

Aspectos genéticos relacionados ao transexualismo

Giancarlo Spizzirri¹

Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

RESUMO

Transexual é quem não se identifica com o seu sexo de nascimento e que procura adequar ou passou por adequação para o gênero desejado, o que em vários, mas não em todos os casos, envolve transição somática por tratamento hormonal e cirurgia genital (cirurgia de redesignação sexual).

O envolvimento de fatores genéticos no transexualismo é oriundo, sobretudo, de estudos familiares, casos de gêmeos em concordância para a transexualidade e a partir de pesquisas da genética molecular de certos polimorfismos do sistema de genes androgênicos e estrogênicos. O receptor androgênico (RA) é responsável pela diferenciação no córtex cortical e está associado com sua masculinização na adolescência. Foram identificados dois subtipos de receptores estrogênicos: o ER α e o ER β . O subtipo beta é claramente mais expressivo em várias regiões cerebrais. O receptor ER α está primariamente envolvido na masculinização, enquanto o ER β tem papel predominante na “defeminização” dos comportamentos sexuais.

Uma pesquisa com 29 mulheres transexuais identificou associação significativa com polimorfismos dos nucleotídeos CA no ER β (P = 0,03). Em 112 mulheres transexuais foi encontrada uma relação entre polimorfismos do gene longo do AR e transexualismo (P = 0,04).

Duzentos e setenta e três homens transexuais, diferiam, significativamente, dos controles na repetição do tamanho médio do polimorfismo dos ER β (P = 0,002).

PALAVRAS-CHAVE: Transexualismo, genética, aromatase, receptores androgênicos, receptores estrogênicos

INTRODUÇÃO

O transexualismo, como categoria diagnóstica, está inserido na seção de Transtornos de Identidade Sexual (TIS) da Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS).¹ Os transexuais estão incluídos no capítulo

“Disforia de Gênero” do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5) da Associação Psiquiátrica Americana (APA), quando apresentarem incongruência marcante entre a própria experiência/expressão de gênero e o sexo que lhe foi atribuído e sofrimento clinicamente significativo, com duração de pelo menos seis meses. Transexual, para o DSM-5, é quem não se identifica

¹Doutorando pelo Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Médico do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do IPq-HC-FMUSP. Professor do curso de Especialização em Sexualidade Humana da USP.

Editor responsável por esta seção:

Carmita Helena Najjar Abdo. Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Fundadora e coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência:

Giancarlo Spizzirri

Rua Ovídio Pires de Campos, 785 — 4ª andar — São Paulo (SP) — CEP 01060-970

Tel. (11) 2661-6982 — E-mail: giancki@uol.com.br

Fonte de fomento: Esta revisão faz parte do “*Estudo por morfometria cerebral e imagens por tensores de difusão da microestrutura da substância branca em mulheres transexuais antes e durante o processo transexualizador*”, que recebe apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2012/19165-7 — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 20 de fevereiro de 2015 — Última modificação: 20 de fevereiro de 2015 — Aceite: 10 de março de 2015

com o seu sexo de nascimento e que procura adequar, ou passou por adequação para o gênero desejado, o que em vários, mas não em todos os casos, envolve transição somática por tratamento hormonal e cirurgia genital (cirurgia de redesignação sexual). A identidade de gênero é uma esfera da identidade social e refere-se à identificação do indivíduo como homem ou mulher, ou, eventualmente, com alguma categoria diferente de homem ou mulher, aspectos esses não contemplados pela CID-10.^{2,3}

A prevalência do transexualismo varia de 1: 2.900 a 1: 100.000; e pouco se sabe sobre sua etiologia.⁴ Cada vez mais, investigam-se os fatores biológicos associados a essa condição. Ocorrência concomitante entre pares de gêmeos, pares de pai e filho e pares de irmão-irmã^{5,6} levantam a suposição de a transexualidade apresentar aspectos hereditários. Tem-se sugerido que a diferenciação sexual do cérebro, durante as fases embrionárias do desenvolvimento, sofre desvio em relação ao resto do corpo.⁷ Essa teoria implica que a neuroanatomia desempenha papel fundamental no desenvolvimento da identidade de gênero. Para explorar essa hipótese, há trabalhos⁸⁻¹³ que examinam o cérebro de indivíduos do sexo masculino que se identificam com o gênero feminino, aqui denominados de **mulheres transexuais** (MT) e **homens transexuais** (HT), quando sucede o inverso, indivíduos do sexo feminino que se identificam com o gênero masculino.

Estudos anatômicos mostram que certas estruturas cerebrais em MT são mais femininas em volume e densidade neuronal.^{7,14} Por outro lado, determinadas estruturas cerebrais estão mais masculinizadas em HT.^{12,13}

O padrão de resposta ao cheiro de esteroides masculinos e femininos em MT é mais semelhante ao grupo controle composto por mulheres heterossexuais quando comparado com os de homens heterossexuais.¹⁵ Outros estudos sugerem que os esteroides sexuais podem influenciar na identidade de gênero.¹⁶

Há a associação entre HT e a síndrome dos ovários policísticos.¹⁶ Além disso, mulheres com hiperplasia adrenal congênita, que é um distúrbio do desenvolvimento sexual, estão expostas a elevados níveis de androgênios no período pré-natal e, por conseguinte, podem apresentar maiores chances de desenvolver disforia de gênero, quando confrontadas com a população em geral.¹⁷

Portanto, são diversas as suposições que procuram explicar a gênese da transexualidade, entre elas, destacamos: predisposição genética, influências psicossociais e ambientais, neuroanatomia, exposição a hormônios e mais provavelmente a interação entre eles, podem contribuir no desenvolvimento da identidade de gênero.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é apresentar dados da literatura científica sobre fatores genéticos relacionados ao transexualismo.

MÉTODO

A metodologia empregada constituiu na busca de publicações no PubMed (base de dados eletrônica). Para a realização da pesquisa, foram utilizados os descritores: transexualismo (transexualism) ou identidade de gênero (gender identity) e genética (genetics) [MeSH Terms]. Foram encontradas 470 referências, entretanto, apenas 21 artigos faziam alusão aos aspectos genéticos do transexualismo.

ASPECTOS GENÉTICOS DO TRANSEXUALISMO

Foi verificada uma associação significativa entre MT e o gene CYP17 (que codifica 17 α -hidroxilase, enzima deficiente em alguns pacientes com hiperplasia virilizante adrenal congênita).¹⁸ A aromatase (CYP19A1) é a enzima que converte a testosterona em estrogênio e também está envolvida no desenvolvimento da identidade de gênero feminina. Uma mulher 46 XX com hiperplasia adrenal congênita transportava uma mutação da aromatase, ela nasceu com o clitóris aumentado, útero, ovários, contudo seu comportamento estava identificado com o gênero masculino.¹⁹

O envolvimento de fatores genéticos no transexualismo são oriundos, sobretudo, de estudos familiares,^{20,21} nos casos de gêmeos em concordância para a transexualidade,²² e a partir de pesquisas da genética molecular de certos polimorfismos do sistema de genes androgênicos e estrogênicos.^{18,23}

O receptor androgênico (RA) é responsável na diferenciação do córtex cortical. A existência de um alelo com um pequeno número de repetições de CAG confere uma funcionalidade mais eficiente desse receptor e está associada com a masculinização do córtex na adolescência.²⁴

Foram identificados dois subtipos de receptores estrogênicos: o ER α e o ER β .²⁵ O subtipo beta é claramente mais expressivo em várias regiões cerebrais.²⁶ O receptor ER α está primariamente envolvido na masculinização, enquanto o ER β tem um papel predominante na “defeminização” dos comportamentos sexuais.²⁷

Além disso, estudos em animais têm, claramente, demonstrado que a exposição pré-natal à testosterona tem função elementar na diferenciação sexual neural e comportamental.²⁸ A testosterona se coliga e aciona os RAs, que são

convertidos em estrógenos pela aromatase (CYP19A1) no cérebro e, por consequência, irão ativar os ER α e o ER β . A masculinização está diretamente relacionada com a ativação do RA, ou, indiretamente, pela ativação dos ER.^{29,30} Tendo em vista o exposto, os genes codificados como ER β , AR e CYP19A1 são candidatos razoáveis na busca por genes que possam influenciar o desenvolvimento do transexualismo.³¹

Estudos que analisaram esses genes tiveram resultados discordantes. Um trabalho com 29 MT identificou associação significativa com polimorfismos dos nucleotídeos CA no ER β (P = 0,03), entretanto, não houve diferença em relação aos outros dois polimorfismos estudados.³² Em 112 MT, foi encontrada associação significativa entre polimorfismos do gene longo do RA e transexualismo (P = 0,04).³³ Em outro estudo realizado com 168 HT e 74 MT, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.³⁴

Recentemente, foi publicado um estudo cujo objetivo foi investigar a possibilidade de os genes ER β , RA e CYP19A1 estarem envolvidos na etiologia do transexualismo, 273 HT

e 371 mulheres (grupo controle) participaram do estudo. Constatou-se que os HT diferiam, significativamente, dos controles na repetição do tamanho médio do polimorfismo dos ER β (P = 0,002), o que não foi observado em relação aos outros dois polimorfismos. Os números repetidos dos ER β foram significativamente maiores em HT do que no grupo controle e a probabilidade de desenvolvimento do transexualismo é maior nos indivíduos com genótipo homozigoto para alelos longos.³¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação entre determinados genes e a transexualidade vem enriquecer o entendimento da complexidade que envolve o desenvolvimento da identidade de gênero. Mais pesquisas que estudem a influência dos hormônios antes, durante ou após a gestação; a variabilidade genética; os fatores ambientais; e as formas, possivelmente, mas não necessariamente, que afetariam determinadas estruturas cerebrais são imprescindíveis para comporem essa compreensão.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. CID-10. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 1ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
2. Abdo CHN. Transtornos da identidade sexual. In: Abdo CHN, editor. Sexualidade humana e seus transtornos. 3ª ed. São Paulo: Leitura Médica; 2010. p. 253-72.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition – DSM-5TH. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
4. De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry*. 2007;22(3):137-41.
5. Hyde C, Kenna JC. A male MZ twin pair, concordant for transsexualism, discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;56(4):265-75.
6. Green R. Family cooccurrence of "gender dysphoria": ten sibling or parent-child pairs. *Arch Sex Behav*. 2000;29(5):499-507.
7. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*. 1995;378(6552):68-70.
8. Luders E, Sánchez FJ, Gaser C, et al. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage*. 2009;46(4):904-7.
9. Garcia-Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain*. 2008;131(Pt 12):3132-46.
10. Savic I, Arver S. Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cereb Cortex*. 2011;21(11):2525-33.
11. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(7):949-54.
12. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(2):199-204.
13. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. Effects of androgenization on the white matter microstructure of female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(8):1261-9.
14. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, et al. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):2034-41.
15. Berglund H, Lindström P, Dhejne-Helmy C, Savic I. Male-to-female transsexual show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids. *Cereb Cortex*. 2008;18(8):1900-8.
16. Baba T, Endo T, Honnma H, et al. Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Reprod*. 2007;22(4):1011-6.
17. Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, et al. Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 1996;30(4):319-32.
18. Bentz EK, Hefler LA, Kaufmann U, et al. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertil Steril*. 2008;90(1):56-9.
19. Lin L, Ercan O, Raza J, et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):982-90.
20. Green R. Birth order and ratio of brothers to sisters in transsexuals. *Psychol Med*. 2000;30(4):789-95.
21. Green R, Keverne EB. The disparate maternal aunt-uncle ratio in male transsexuals: an explanation invoking genomic imprinting. *J Theor Biol*. 2000;202(1):55-63.

22. Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, et al. Familiarity of gender identity disorder in non-twin siblings. *Arch Sex Behav*. 2010;39(2):546-52.
23. Sosa M, Jódar E, Arbelo E, et al. Serum lipids and estrogen receptor gene polymorphisms in male-to-female transsexuals: effects of estrogen treatment. *Eur J Intern Med*. 2004;15(4):231-7.
24. Raznahan A, Lee Y, Stidd R, et al. Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(39):16988-93.
25. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern Med*. 1999;246(2):133-8.
26. Osterlund MK, Hurd YL. Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol*. 2001;64(3):251-67.
27. Kudwa AE, Bodo C, Gustafsson JA, Rissman EF. A previously uncharacterized role for estrogen receptor beta: defeminization of male brain and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(12):4608-12.
28. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur J Endocrinol*. 2006;155 Suppl 1:S115-21.
29. Kudwa AE, Michopoulos V, Gatewood JD, Rissman EF. Roles of estrogen receptors alpha and beta in differentiation of mouse sexual behavior. *Neuroscience*. 2006;138(3):921-8.
30. Sato T, Matsumoto T, Kawano H, et al. Brain masculinization requires androgen receptor function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(6):1673-8.
31. FernándezR, EstevaI, Gómez-GilE, et al. The (CA)_n polymorphism of ER β gene is associated with FtM transsexualism. *J Sex Med*. 2014;11(3):720-8.
32. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(7):657-64.
33. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):93-6.
34. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(7):1241-4.