

UNA MIRADA GENÉTICA A LA TRANSEXUALIDAD

Dra. Lucía Cifuentes Ovalle

Médico Genetista

Profesora Titular

Facultad de Medicina

Universidad de Chile

Transexualidad (disforia de género)*



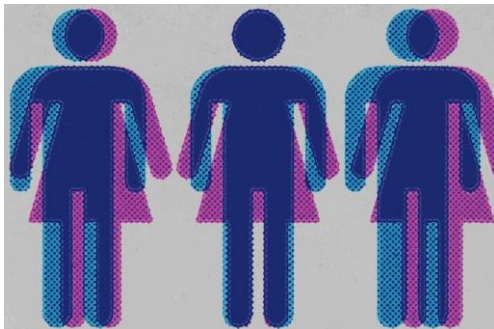
Estudios actuales en Europa y USA estiman una frecuencia de 0,6 a 0,8 % de transexuales

Es más frecuente Hombre → Mujer que al revés



¿Qué es lo que se sabe bien, de sus fundamento biológicos?

* DSM IV Y DSM V



Desarrollo intrauterino

**Cromosomas
XX o XY**

**Hormonas
sexuales**

**Desarrollo de
gónadas**

**Diferenciación del cerebro
a hombre o mujer**

**Genitales
externos**



MORULA

3

7

12

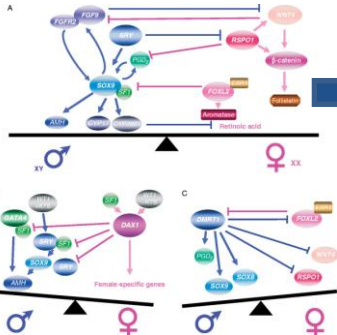
concepción

Meses de embarazo

parto

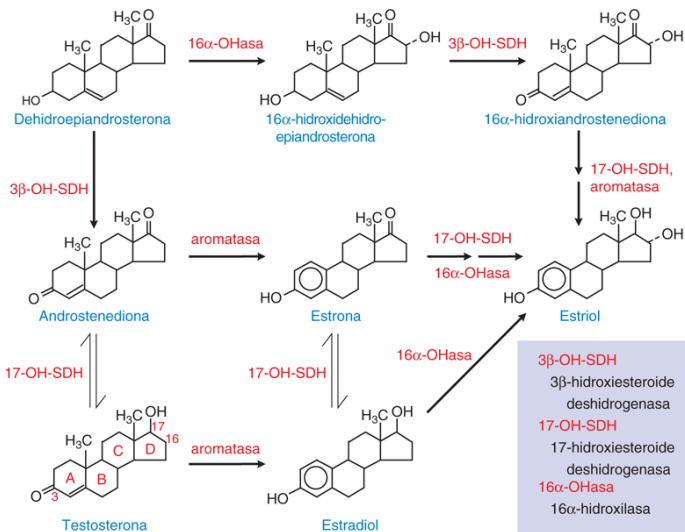


Hasta el 4° mes
de gestación, el
SNC es
indiferenciado
respecto del sexo
del feto

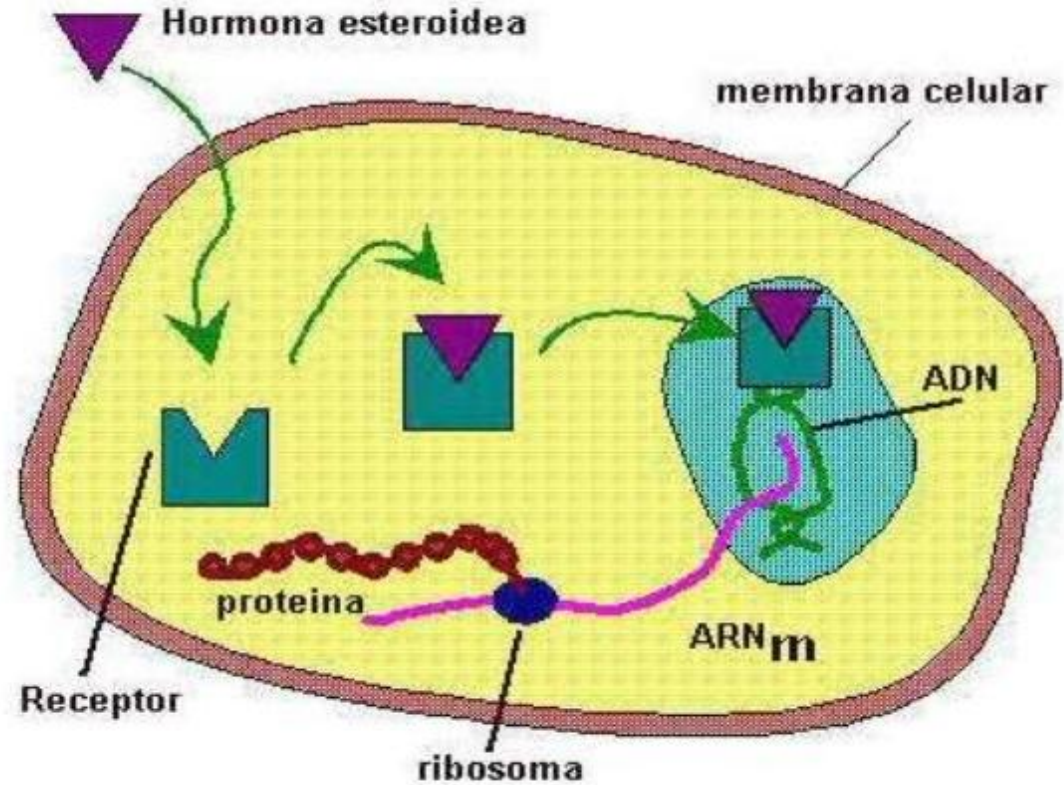


Acción hormonal

GENES

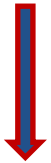


MECANISMO DE ACCIÓN DE HORMONAS ESTEROIDEAS



Diferenciación del cerebro a mujer o a hombre

Hormonas sexuales



La testosterona masculiniza el cerebro estableciendo patrones típicamente masculinos (de neurogénesis, muerte celular, crecimiento del soma neuronal y sus dendritas, migración neuronal, formación y eliminación de sinapsis, contenido de neuropéptidos, etc)

E: estudio clínico de pacientes con STF, CAH, e hijas de madres tratadas con andrógenos---



En fetos hembras se desarrollan patrones típicamente femeninos por la exposición a dosis bajas de estrógenos, producidas por sus propios ovarios.

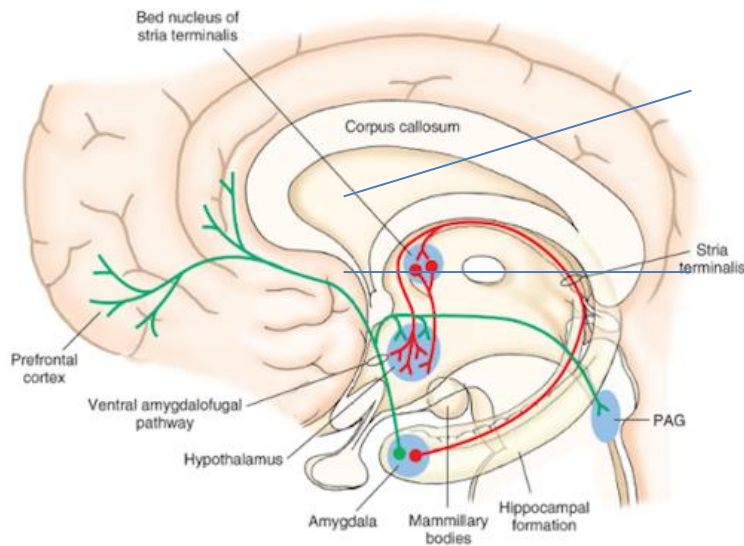
Published in final edited form as:

Psychol Sci. 2009 February ; 20(2): 144–148. doi:10.1111/j.1467-9280.2009.02279.x.

Fetal Testosterone Predicts Sexually Differentiated Childhood Behavior in Girls and in Boys

Bonnie Auyeung¹, Simon Baron-Cohen¹, Emma Ashwin¹, Rebecca Knickmeyer^{1,2}, Kevin Taylor³, Gerald Hackett⁴, and Melissa Hines⁵

Diferencias entre cerebro de personas trans y no trans (hombres y mujeres)



- La principal estructura de diferenciación de sexos es el hipotálamo, pero también hay diferencias en otras zonas particulares del cerebro.

- El núcleo del lecho de la estria terminal es más grande y más poblada en varones que en mujeres.

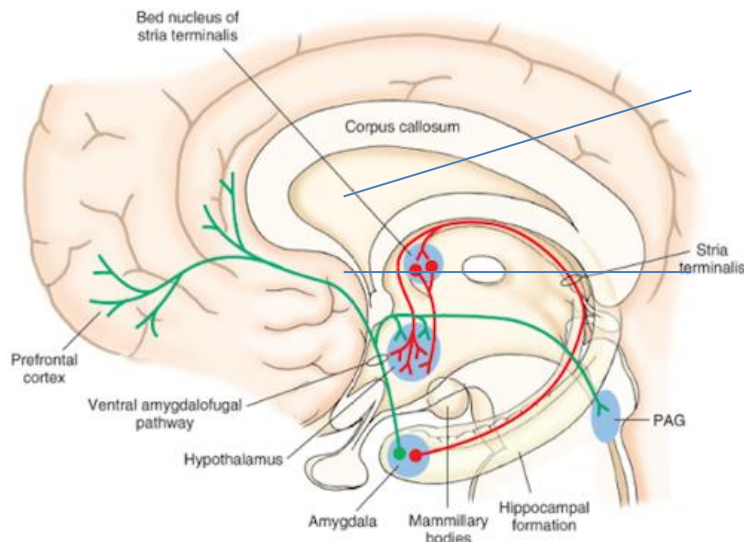
En trans H → M es morfológicamente femenino

- El núcleo intersticial del hipotálamo anterior (INAH3) es más grande y más poblado en varones que en mujeres.

- En trans H → M es morfológicamente femenino

- En trans M → H es masculino

Diferencias entre cerebro de personas trans y no trans (hombres y mujeres)



- El Cuerpo calloso es más grueso en mujeres que hombres y en las personas Trans el grosor corresponde con el del sexo con que se identifican

- La corteza es más gruesa en mujeres que en hombres, en regiones específicas del cerebro (gyrus frontal inferior y superior, parte del gyrus temporal superior y de lóbulo occipital)

- Personas Trans H → M tienen el grosor más parecido al sexo femenino que al sexo genital, no ocurre lo mismo en personas trans M → H

- La actividad del hipocampo en personas trans se manifiesta en que frente a estímulos eróticos, visuales o de olor de esteroides derivados de hormonas sexuales, responden más parecido al sexo psicológico que al sexo natal.

- En aspectos que exhiben dimorfismo sexual, las personas trans H → M tienen un cerebro más femenino, en cambio y las personas trans M → H tienen un patrón particular distinto al de mujeres y de hombres

Esto ocurriría por efecto de las hormonas sexuales o sus metabolitos en regiones específicas del SNC

- A los pocos meses de tratamiento hormonal, se demuestran cambios en el cerebro

Arch Sex Behav (2016) 45:1615–1648
DOI 10.1007/s10508-016-0768-5

ORIGINAL PAPER

A Review of the Status of Brain Structure Research in Transsexualism

Antonio Guillamon^{1,2} · Carme Junque^{3,4} · Esther Gómez-Gil^{4,5}

- El cerebro transexual no está feminizado o masculinizado en forma global, sino que hay una masculinización o feminización selectiva de regiones particulares del SNC que presentan dimorfismo sexual

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA TRANSEXUALIDAD

Table 1. Prenatal factors that influence gender identity (the feeling of being a man or a woman) and that may result in transsexuality.

Genetic factors	Rare chromosomal disorders ¹ Twin studies ³⁰ Polymorphisms in estrogen-receptor- β , androgen receptor and aromatase genes ³¹
Phenobarbital/diphantoin	taken by pregnant mother ³⁵
Hormones	Cloacal extrophy ^{27,28} 5 α -reductase-2 or 17 β -hydroxy-steroid-dehydrogenase-3 deficiency ^{23,25,26} CAH girls ^{33,34,42} Complete androgen insensitivity syndrome results in XY heterosexual females ²² DES sons: 25% gender problems ³⁶
Social factors?	Postnatally no evidence ^{1,11,16,29}

Table 1 Cytogenetic analysis of G-banding karyotype in the MtF and FtM population

Estudio cromosómico en personas Trans

MtF population			FtM population		
Karyotype	N	%	Karyotype	N	%
Karyotype available	444	100	Karyotype available	273	100
Unremarkable karyotype 46,XY	433	97.52	Unremarkable karyotype 46,XX	265	97.07
47,XXY	3	0.68			
46,XY/47,XXY (60%/ 40%)	1	0.23			
47,XYY/48,XXYY (90%/ 10%)	1	0.23			
46,XY,Yqh-	2	0.45			
46,XY, inv(12)(p11q21)	0	0	46,XX, inv(12)(p11q21)	2	0.73
46,XY, inv(9)(p11q12)	1	0.23	46,XX, inv(9)(p11q12)	4	1.47
46,XY, inv(2)(p11q13)	1	0.23	46,XX, inv(2)(p11q13)	2	0.73
45,XY, t(13;14)(q10;q10)	1	0.23			
46,XY/46,XY, t(9;22)(q34;q11) (60%/ 40%)	1	0.23			
Total in MtF population	11	2.48	Total in FtM population	8	2.93

Analyses of karyotype by G-banding and high-resolution microarrays in a gender dysphoria population **Fernández R. *et al.***

Estudios de transexuales de inicio precoz (549 Ho-Mu y 425 Mu-Ho) y 1327 controles en 4 genes (receptores de estrógenos, de andrógenos y aromatasa)

Demostraron diferencias en los alelos de ERα Y ERβ entre mujeres controles y trans Mu-Ho

ERβ

Allele/Genotype frequencies	All subjects	Control XX	FtM	χ2	P
A	0.633	0.584	0.675	4.049	0.044*
G	0.367	0.416	0.325		
A/A	0.404	0.299	0.496	11.237	0.004*
A/G	0.457	0.570	0.358		
G/G	0.139	0.131	0.146		

MtF: male-to-female transsexuals; FtM: female-to-male transsexuals.

Table 2
Logistic regression analysis results for possible cross interaction between ERβ and CYP19A1 by AR, and OR for MtF transsexualism.

ERβ and CYP19A1 by AR cross-classification interaction table (n = 855, crude analysis)					
Alleles			AR		
			L		S
ERβ	CYP19A1	Frequency	OR (95% CI)	P	OR (95% CI) P
S	S	0.2691	1.00 (reference)		0.33 (0.14 - 0.77) 0.0107*
L	L	0.2665	0.52 (0.35 - 0.79)	0.0016*†	0.47 (0.21 - 1.03) 0.0623
L	S	0.2244	0.65 (0.37 - 1.12)	0.1274	0.46 (0.22 - 0.96) 0.0384*
S	L	0.2400	0.77 (0.47 - 1.25)	0.2989	0.37 (0.18 - 0.77) 0.0073*

Interaction p-value: 0.0076*.
The risk for each genotype is compared with regard to the reference category 1.00 (reference): SSL: short allele for ERβ, short allele for aromatase, and long allele for AR. *Statistically significant (p ≤ 0.05). †Significant after the Bonferroni correction (p < 0.05/7 = 0.007).

Lo más llamativo fue la interacción entre 3 de estos genes que determina que determinadas asociaciones entre distintos alelos de ellos se asocien fuertemente con fenotipo Trans tanto Ho-Mu como Mu-Ho



Contents lists available at ScienceDirect

Psychoneuroendocrinology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen



Molecular basis of Gender Dysphoria: androgen and estrogen receptor interaction

Rosa Fernández^a, Antonio Guillamon^{b,*}, Joselyn Cortés-Cortés^a, Esther Gómez-Gil^c, Amalia Jácome^d, Isabel Esteva^e, MariCruz Almaraz^e, Mireia Mora^f, Gloria Aranda^f, Eduardo Páscar^{b,*}





The molecular mechanisms of sexual orientation and gender identity

Alessandra D. Fisher ^a, Jiska Ristori ^a, Girolamo Morelli ^b, Mario Maggi ^{a,*}

Genes	Bentz et al., 2008	Case-control	N = 1822	An increased prevalence of the A2 allele of the CYP17 MspA1 polymorphism (which encodes the 17 α -hydroxylase) has been reported in FtM subjects, but not in MtF ones
	Fernández et al., 2015	Case-control	N = 628	A2 allele of CYP17 MspA1 polymorphism frequency was higher in the FtM than the female control and male control groups, or the MtF group. This FtM > MtF pattern reached statistical significance
	Hare et al., 2009	Case-control	N = 370	A significant association was identified between MtF transsexualism and the androgen receptor (AR) allele, with transsexuals having longer AR repeat lengths than non-transsexual male control subjects
	Henningsson et al., 2005	Case-control	N = 258	MtF transsexuals differed from controls with respect to the ERbeta polymorphism but not. A significant partial effect for all three polymorphisms (aromatase gene, Erbeta gene and the androgen receptor gene), as well as for the interaction between them) was found on the risk of developing transsexualism was reported.

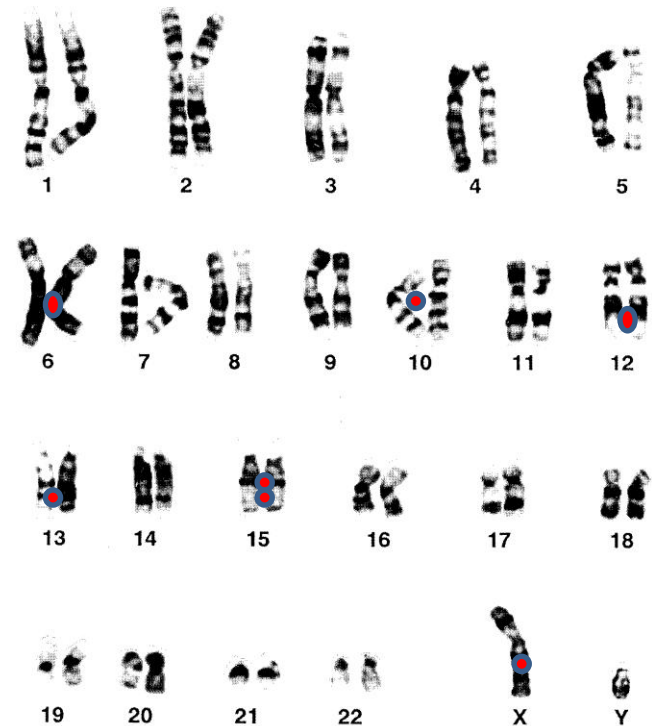
Table 1 (continued)

Author	Study design	Sample
Fernández et al., 2014b	Case-control	N = 915
Ujike et al., 2009	Case-control	N = 517

No significant difference in allelic or genotypic distribution of the genes examined between MtFs and controls were found. Moreover, molecular findings presented no evidence of an association between the sex hormone-related genes (ERb, AR, and CYP19A1) and MtF transsexualism.

Ubicación cromosómica de genes vinculados con la transexualidad

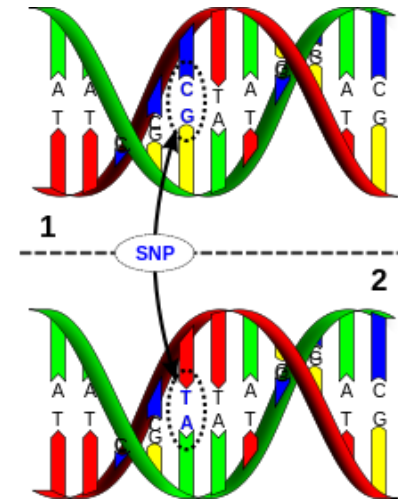
La predisposición genética se debe a desregulación de la actividad de las hormonas durante el desarrollo prenatal y neonatal del cerebro



Esta predisposición genética está determinada por la acción de muchos genes vinculados con la síntesis de hormonas, su metabolización, la síntesis de receptores celulares para la acción de las hormonas, etc.

La acción de los genes depende de:

- la estructura de éstos



Secuencia de
nucleótidos

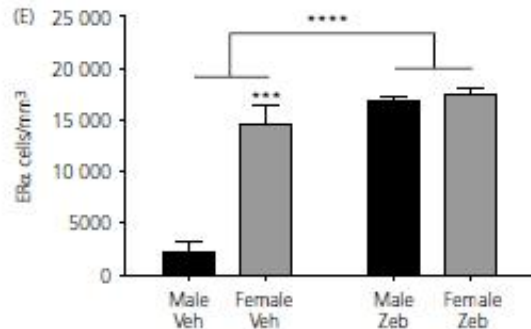
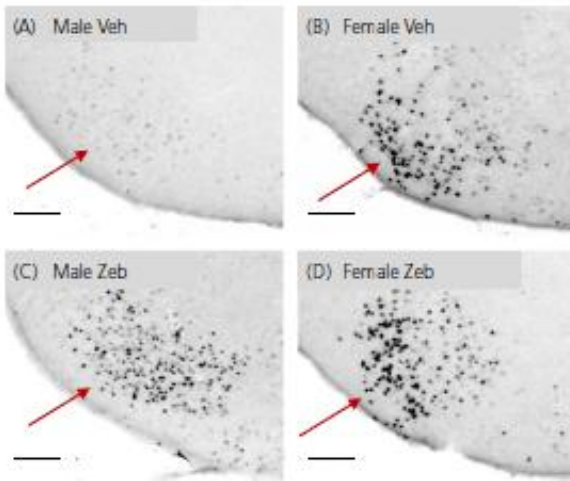
- de su capacidad de expresarse

Epigenética

Epigenética

- EL DNA puede expresarse o no, dependiendo de modificaciones químicas como la metilación

Un gen metilado NO se expresa



Past, present and future of epigenetics in brain sexual differentiation

Journal of Neuroendocrinology. 2018;30:e12492.

<https://doi.org/10.1111/jne.12492>

N. G. Forger

- Naturalmente ratas hembras tienen 7 veces receptores de estrógenos (ER) en el núcleo ventromedial del hipotálamo (A y B)
- Inhibieron la metilación del gen del receptor de estrógeno (ER) en ratas macho recién nacidas (administrándoles una droga) y el número de ER alcanzó en ellos, el mismo nivel que en las hembras (Fig C y D y gráfico E)

EN RESUMEN: La determinación genética del fenotipo *cis* o *transexual* es un continuo



Determinado por el genotipo y su interacción con el Medioambiente:

Celular, Hormonal, Intrauterino, etc.



**El sexo al que nos sentimos pertenecer
no es una opción, no podemos elegirlo,
ya está impreso en nuestro cerebro**

gracias