos, há a produção de hormônio antimulleriano e andrógenos, que vão atuar na diferenciação das estruturas e tecidos ligados ao sistema reprodutor masculino. Nesse caso, a testosterona tem um papel fundamental: ela atua nos tecidos em receptores androgênicos que vão desencadear a formação das estruturas reprodutivas internas (epidídimo, dutos deferentes, vesículas seminais e próstata) e das estruturas da genitália externa, levando ao processo que é conhecido como virilização. Já em indivíduos com ovário, a via *WNT4/β-catenina* estimula a formação dos dutos mullerianos e produção de hormônios esteroides. Os dutos originarão as estruturas reprodutivas internas (trompas, útero e canal vaginal) e há, ao mesmo tempo, a formação da genitália externa masculina ou feminina.

No caso da atleta María-José Patiño, medicamente sua condição é conhecida como síndrome da Insensibilidade à Testosterona ou da Insensibilidade Androgênica, na forma completa, conhecida como uma das principais causas da diferenciação sexual diferente em pessoas com cariótipo 46, XY.

Essas pessoas não passam pelo processo completo de virilização fetal, o que pode acontecer quando há falta de receptores periféricos nos tecidos capazes de desencadear uma resposta à ação de testosterona. Isso ocorre em decorrência de mutações no gene que codifica o receptor androgênico. Esse gene, conhecido como gene AR (do inglês *androgen receptor*), está localizado no cromossomo X humano. Em pessoas com mutações que acarretam a perda da função dos receptores de andrógenos, ainda que a gônada masculina produza androgênios, os tecidos alvo não respondem aos hormônios. Pessoas com essa condição geralmente se identificam e são identificadas como mulheres, por apresentarem características físicas socialmente associadas a esse sexo/gênero.

Conhecer todos esses processos é importante para entender que, mesmo quando olhamos para determinação de sexo apenas por uma visão estritamente biológica e voltada para o campo da genética, há uma multiplicidade de fatores envolvidos que vão levar a diferentes expressões de sexo e a uma variedade de corpos - somente pensar em XX ou XY não basta. A complexidade do assunto aumenta quando expandimos essa visão para abarcar outros aspectos biológicos, como as interações hormonais e, mais ainda, quando levamos em conta aspectos psicossociais.

A determinação de sexo e a diferenciação sexual como tema gancho para questões sociais

Nos documentos oficiais para se pensar o currículo de Ciências e Biologia pouco se fala sobre aspectos sociais ligados a sexo e gênero. O enfoque é primordialmente tecnicista, voltado a um olhar biológico sobre a reprodução e o desenvolvimento do corpo humano. Pensando pela perspectiva desses documentos oficiais, a possibilidade de explorar aspectos sociais pertinentes às au-

las de Ciência e Biologia, como questões de gênero e sexualidade, se torna possível pelo uso de temas gancho. Os temas gancho são conteúdos conceituais tradicionalmente associados às aulas de Ciências e Biologia, mas que podem ser motivadores para trabalhar com outros conceitos, que geralmente estão marginalizados nos documentos oficiais curriculares.

No exposto neste texto, indicamos uma possibilidade de usar o caso da atleta María-José Patiño para trabalhar conteúdos conceituais mais tradicionais, como cariótipo, determinação de sexo genético, determinação gonadal e diferenciação sexual. Usando esses conteúdos conceituais como motivadores, é possível estimular discussões e reflexões em aula sobre a diversidade de corpos existentes e os estereótipos de gênero que vigoram na nossa sociedade. É possível, a partir desses temas ganchos, falar sobre identidades de gênero possíveis e como são constituídas a partir de um espectro. É também possível problematizar como argumentos biológicos podem servir para sustentar preconceitos de gênero ou transfobia e indicar que conhecer a complexidade da diferenciação sexual e a diversidade de corpos como algo natural serve para combater esse tipo de preconceito utilizando também argumentos biológicos, além dos sociais; ainda, podem servir para discutir sexualidade e diferenciar orientação sexual de identidade de gênero, um tema bastante relevante ao se pensar o contexto pessoal de estudantes da educação básica.

Para saber mais

BASTOS, F. "Eu fico meio sem saber como eu vou falar isso, assim do nada". Currículo, diversidade sexual e ensino de biologia. In: TEIXEIRA, P.; DALMO, R.; PESSOA, G. (Orgs). *Conteúdos cordiais*. Editora Livraria da Física, 2019.

CARAKUSHANSKY, G.; BICA, D.; CARAKUSHANSKY, M. Desordens da diferenciação sexual. In: CAPLAUCH, R. (Org.). *Endocrinologia Feminina e Andrologia*. Grupo Editorial Nacional, 2012.

PATIÑO, M. J. Personal Account: A woman tried and tested. *Lancet*, v. 366, p. S38, 2005.

WOLFE, D. *Políticas de gênero em competições esportivas*. Monografia para obtenção do título de Bacharel em Direito. Uniceub, 2020.