



¿LA IDENTIDAD SEXUAL ES UNA OPCIÓN? UN ESTUDIO SOBRE LA BASE GENÉTICA DE LA TRANSEXUALIDAD

IS SEXUAL IDENTITY OPTIONAL? A STUDY OF THE GENETICS OF TRANSSEXUALITY

ROSA M^a FERNÁNDEZ GARCÍA Y EDUARDO PÁSARO MÉNDEZ
Departamento de Psicología. Área Psicobiología. Universidade da Coruña
Departamento de Psicología, Facultad Ciencias de la Educación, Campus Elviña s/n. 15181 A Coruña
rosa.fernandez@udc.es; eduardo.pasaro@udc.es

RESUMEN:

Palabras clave:

andrógenos,
dimorfismo cerebral,
Disforia de Género,
estrógenos, Género,
Transsexualidad

Recibido: 10/04/2017

Aceptado: 24/06/2017

La Transsexualidad según el ICD-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición), o Disforia de Género en adolescentes y adultos en el DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de Desórdenes Mentales, quinta edición), se caracteriza por una marcada incongruencia entre género y sexo biológico. La etiología de la Disforia de Género (DG) o Transsexualidad es compleja. Algunas hipótesis señalan una discrepancia entre sexo cerebral y sexo biológico. Otras evidencias sugieren una vulnerabilidad genética. Henningsson y *col*, (2004) encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando examinaron el receptor de estrógenos β (ER β) y el receptor de andrógenos (AR) en una población MtF (del inglés *male-to-female*). Los autores sugieren que en la población MtF son más frecuentes las formas largas de los genes ER β y AR. Hare y *col*, (2009) también encontraron una asociación significativa entre el tamaño del gen AR y la DG. Nuestro grupo replicó los trabajos de Henningsson y *col*, (2004) y Hare y *col*, (2009) en una de las poblaciones con DG más grande analizada hasta el momento, confirmando la implicación de los receptores de estrógenos (formas α y β) y el receptor de andrógenos, en la base genética de la DG. Nuestros datos apoyan la existencia de una vulnerabilidad genética de la DG tanto en la población MtF como en la FtM. Corroboran la implicación de los receptores de estrógenos α y β y el receptor de andrógenos en la masculinización del cerebro en humanos. Confirman así mismo que la *identidad sexual* no es una opción, sino que viene determinada genéticamente, aunque posee un componente hormonal muy importante. Su substrato por tanto, no es ideológico, sino cerebral.

ABSTRACT:

Keywords:

Androgens, Estrogens,
Cerebraldimorphism,
Gender, Gender
Dysphoria,
Transsexuality

Transsexualism in the ICD-10 (International Classification of Diseases, Tenth Revision), Gender Dysphoria in adolescents and adults in the DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition), is characterized by a marked incongruence between one's experienced gender and biological sex. The etiology is complex, but some hypotheses suggest that Gender Dysphoria (GD) arises from discrepant cerebral and biological sexual differentiation. Increasing evidence supports the idea of genetic vulnerability. Henningsson *et al*, (2004) found significant differences when they examined estrogen receptor β (ER β) in a male-to- female (MtF) population. They suggested that a long ER β polymorphism

is more common in MtFs. Hare *et al*, (2009) also examined an MtF population and found a significant association between the androgen receptor (AR) and GD. Our group analyzed the same polymorphisms and found an association between ER α , ER β and AR in GD. Our results suggest a genetic basis of GD in MtF and FtM populations. Our data corroborate the implication of the two estrogen receptors, ER α and β , and the androgen receptor in the genetic basis of GD, and advise the importance of estrogens and androgens in cerebral masculinization. Our data also confirm that *sexual identity* is not optional, but is determined prenatally by the genes, although it has a very important hormonal component. Therefore, its substrate is cerebral, not ideological.

1. El cerebro tiene sexo

En los mamíferos tanto el cerebro como las gónadas se desarrollan a partir de órganos bipotenciales que se diferenciarán en masculinos o femeninos durante un periodo concreto del desarrollo embrionario [1]. El dimorfismo sexual de las gónadas es el resultado del complemento genético, de tal forma que en los varones (con cariotipo 46,XY) la presencia del gen *SRY* en el cromosoma Y, induce la formación de los testículos a partir de las gónadas indiferenciadas [2] (Figura 1). Por el contrario en las mujeres (con cariotipo 46,XX), la ausencia del gen *SRY* provoca que la gónada indiferenciada se convierta en ovario [3].

Durante los últimos días de gestación en los roedores, y en el segundo trimestre del embarazo en los primates, incluido el ser humano, los testículos comienzan a sintetizar testosterona [4,5] mientras que el ovario

permanece *quiescente* hasta el periodo perinatal. La exposición de los varones a la testosterona induce la formación de los caracteres sexuales masculinos [6] y también es un requerimiento esencial para la masculinización cerebral, vía aromatización [7]. Durante la embriogénesis la testosterona secretada por los testículos entra en el cerebro durante las etapas críticas del desarrollo, donde se convierte en estradiol por la enzima aromatasa (*CYP19A1*) [8]. El estradiol actúa entonces sobre el receptor de estrógenos, ER, que masculiniza y desfeminiza regiones cerebrales específicas (por ejemplo, el hipotálamo). El estradiol promoverá activamente el desarrollo de neurocircuitos masculinos y suprimirá el desarrollo de neurocircuitos femeninos [9] (Figura 1). Aunque parezca contradictorio, son los elevados niveles de estrógenos en los fetos masculinos, por aromatización de la testosterona, lo que provocará

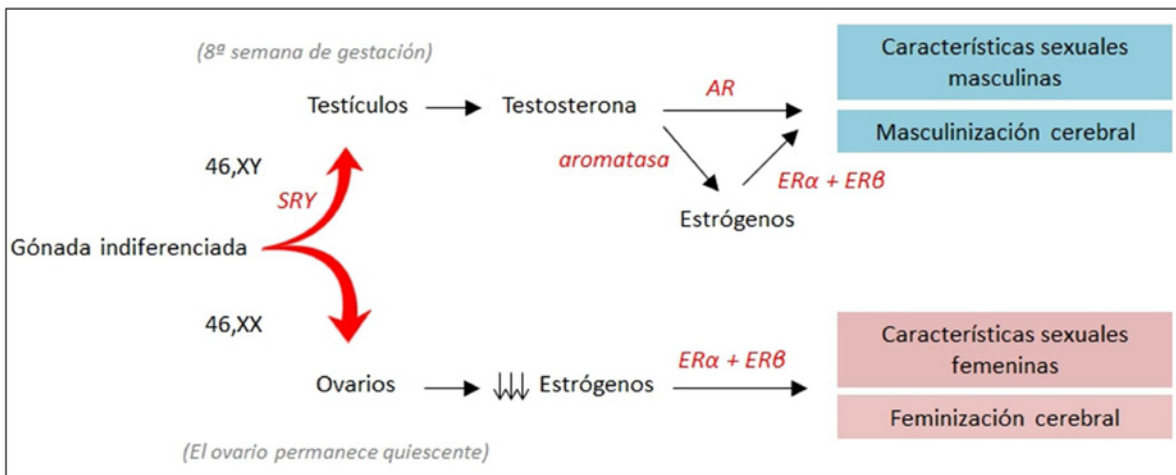


Figura 1: Esquema del desarrollo sexualmente dimórfico de las gónadas, los caracteres sexuales y del cerebro en mamíferos. Los genes implicados en ambas vías (masculinización o feminización) se muestran en rojo.

la masculinización cerebral en el varón, junto con la aparición de los caracteres sexuales masculinos. El complemento genético y las condiciones ambientales del embrión podrán magnificar o disminuir el dimorfismo sexual del cerebro, pero se ha demostrado que la acción de la testosterona y el estradiol son los mediadores más robustos en la diferenciación sexual del cerebro, tanto en roedores como en primates [10–12].

Lo opuesto a la masculinización es la feminización, un proceso que ocurre durante un periodo crítico del desarrollo embrionario como consecuencia de un nivel de hormonas esteroideas insuficiente para llevar a cabo la masculinización [13]. Ello ocurre porque durante el desarrollo intrauterino los ovarios permanecen *quiescentes* y no sintetizan estrógenos. Además un compuesto conocido como alfa-fetoproteína protege el cerebro femenino de la masculinización cerebral, impidiendo la entrada de estrógenos en el cerebro [14].

Pero el fenotipo femenino no es el simple resultado neutral por ausencia del gen *SRY*, sino que se desarrollará bajo la influencia de unos niveles necesariamente muy bajos de estrógenos en un periodo perinatal crítico [15–17]. Así, si un embrión femenino se expone a altos niveles de testosterona o de estradiol durante un periodo prenatal crítico, tanto sus genitales como su cerebro se masculinizarán, independientemente de su complemento genético [18] desarrollándose individuos con genitales y conducta masculina, pero cariotipo femenino.

2. Sexo genético, sexo gonadal, sexo cerebral

Nacemos por tanto con un cerebro sexuado, pudiendo diferenciar en cada individuo: un sexo cromosómico (46,XY o 46,XX) fruto de la fecundación de un óvulo por un espermatozoide; un sexo gonadal (testículos u ovarios) resultado del complemento genético, y un sexo cerebral, resultado directo de los niveles de testosterona y estrógenos en un momento crítico del desarrollo embrionario, y resultado indirecto del complemento genético del feto. Ahora bien, el hecho de que la diferenciación de los órganos sexuales se lleve a cabo durante el primer trimestre de gestación, mientras que la

diferenciación sexual del cerebro ocurra en la segunda mitad del embarazo hace que los órganos sexuales y el cerebro expresen los genes correspondientes en diferentes momentos del desarrollo intrauterino y puedan seguir rutas diferentes [19]. Esto es, una persona puede tener estructuras gonadales femeninas y estructuras cerebrales masculinas, y viceversa (Figura 2).

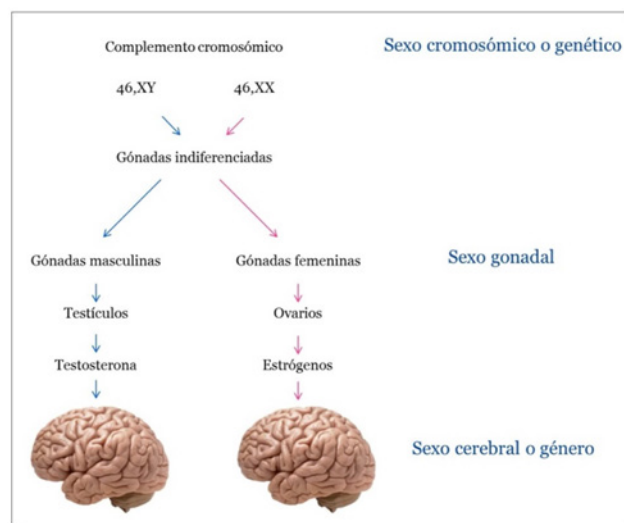


Figura 2: Esquema de los tres sexos que podemos encontrar en una persona. El sexo cromosómico o genético, el sexo gonadal y el sexo cerebral o género. Los dos primeros dependen directamente del complemento genético del embrión, sin embargo el sexo cerebral es fruto de la impregnación del cerebro en las hormonas sexuales (testosterona y estrógenos) en un momento concreto durante el desarrollo intrauterino.

3. Cuando sexo genético y sexo cerebral no concuerdan

Salvo raras excepciones el sexo cerebral, el sexo genético y el sexo gonadal son concordantes, pero no siempre ocurre así. Podemos encontrar discordancias por alteraciones cromosómicas, genéticas (ausencia o inactivación del gen *SRY*, mutaciones puntuales, etc.), alteración de los niveles hormonales, entre otras causas. La discordancia entre el sexo cerebral y el sexo genético se diagnostica en la quinta edición del DSM-

5 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) como Disforia de Género en adultos [20] o Transexualidad de acuerdo con el ICD-10 [21] (décima versión del Sistema Internacional de Clasificación de Enfermedades).

La Disforia de Género (DG) o Transexualidad es un trastorno psiquiátrico que se manifiesta por un profundo malestar con el sexo biológico, por un fuerte deseo de ser tratado como miembro del otro sexo y querer deshacerse de sus propias características sexuales para adaptarlas a su identidad sexual [20]. Las personas con DG tienen, con frecuencia desde su infancia, la sensación de haber nacido en un cuerpo equivocado. Para la mayoría, el inicio de los síntomas aparece alrededor de los tres años y con frecuencia en este periodo suelen presentar preferencia por vestirse con ropas del otro sexo.

En general, desean ser aceptados de acuerdo a su *identidad sexual* concordante con su sexo cerebral, pero no con su sexo biológico. La mayoría solicita tratamiento hormonal para eliminar la disarmonía existente entre el sexo genético y el sexo cerebral, y en menor proporción solicitan cirugía de reasignación de sexo. A todos ellos esta disarmonía entre sexo genético y sexo cerebral les produce un gran sufrimiento, tanto por el profundo malestar con el propio cuerpo como por el frecuente rechazo familiar y social [27].

4. Base genética de la disforia de género

La etiología de la DG es compleja, no es posible identificar una única causa. Algunas hipótesis sugieren que surge de la discrepancia entre la diferenciación sexual cerebral y gonadal [22]. Así se ha podido demostrar que las mujeres y los hombres transexuales muestran una morfología cerebral característica [22–26] reflejo de un fenotipo cerebral discordante con su sexo genético [27]. El origen de estos fenotipos podría ser el resultado de un efecto atípico de las hormonas sexuales, testosterona y estrógenos, en regiones corticales específicas [22]. Otros factores podrían también contribuir a la DG [28–30], pero las evidencias actuales señalan la importancia de una vulnerabilidad genética.

Es un hecho conocido que en los mamíferos el receptor de andrógenos (AR) y los receptores de estrógenos (ER) α y β están implicados en la diferenciación sexual del cerebro [31–35]. El ER α está involucrado principalmente en la masculinización del SNC, mientras que la forma ER β juega un papel fundamental en la desfeminización del comportamiento sexual [36].

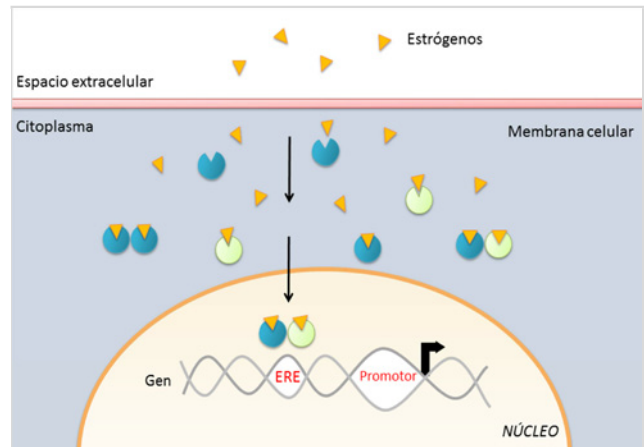


Figura 3: Esquema de la acción biológica de los estrógenos a través de su unión específica a los receptores de estrógenos (ER) α y β , miembros de una extensa familia de factores de transcripción. Tras la unión específica ligando–receptor, se formará un dímero (α - α , α - β o β - β) pudiendo entrar éste en el núcleo celular, unirse a genes específicos y activar en cascada la expresión de múltiples genes relacionados con el desarrollo sexual [37]. Esquema modificado a partir de Yang y Shah (2014) [38].

Los estrógenos y los andrógenos entran en las neuronas, se unen específicamente a su receptor (Figura 3) formando un complejo hormona-receptor que sufrirá un cambio conformacional (dimerización) (Figura 4). Una vez producida la dimerización, el complejo hormona-receptor entrará en el núcleo celular, y se unirá con gran afinidad a secuencias específicas de ADN situadas en las proximidades de las regiones promotoras

de numerosos genes diana [39,40], modulando en cascada el proceso de transcripción de otros genes relacionados con el desarrollo sexual [41–43].

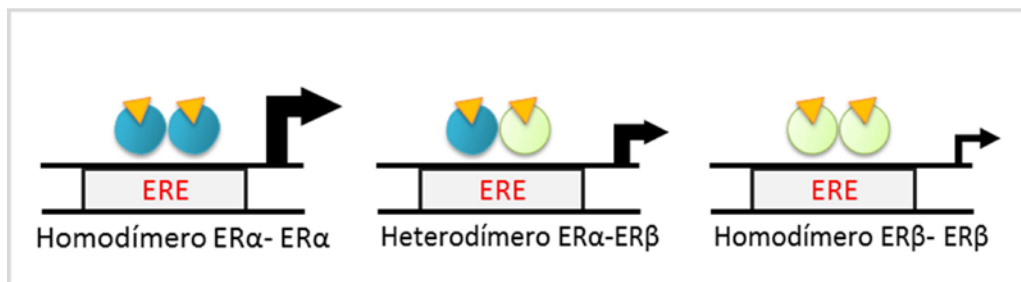


Figura 4: Dimerización. Modo de actuación del receptor de estrógenos (ER) en homodímeros o heterodímeros. La interacción entre ambas formas del ER (α - α , β - β o α - β) modifica la expresión de otros genes en diferentes intensidades. Esquema modificado a partir de Matthews y Gustafsson (2003) [37].

Todo lo anteriormente dicho nos conduce a la posible implicación de los receptores hormonales AR y ER (α y β) y la aromatasa, en el dimorfismo cerebral en humanos e indirectamente en la base genética de la DG. El primer estudio sobre la base genética de la DG fue llevado a cabo por Henningson y *col.*, [44] quienes analizaron tres polimorfismos genéticos en los genes AR, ER β y la aromatasa en una población con DG *male-to-female* MtF, es decir en individuos con sexo masculino y género femenino. Henningson y *col.*, encontraron que un gen ER β con un mayor número de repeticiones es más frecuente entre la población MtF que en la población general masculina. También encontraron una relación entre el tamaño del gen AR y la DG, siendo más frecuentes los polimorfismos con mayor número de repeticiones entre la población MtF.

Hare y *col.*, [45] replicaron el estudio de Henningson y *col.*, [44] encontrando nuevamente una asociación entre el tamaño del polimorfismo del AR y la DG, siendo los polimorfismos más largos los más frecuentes entre la población MtF.

Estos dos grupos de investigadores también examinaron el posible efecto combinatorio de los polimorfismos entre sí, encontrando que el riesgo de desarrollo de la DG está influido por la acción combinatoria del gen de la aromatasa (CYP19A1), el gen ER β y el gen AR. Los autores apuntan, apoyados en las investigaciones previas *in vitro*, a un efecto profundo de estos polimorfismos presumiblemente debido a una *modificación de la afinidad de los receptores por sus ligandos*. Es decir, deter-

minadas secuencias del gen provocarían unas proteínas receptoras más o menos sensibles a las hormonas, y por lo tanto, más o menos efectivas. No podemos olvidar que estos receptores son factores de transcripción que activarán, o no, numerosos genes en cascada, relacionados con el dimorfismo sexual. Por tanto, una pequeña variación en la secuencia de ADN podrá tener una gran repercusión en la expresión genética.

El mismo estudio fue replicado en la población transexual japonesa por el grupo de Ujike y *col.*, [46], pero usando otro tipo de análisis estadísticos, no encontrado datos estadísticamente significativos en su población.

Hace unos años nuestro grupo comenzó el análisis sistemático de los mismos polimorfismos genéticos, además de otros, descritos por Henningson y *col.*, [44], en la población con DG de mayor tamaño analizada hasta el momento, relacionándolos con el desarrollo sexual del cerebro [47–51]. Nuestros datos señalan la asociación entre los polimorfismos ER (α y β) y la DG. La población FtM (*female-to-male*, individuos con sexo femenino, pero género masculino) muestra un mayor número de repeticiones en el gen ER β respecto a la población general femenina, asociando un alelo más largo de este polimorfismo a una mayor susceptibilidad de DG en la población con cariotipo XX [49]. Respecto al ER α , el polimorfismo XbaI está también implicado en la base genética de la DG [50]. Otros polimorfismos analizados como el MspA1-CYP17, el (TA) n -ER α , el PuvII-ER α y el de la aromatasa (TTA) n -CYP19A1 no están relacionados con la DG [47–51]. Tras el estudio molecular de nuestra po-

blación con DG y la realización de un meta análisis que incluía un total de 1.444 estudios, nuestros datos indicaron un error en el estudio previo realizado por Bentz y *col.*, [52] pudiendo concluir que este polimorfismo (el MspA1-CYP17) no se encuentra implicado en la base genética de la DG [51], ni en hombres ni en mujeres.

En el curso de nuestra investigación la muestra fue creciendo, lo que nos condujo a una preocupación creciente por la homogeneidad de la misma. Decidimos pues analizar una población de individuos con DG que hubiesen experimentado los primeros síntomas a una edad temprana, lo que comúnmente se conoce como *early onset* o debut temprano, y que se sintiesen atraídos por personas del mismo sexo biológico (andrófilos o ginéfilos). Aplicando estos criterios, actualmente nuestra muestra consta de 549 MtF, 425 FtM, 599 controles femeninos y 728 control masculinos. El tamaño de la muestra analizada y el incremento del número de polimorfismos analizados hasta el momento nos permiten el empleo de una herramienta específica para el análisis estadístico de polimorfismos genéticos llamada SNPStats, que analiza la relación de cada polimorfismo *per se* en la base genética de la DG, y además analiza todos los posibles efectos combinatorios entre los polimorfismos [53].

5. Principales resultados moleculares obtenidos en la muestra española

Al igual que los grupos de Henningsson y *col.*, [44] y Hare y *col.*, [45] nuestros datos señalan la implicación conjunta de ambos receptores de estrógenos, ER α y β en la DG, así como la del receptor de andrógenos AR. En el grupo FtM confirmamos la implicación de los receptores ER α y ER β en la base genética del DG. En concreto encontramos una relación directa entre el número de repeticiones y la DG de tal forma que a mayor número de repeticiones en ER β , mayor es la susceptibilidad de desarrollo de DG. Además pudimos demostrar que en este grupo, los receptores ER α y ER β están asociados a la DG de una manera independiente entre sí. En contra de lo que pensábamos, estos dos polimorfismos no parecen correlacionar entre sí.

Por el contrario el principal resultado en la población MtF fue que el AR está implicado en la expresión de la DG de una manera “necesaria” pero “no suficiente” por sí misma. Es la combinación de formas concretas de los receptores AR y ER β , o una combinación del receptor ER α y la enzima aromatasa, lo que eleva notoriamente el riesgo de DG.

Henningsson y *col.*, [44] analizaron también la interacción entre polimorfismos, concluyendo que los sujetos con menos repeticiones para el AR (formas más cortas) junto con ciertas variantes de la aromatasa y/o del ER β , presentaban más riesgo de DG. Nosotros confirmamos este hecho. El análisis de asociación entre estos polimorfismos en una muestra más larga y homogénea que la de Henningsson y *col.*, [44] indica que un menor número de repeticiones (forma corta) del polimorfismo AR incrementa el riesgo de transexualidad respecto a ser portador de un mayor número de repeticiones, pero solo en interacción con el genotipo L/L (forma larga) para el polimorfismo ER β . Además encontramos que un mayor número de repeticiones del polimorfismo AR incrementa el riesgo de transexualidad respecto a ser portador de un menor número de repeticiones solo en interacción con el genotipo S/S del polimorfismo ER β . Por tanto podemos decir que confirmamos los datos aportados por Henningsson y *col.*, [44] pero además especificamos los genotipos concretos implicados gracias a la aplicación del programa SNPStats.

Un dato importante que se deriva de nuestros análisis es que las personas MtF y FtM comparten una característica común; nuestros datos señalan la implicación del receptor de estrógenos ER como un *elemento clave* en el desarrollo sexual del cerebro en las poblaciones XX y XY. Sin embargo, para la población XY es necesario la relación inversa entre los polimorfismos ER β y AR, aunque ninguno de estos dos polimorfismos por sí solo presenta una asociación directa con la DG en el grupo MtF.

En la población XX el receptor de estrógenos también juega un papel clave, pero curiosamente ambas formas (α y β) no interaccionan entre ellas. Al igual que en la población XY nuestros datos señalan la implicación del receptor de estrógenos como un elemento clave en la diferenciación sexual del cerebro.

Existen diferencias obvias en el comportamiento entre la población con DG y la población control. En este sentido nuestros datos centran nuestra atención en el papel del receptor de estrógenos en la diferenciación sexual del comportamiento. En los mamíferos el receptor de estrógenos tiene una función clave en la masculinización del cerebro y del comportamiento [54]. Esto ha sido ampliamente demostrado en roedores [33–36,55] y en otras especies [31,32]. Existen diferentes estudios en la literatura que sugieren el efecto masculinizante de los estrógenos en la conducta de monos Rhesus hembras cuando éstas son tratadas con estrógenos durante la gestación [56,57]. Los estudios de neuroimagen del cerebro de individuos MtF y de FtM antes del tratamiento cruzado con hormonas sexuales muestra que el cerebro MtF presenta patrones femeninos, así como patrones masculinos y otros patrones desmasculinizados en relación al espesor cortical de la microestructura de la sustancia blanca, mientras que en la población FtM se encuentran patrones femeninos, masculinos y desfeminizados [22]. Esto indica que en las poblaciones MtF y FtM se dan modificaciones en el proceso de diferenciación cerebral en forma de **mosaicos cerebrales**. Los hallazgos anatómicos cuestionan por tanto el “dogma” de que las personas transexuales simplemente tienen un dimorfismo cerebral invertido respecto al sexo biológico. En efecto, el fenotipo cerebral en la DG parece un proceso mucho más complejo que la presencia de un sexo cerebral femenino en un cuerpo masculino y viceversa. Los fenotipos cerebrales en las personas transexuales parecen estar a mitad de camino entre los valores masculinos y femeninos [22].

6. Resumiendo

A lo largo de nuestra investigación hemos encontrado que hay receptores hormonales clave y enzimas que están implicados en la diferenciación sexual del cerebro, y que existen combinaciones concretas (o haplotipos) de variantes polimórficas de los genes ER β , ER α , AR y la aromatasa, que están implicados en la DG. Nosotros hipotetizamos que estas variantes polimórficas podrían estar relacionadas con el fenotipo cerebral en la DG y creemos que podría ser el resultado de la diferente

afinidad de los receptores hormonales por sus ligandos (estrógenos y andrógenos) fruto de la variabilidad en la secuencia de ADN. Esta graduación en la sensibilidad de los receptores hormonales (factores de transcripción más o menos efectivos) podría producir un fenotipo mosaico (femenino/masculino) en diferentes regiones corticales cerebrales que podría ser una fuente inestimable de variabilidad entre individuos. Si además se tienen en cuenta otros factores que podrían también estar jugando un papel en la etiología de la DG como la epigenética, o los efectos ambientales referidos al ambiente intrauterino, esta fuente de variabilidad entre individuos sería todavía mucho mayor.

7. El respeto viene desde la ciencia

Vivimos una época de cambios en torno a la Disforia de Género, en la que se pretende extender la idea de que el género es opcional y un derecho de elección de la persona. Creemos que hay una gran falta de información, tanto por los familiares y los mismos afectados, como por la sociedad en general, y los políticos en particular. Creemos que es urgente tratar este tema, pero siempre desde el respeto. Y el respeto viene siempre del conocimiento. El respeto viene desde la ciencia.

7.1. ¿Qué datos aporta la ciencia?

Basándonos en los datos científicos se puede concluir que la *identidad sexual* no es una opción, sino que se configura prenatalmente. Es parte integrante de nuestro YO más íntimo. Y aunque no se pueden excluir totalmente las influencias sociales, educacionales y psicológicas, la identidad sexual viene determinada genéticamente y tiene un componente hormonal muy importante. Su substrato no es ideológico, sino cerebral.

La ciencia avala la existencia de un dimorfismo cerebral. Nacemos con un cerebro masculino o femenino, que se ha originado prenatalmente y que generalmente está en concordancia con el sexo genético y el sexo gonadal. El sexo cerebral en armonía con el sexo genético, gonadal y genital permite la *identidad sexual*, es decir la convicción íntima de ser hombre o mujer, y que aparece a la temprana edad de los dos años y medio.

Pero el dimorfismo gonadal y el dimorfismo cerebral son dos procesos que tienen lugar en momentos distintos del desarrollo intrauterino, por lo que diversas alteraciones pueden ocasionar la falta de concordancia entre ellos. Cuando sexo genético y sexo cerebral no armonizan, se produce lo que se denomina Disforia de Género (DG) o Transexualidad. La DG se define como un *profundo malestar con el sexo biológico*, y un fuerte deseo de ser tratado como miembro del otro sexo. Las personas con DG tienen, con frecuencia desde su infancia, la sensación de haber nacido en un cuerpo equivocado. En general, desean ser aceptados según su sexo cerebral, y se someterán a tratamiento hormonal y en ocasiones a cirugía de reasignación de sexo para “armonizar” su sexo biológico y cerebral. En general la DG produce un gran sufrimiento, tanto por el profundo malestar con el propio cuerpo, como por el frecuente rechazo familiar y social. La DG no es por tanto un capricho, sino el reflejo de una falta de armonización entre el sexo biológico y el sexo cerebral. El individuo hará todo lo que esté en sus manos para conseguirla.

Hoy en día, los datos señalan la existencia de una base genética de la DG; se han podido identificar determinadas variantes polimórficas relacionadas con los receptores de estrógenos y los receptores de andrógenos, que nos inclinan, pero no nos predisponen, a la DG. Estas variantes polimórficas están relacionadas “in vitro” con una modificación de la sensibilidad de los receptores hormonales, variando así su función y modificando su capacidad de activación de otros genes en cascada. Los genes implicados en la base genética de la DG son los receptores de estrógenos alfa y beta, el receptor de andrógenos y la aromatasa.

Pero si bien los primeros síntomas de DG suelen aparecer en la primera infancia, esta sintomatología puede ser reversible en la pubertad. En esta etapa tienen lugar una serie de cambios profundos, inducidos por las hormonas sexuales, que se liberan al torrente circulatorio desde las gónadas femeninas o masculinas con el inicio de la pubertad. Es por ello que los profesionales de la salud recomiendan ser cautos, y no “correr” sino más bien realizar un examen cuidadoso de

los primeros síntomas de DG. Son numerosos los casos en los que los síntomas revierten cuando se alcanza la maduración sexual. Y por tanto, la discreción puede ser la mejor herramienta hasta la confirmación de la DG después de la pubertad.

Los datos aportados por la ciencia deberían ser considerados por todos, familiares, educadores y sanitarios, pero sobre todo deberían tenerse en cuenta en la educación de las nuevas generaciones. La ciencia pone de manifiesto que la naturaleza humana exige armonía entre los diferentes sexos: genético, gonadal, hormonal y cerebral, de la que surge la *identidad sexual* formando parte de nuestro Yo más íntimo. Y que dicha identidad sexual no es opcional, sino que viene determinada genética y hormonalmente.

Referencias

- [1] Schwarz JM, McCarthy MM. Steroid-induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal. *J Neurochem* 2008;105:1561–72. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05384.x.
- [2] Koopman P, Münsterberg A, Capel B, Vivian N, Lovell-Badge R. Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. *Nature* 1990;348:450–2. doi:10.1038/348450a0.
- [3] Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990;346:240–4. doi:10.1038/346240a0.
- [4] Rhoda J, Corbier P, Roffi J. Gonadal steroid concentrations in serum and hypothalamus of the rat at birth: aromatization of testosterone to 17 beta-estradiol. *Endocrinology* 1984;114:1754–60. doi:10.1210/endo-114-5-1754.
- [5] Weisz J, Ward IL. Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses, and neonatal offspring. *Endocrinology* 1980;106:306–16. doi:10.1210/endo-106-1-306.
- [6] Jost A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l’embryon de lapin. *Arch Microsc Morph Exp* 1947;36:271–315.

- [7] McCarthy MM, Schlenker EH, Pfaff DW. Enduring consequences of neonatal treatment with anti-sense oligodeoxynucleotides to estrogen receptor messenger ribonucleic acid on sexual differentiation of rat brain. *Endocrinology* 1993;133:433–9. doi:10.1210/endo.133.2.8344188.
- [8] Balthazart J, Ball GF. New insights into the regulation and function of brain estrogen synthase (aromatase). *Trends Neurosci* 1998;21:243–9.
- [9] Sánchez, FJ and Vilain E. Genes and brain sex differences. In: Ivanka S editor, editor. *Sex Differ. Hum. Brain. Their Underpinnings Implic.*, Academic Press 2010; 2010, p. 63–76. doi:10.1016/B978-0-444-53630-3.00005-1.
- [10] McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci* 2011;14:677–83. doi:10.1038/nn.2834.
- [11] Forger NG, Strahan JA, Castillo-Ruiz A. Cellular and molecular mechanisms of sexual differentiation in the mammalian nervous system. *Front Neuroendocrinol* 2016;40:67–86. doi:10.1016/j.yfrne.2016.01.001.
- [12] de Vries GJ, Forger NG. Sex differences in the brain: a whole body perspective. *Biol Sex Differ* 2015;6:15. doi:10.1186/s13293-015-0032-z.
- [13] Wright CL, Schwarz JS, Dean SL, McCarthy MM. Cellular mechanisms of estradiol-mediated sexual differentiation of the brain. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:553–61. doi:10.1016/j.tem.2010.05.004.
- [14] Bakker J, De Mees C, Douhard Q, Balthazart J, Gabant P, Szpirer J, et al. Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nat Neurosci* 2006;9. doi:10.1038/nn1624.
- [15] Ball GF, Balthazart J, McCarthy MM. Is it useful to view the brain as a secondary sexual characteristic? *Neurosci Biobehav Rev* 2014;46:628–38. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.009.
- [16] Döhler KD. More evidence for the role of estrogens in female differentiation of the brain. *Behav Brain Sci* 1998;21:S0140525X98251211. doi:10.1017/S0140525X98251211.
- [17] Döhler KD, Hancke JL, Srivastava SS, Hofmann C, Shryne JE, Gorski RA. Participation of Estrogens in Female Sexual Differentiation of the Brain; Neuroanatomical, Neuroendocrine and Behavioral Evidence. *Prog Brain Res* 1984;61:99–117. doi:10.1016/S0079-6123(08)64430-1.
- [18] Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 1959;65:369–82. doi:10.1210/endo-65-3-369.
- [19] Lopez Moratalla N. La identidad sexual: personas transexuales y con trastornos del desarrollo gonadal «no existen sexos, sólo roles»: un experimento antropológico necesitado de la Biotecnología. *Cuad Bioét.* 2012, 23:341-371.
- [20] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed. DSM-V. *American Psychiatric Publishing, Inc*; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.893619.
- [21] World Health Organization. The ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. Geneva: 1993.
- [22] Guillamón A, Junqué C, Gómez-Gil E. A review of the status of Brain structure research in transsexualism. *Arch Sex Behav* 2016;45:1615–48. doi:10.1007/s10508-016-0768-5.
- [23] Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Segovia S, Carrillo B, Rametti G, et al. Cortical thickness in untreated transsexuals. *Cereb Cortex* 2013;23:2855–62. doi:10.1093/cercor/bhs267.
- [24] Gómez-Gil E, Zubiaurre-Elorza L, Esteva I, Guillamón A, Godás T, Cruz Almaraz M, et al. Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:662–70. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.08.010.
- [25] Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, Junque C, Segovia S, Gomez Á, et al. White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res* 2011;45:199–204. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.05.006.

- [26] Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, Junque C, Zubiarrre-Elorza L, Segovia S, et al. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *J Psychiatr Res* 2011;45:949–54. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.11.007.
- [27] Smith ES, Junger J, Derntl B, Habel U. The transsexual brain - a review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci Biobehav Rev* 2015. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.09.008.
- [28] Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG. Transsexualism: A review of etiology, diagnosis and treatment. *J Psychosom Res* 1999;46:315–33. doi:10.1016/S0022-3999(98)00085-3.
- [29] Savic I, Garcia-Falgueras A, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Prog Brain Res* 2010;186:41–62. doi:10.1016/B978-0-444-53630-3.00004-X.
- [30] Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H, et al. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *J Sex Med* 2012;9:751–7. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02567.x.
- [31] Wallen K. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Front Neuroendocrinol* 2005;26:7–26. doi:10.1016/j.yfrne.2005.02.001.
- [32] Wallen K, Hassett JM. Sexual Differentiation of Behaviour in Monkeys: *Role of Prenatal Hormones*. *J Neuroendocrinol* 2009;21:421–6. doi:10.1111/j.1365-2826.2009.01832.x.
- [33] Mazzucco CA, Walker HA, Pawluski JL, Lieblich SE, Galea LAM. ER α , but not ER β , mediates the expression of sexual behavior in the female rat. *Behav Brain Res* 2008;191:111–7. doi:10.1016/j.bbr.2008.03.016.
- [34] Mazzucco CA, Lieblich SE, Bingham BI, Williamson MA, Viau V, Galea LAM. Both estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta agonists enhance cell proliferation in the dentate gyrus of adult female rats. *Neuroscience* 2006;141:1793–800. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.05.032.
- [35] Bodo C, Kudwa AE, Rissman EF. Both estrogen receptor- α and - β are required for sexual differentiation of the anteroventral periventricular area in mice. *Endocrinology* 2006;147:415–20. doi:10.1210/en.2005-0834.
- [36] Kudwa AE, Michopoulos V, Gatewood JD, Rissman EF. Roles of estrogen receptors alpha and beta in differentiation of mouse sexual behavior. *Neuroscience* 2006;138:921–8. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.10.018.
- [37] Matthews J, Gustafsson J-A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv* 2003;3:281–92. doi:10.1124/mi.3.5.281.
- [38] Yang CF, Shah NM. Representing sex in the brain, one module at a time. *Neuron* 2014;82:261–78. doi:10.1016/j.neuron.2014.03.029.
- [39] Li C, Briggs MR, Ahlborn TE, Kraemer FB, Liu J. Requirement of Sp1 and estrogen receptor alpha interaction in 17beta-estradiol-mediated transcriptional activation of the low density lipoprotein receptor gene expression. *Endocrinology* 2001;142:1546–53. doi:10.1210/endo.142.4.8096.
- [40] Safe S. Transcriptional activation of genes by 17 beta-estradiol through estrogen receptor-Sp1 interactions. *Vitam Horm* 2001;62:231–52.
- [41] Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. *EMBO J* 1988;7:3385–8.
- [42] Beato M, Herrlich P, Schütz G. Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot. *Cell* 1995;83:851–7.
- [43] Robinson-Rechavi M, Escriva Garcia H, Laudet V. The nuclear receptor superfamily. *J Cell Sci* 2003;116:585–6.
- [44] Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundstrom B, Ekselius L, Bodlund O, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:657–64. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.006.
- [45] Hare L, Bernard P, Sánchez FJJ, Baird PNN, Vilain E, Kennedy T, et al. Androgen Receptor Repeat Length Polymorphism Associated with Male-to-Fe-

- male Transsexualism. *Biol Psychiatry* 2009;65:93–6. doi:10.1016/j.biopsych.2008.08.033.
- [46] Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, Ishii K, Sasaki A, Oishi T, et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2009;33:1241–4. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.07.008.
- [47] Fernández R, Cortés-Cortés J, Esteva I, Gómez-Gil E, Almaraz MC, Lema E, et al. The CYP17 MspA1 Polymorphism and the Gender Dysphoria. *J Sex Med* 2015;12:1329–33. doi:10.1111/jsm.12895.
- [48] Fernández R, Esteva I, Gómez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, et al. Association study of ER β , AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. *J Sex Med* 2014;11:2986–94. doi:10.1111/jsm.12673.
- [49] Fernández R, Esteva I, Gómez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, et al. The (CA)_n polymorphism of ER β gene is associated with FtM transsexualism. *J Sex Med* 2014;11:720–8. doi:10.1111/jsm.12398.
- [50] Cortés-Cortés J, Fernández R, Teijeiro N, Gómez-Gil E, Esteva I, Cruz Almaraz M, et al. Genotypes and Haplotypes of the Estrogen Receptor alpha Gene (ESR1) Are Associated With Female-to-Male Gender Dysphoria. *J Sex Med* 2017. doi:10.1016/j.jsxm.2016.12.234.
- [51] Fernández R, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, Esteva de Antonio I, Almaraz MC, Guillamón A, et al. The CYP17-MspA1 rs743572 polymorphism is not associated with Gender Dysphoria. *Genes Genomics* 2016;38:1145–1150. doi:10.1007/s13258-016-0456-9.
- [52] Bentz E-K, Hefler LA, Kaufmann U, Huber JC, Kolbus A, Tempfer CB. 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;90:56–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.05.056.
- [53] Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 2006;22:1928–9. doi:10.1093/bioinformatics/btl268.
- [54] McCarthy MM. Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev* 2008;88:91–124. doi:10.1152/physrev.00010.2007.
- [55] Kudwa AE, Bodo C, Gustafsson J-A, Rissman EF. A previously uncharacterized role for estrogen receptor beta: defeminization of male brain and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4608–12. doi:10.1073/pnas.0500752102.
- [56] Goy RW, Deputte BL. The effects of diethylstilbestrol (DES) before birth on the development of masculine behavior in juvenile female rhesus monkeys. *Horm Behav* 1996;30:379–86. doi:10.1006/hbeh.1996.0043.
- [57] Wallen K. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Front Neuroendocrinol* 2005;26:7–26. doi:10.1016/j.yfrne.2005.02.001.