journal homepage: www.sjfm.ir

Iranian Journal of Forensic Medicine

Iran J Forensic Med. 2026 Jun;32(1):11-23 Volume 32, Issue 1, Spring 2026 Research Article

Investigating Probable Variants and Polymorphisms of Sex-Related Genes *CYP19A1*, *ESR1*, *NR5A1*, *SOX9*, and *SRY* in Male to Female Transgender Individuals

Azadeh Hasanpour[1,2] MSc, Mahmood Dehghani Ashkezari[1,2*] PhD, Farzad Seyed Forootan[3*] MD, PhD, Seyed Morteza Seifati[1,2] PhD

[1] Department of Biology, Ashk.C., Islamic Azad University, Ashkezar, Iran

[2] Medical Biotechnology Research Center, Ashk.C. Islamic Azad University, Ashkezar, Iran

[3] Legal Medicine Research Center, Legal Medicine Organization, Tehran, Iran

***Correspondence to:** Mahmood Dehghani Ashkezari, Email: mdashkezary@iauashkezar.ac.ir Farzad Seyed Forootan, Email: fsforootan@gmail.com

ARTICLE INFO

Article history:

Received: May 1, 2026
Accepted: June 9, 2026
Online Published: June 15, 2026

Keywords:
Gender dysphoria
Gender reassignment
Mutation
Polymorphism
Sequencing
Transgender

HIGHLIGHTS

1. No direct association was identified between variants in screened gene regions and gender dysphoria.
2. Larger studies incorporating matched controls and comprehensive genomic analyses are warranted.

ABSTRACT

Introduction: Gender is a fundamental factor affecting all aspects of human's life, and existing evidence suggests that genetic factors can play an important role in the occurrence of gender identity disorders. The aim of this study was to identify possible mutations in some genes associated with gender determination in male-to-female transgender individuals in Isfahan, Iran.

Methods: In this study, 27 men with normal karyotype (46,XY) who were diagnosed with gender identity disorder were studied. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples of the participants. Then, exons of the *CYP19A1*, *ESR1*, *NR5A1*, *SOX9*, and *SRY* genes, in which the highest mutation rates were reported, were amplified using specific primers. After sequencing, data were analyzed with FinchTV software.

Results: Comparison of the obtained sequences with the reference sequence showed no mutations in exon 9 of the *CYP19A1*, exon 1 of the *SOX9*, and the *SRY* genes. In exon 4 of the *ESR1* gene, a substitution mutation c.805C>T was identified in one sample and a non-pathogenic change c.975G>C in 9 samples. Also, a heterozygous mutation c.653C>T was observed in exon 4 of the *NR5A1* gene in one participant. No other significant mutations were found in the other samples.

Conclusion: The findings of this study suggest that male-to-female gender identity disorder may not directly related to mutations in the studied regions of genes involved in sex determination. However, due to the limited sample size, larger studies are necessary to confirm these findings. Also, further research is needed to investigate the molecular and genetic mechanisms involved in the occurrence of gender identity.

How to cite: Hasanpour A, Dehghani Ashkezari M, Seyed Forootan F, Seifati SM. Investigating probable variants and polymorphisms of sex-related genes CYP19A1, ESR1, NR5A1, SOX9, and SRY in male to female transgender individuals. Iran J Forensic Med. 2026;32(1):11-23.

Copyright © 2026 The Author(s); Published by Legal Medicine Research Center. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

مجله
پزشکی قانونی ایران
www.sjfm.ir
مرکز تحقیقات پزشکی قانونی
دوره ۳۲، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵، صفحات ۱۱ تا ۲۳
مقاله پژوهشی

بررسی واریانت‌ها و پلی‌مورفیسم‌های احتمالی ژن‌های مرتبط با جنسیت *CYP19A1*، *ESR1*، *NR5A1*، *SOX9* و *SRY* در افراد تراجنسیتی مرد به زن

آزاده حسن‌پور[۲،۱] MSc، محمود دهقانی اشکذری[۲،۱*] PhD، فرزاد سیدفروتن[۳*] MD،PhD، سید مرتضی سیفتی[۲،۱] PhD

[۱] گروه زیست‌شناسی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، ایران
[۲] مرکز تحقیقات زیست‌فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، ایران
[۳] مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی ایران، تهران، ایران

*نویسندگان مسئول: محمود دهقانی اشکذری، پست الکترونیک: mdashkezary@iauashkezar.ac.ir فرزاد سید فروتن، پست الکترونیک: fsforootan@gmail.com

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۱۱
پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۱۹
انتشار برخط: ۱۴۰۵/۰۳/۲۵

واژگان کلیدی:
اختلال هویت جنسیتی
تراجنسیتی
تغییر جنسیت
جهش
پلی‌مورفیسم
تعیین توالی

نکات ویژه

۱- ؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟
۲- ؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟

چکیده

مقدمه: جنسیت یکی از عوامل بنیادین مؤثر بر تمامی ابعاد زندگی انسان است و شواهد موجود نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی می‌توانند در بروز اختلالات مرتبط با هویت جنسیتی نقش مهمی ایفا کنند. هدف این مطالعه، شناسایی واریانت‌های احتمالی در برخی از ژن‌های مرتبط با تعیین جنسیت در افراد تراجنسیتی مرد به زن در اصفهان، ایران بود.

روش بررسی: در این مطالعه، ۲۷ مرد با کاریوتیپ طبیعی (46,XY) که مبتلا به اختلال هویت جنسیتی بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. DNA ژنومی از نمونه‌های خون محیطی شرکت‌کنندگان استخراج شد. سپس اگزون‌هایی از ژن‌های *CYP19A1*، *ESR1*، *NR5A1*، *SOX9* و *SRY* که بیشترین میزان واریانت در آنها گزارش شده بود، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی تکثیر و پس از تعیین توالی، با نرم‌افزار FinchTV تحلیل شدند.

یافته‌ها: مقایسه توالی‌های به‌دست‌آمده با توالی مرجع نشان داد که در اگزون ۹ ژن *CYP19A1*، اگزون ۱ ژن *SOX9* و ژن *SRY* هیچ واریانتی وجود ندارد. در اگزون ۴ ژن *ESR1*، یک تغییر جایگزینی c.805C>T در یک نمونه و یک تغییر غیر بیماری‌زا c.975G>C در ۹ نمونه شناسایی شد. همچنین، یک جهش هتروزیگوت c.653C>T در اگزون ۴ ژن *NR5A1* در یکی از شرکت‌کنندگان مشاهده شد. در سایر نمونه‌ها هیچ واریانت قابل توجه دیگری یافت نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که اختلال هویت جنسیتی مرد به زن احتمالاً ارتباط مستقیمی با واریانت در نواحی بررسی‌شده ژن‌های مرتبط با تعیین جنسیت ندارد. با این حال، به دلیل محدود بودن حجم نمونه، برای تأیید این یافته‌ها انجام مطالعات گسترده‌تر ضروری است. همچنین، بررسی مکانیسم‌های مولکولی و ژنتیکی مؤثر در شکل‌گیری هویت جنسیتی همچنان نیازمند پژوهش‌های بیشتر است.

مقدمه

جنسیت یکی از بنیادی‌ترین ویژگی‌های زیستی انسان است که از بدو تولد بر ابعاد مختلف زندگی فرد تأثیر می‌گذارد. در پستانداران، تعیین جنسیت ژنتیکی در زمان لقاح انجام می‌شود، اما تمایز جنسی جنین در ادامه رشد، با تشکیل بیضه یا تخمدان و آغاز تمایز غدد جنسی آشکار می‌شود. این فرآیند در نهایت، از طریق رشد غدد جنسی و فعالیت هورمون‌های مترشحه از آنها، به ایجاد صفات جنسی ثانویه منجر می‌شود [۱]. در دوران جنینی، حضور تستوسترون نقش مهمی در تکامل مغز با الگوی مذکر دارد و از طریق تأثیر بر تکثیر و تمایز سلول‌های عصبی، مسیر رشد مغز را هدایت می‌کند. در مقابل، در غیاب تستوسترون، مغز در مسیر تکامل مؤنث قرار می‌گیرد. ازاین‌رو، هویت جنسیتی و گرایش‌های جنسی انسان در طی مراحل رشد مغز و تحت تأثیر عوامل

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

زیستی شکل می‌گیرد [۲].

برآوردها نشان می‌دهد حدود یک درصد از نوزادان با انواعی از اختلالات تکوین جنسی، از جمله ابهام در اندام‌های تناسلی، ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی یا وارونگی جنسیتی، متولد می‌شوند. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در زیست‌شناسی مولکولی، بسیاری از سازوکارهای مولکولی دخیل در این اختلالات هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. یکی از این شرایط، اختلال هویت جنسیتی یا ترنسکشوالیسم است که شیوع آن در مطالعات مختلف بین یک مورد در هر ۲۹۰۰ نفر تا یک مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است. افراد مبتلا، با وجود برخورداری از ژنوتیپ و فنوتیپ متناسب با جنس ثبت‌شده هنگام تولد، احساس تعلق به جنس مقابل دارند و رفتار و هویت جنسیتی آنها با جنسیت زیستی‌شان همخوانی ندارد [۳].

در این افراد، برداشت روان‌شناختی از جنسیت ممکن است با ویژگی‌های آناتومیک و زیستی هنگام تولد تفاوت قابل توجهی داشته باشد. این ناهماهنگی اغلب موجب بروز مشکلات اجتماعی، روانی و عاطفی می‌شود و بسیاری از این افراد با انزوای اجتماعی، انگ‌زدگی و حتی پذیرفته نشدن از سوی خانواده و جامعه روبه‌رو هستند. در نتیجه، برخی از آنان برای دستیابی به هماهنگی میان هویت جنسیتی و ویژگی‌های جسمانی، از روش‌هایی مانند هورمون‌درمانی و جراحی‌های تطبیق جنسیت استفاده می‌کنند [۳].

شواهد موجود حاکی از آن است که عوامل ژنتیکی می‌توانند در بروز اختلالات مرتبط با تمایز و هویت جنسیتی نقش مهمی داشته باشند. ازاین‌رو، مطالعات مولکولی، به‌ویژه بررسی واریانت‌ها و پلی‌مورفیسم‌های ژنی، می‌توانند در شناخت بهتر این اختلالات مؤثر باشند. پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که واریانت در ژن‌هایی مانند *SF1*، *DAX1*، *SOX9*، *SRY* و *WNT4* با اختلالات تمایز جنسی و وارونگی جنسیتی ارتباط دارد [۴-۶]. همچنین، تغییر در تعداد نسخه‌های ژنی و میزان بیان ژن‌های *DAX1*، *SOX9* و *WNT4* نیز می‌تواند در بروز این اختلالات نقش داشته باشد [۴]. در مطالعه‌ای دیگر، ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی ژن *CYP17* و افراد تراجنسیتی زن به مرد گزارش شد [۷].

مطالعه‌ای مشابه در سوئد نیز ارتباط معناداری بین تراجنسیتی مرد به زن و پلی‌مورفیسم دی‌نوکلئوتیدی CA در ژن گیرنده بتای استروژن (ERβ) نشان داد. با این حال، پژوهشی با حجم نمونه بزرگ‌تر نتوانست این یافته را تأیید کند و در عوض، ارتباط معناداری میان این وضعیت و برخی پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده آندروژن گزارش کرد [۳]. در مجموع، نتایج مطالعات ژنتیکی انجام‌شده تاکنون یکسان نبوده و نقش دقیق عوامل ژنتیکی در بروز اختلال هویت جنسیتی همچنان به‌طور کامل روشن نشده است [۳].

امروزه هویت جنسیتی به‌عنوان پدیده‌ای پیچیده شناخته می‌شود که احتمالاً حاصل برهم‌کنش عوامل ژنتیکی، هورمونی و محیطی در مسیر تکوین عصبی است با وجود اهمیت این موضوع، مطالعات مولکولی انجام‌شده در ایران درباره زمینه‌های ژنتیکی اختلال هویت جنسیتی محدود بوده و اطلاعات دقیقی درباره فراوانی این اختلال و عوامل مؤثر بر آن در دسترس نیست. ازاین‌رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی واریانت‌های احتمالی در ژن‌های کلیدی مرتبط با تعیین و تمایز جنسیت شامل *SOX9*، *NR5A1*، *ESR1*، *CYP19A1* و *SRY* و ارزیابی ارتباط آنها با اختلال هویت جنسیتی در افراد تراجنسیتی مرد به زن در اصفهان انجام شد.

روش بررسی

این پژوهش به‌صورت یک مطالعه مقطعی انجام شد. جامعه آماری شامل تمامی مردانی بود که در طول سال

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

۱۳۹۹ با تشخیص اختلال هویت جنسیتی (تراجنسیتی مرد به زن) برای طی مراحل قانونی تغییر جنسیت به مرکز پزشکی قانونی اصفهان مراجعه کرده بودند. نمونه‌گیری به روش سرشماری انجام شد و تمامی افراد واجد شرایط وارد مطالعه شدند.

معیار ورود به مطالعه، تأیید تشخیص اختلال هویت جنسیتی توسط روانپزشکان اداره کل پزشکی قانونی اصفهان بود. همچنین، شرکت‌کنندگان باید دارای پرونده پزشکی کامل، تمایل به همکاری در پژوهش و سابقه حداقل دو سال روان‌درمانی و مشاوره تخصصی تحت نظر پزشکی قانونی می‌بودند. علاوه بر این، تنها افرادی با کاریوتایپ طبیعی 46,XY وارد مطالعه شدند. ابتلا به سایر اختلالات روان‌پزشکی به‌عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

تحلیل بیوانفورماتیکی و انتخاب ژن‌های هدف

به‌منظور انتخاب ژن‌های کاندیدا، فهرست ژن‌های مرتبط با اختلالات تمایز جنسی (CUI: C۲۹۳۰۶۱۹) از پایگاه داده DisGeNET استخراج شد. سپس ویژگی‌های شبکه برای ۱۰۳ ژن معرفی‌شده در این پایگاه مورد بررسی قرار گرفت. در تحلیل شبکه، سه شاخص مرکزیت شامل درجه (Degree)، مرکزیت بینابینی (Betweenness Centrality) و مرکزیت نزدیکی (Closeness Centrality) محاسبه شد و بر این اساس، ۹۲ ژن هاب به‌عنوان ژن‌های اصلی دخیل در فرآیند تکوین جنسی انتخاب شدند.

از میان ژن‌های هاب، ژن‌های *CYP19A1*، *ESR1*، *SOX9*، *NR5A1* و *SRY* بر اساس مرور منابع علمی و شواهد موجود به‌عنوان ژن‌های هدف انتخاب شدند. همچنین، شبکه تعاملات پروتئین پروتئین با استفاده از نرم‌افزارهای Cytoscape نسخه ۳,۶,۰ و Gephi نسخه ۰,۹,۲ ترسیم شد. ژن‌ها بر اساس نقش عملکردی در شبکه خوشه‌بندی (Modularization) شدند و هر خوشه با رنگی مجزا نمایش داده شد. علاوه بر این، تحلیل غنی‌سازی عملکردی ژن‌های هاب با استفاده از سرور Enrichr-KG و بر پایه پایگاه‌های داده DisGeNET، Human Phenotype، WikiPathways و GO Biological Process انجام شد.

نمونه‌گیری و استخراج DNA

پس از ارائه توضیحات لازم درباره اهداف پژوهش، اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی و تکمیل پرسشنامه، از هر یک از شرکت‌کنندگان (n=۲۷) مقدار ۵ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های Venoject حاوی EDTA جمع‌آوری شد. نمونه‌ها تا زمان استخراج DNA در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

استخراج DNA ژنومی با استفاده از روش Boiling و مطابق با روش ارائه‌شده توسط مرادی و همکاران انجام شد [۸]. به‌طور خلاصه، ۰,۸ میلی‌لیتر خون به یک میکروتیوب منتقل و ۰,۷ میلی‌لیتر بافر به آن افزوده شد تا حجم نهایی به ۱,۵ میلی‌لیتر برسد. بافر مورد استفاده شامل ۰,۳۲ مولار ساکارز (Gibco، آمریکا)، ۱۰ میلی‌مولار Tris-HCl، ۵ میلی‌مولار $MgCl_2$ و ۰,۷۵ درصد Triton X-۱۰۰ بود.

سپس نمونه‌ها با سرعت ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و محلول رویی دور ریخته شد. این مرحله دو بار دیگر تکرار شد. در ادامه، ۱۰۰ میکرولیتر NaOH با غلظت ۰,۰۵ مولار به نمونه‌ها افزوده و به آرامی تکان داده شد. ۳۰ ثانیه ورتکس و به مدت ۲۰ دقیقه در آب جوش قرارداده شد.

در پایان، ۲۰ میکرولیتر Tris-HCl یک مولار به نمونه‌ها اضافه و پس از مخلوط شدن، به مدت ۳۰ ثانیه در سرعت ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. محلول رویی حاصل به‌عنوان DNA ژنومی مورد استفاده قرار گرفت.

کیفیت DNA استخراج‌شده با استفاده از الکتروفورز

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

روی ژل آگارز ۰٫۸ درصد و اندازه‌گیری جذب نوری توسط دستگاه NanoDrop در طول موج ۲۶۰ نانومتر ارزیابی شد. تمامی مواد شیمیایی مورد استفاده، به‌جز موادی که نام شرکت سازنده آنها در متن ذکر شده است، از شرکت Merck آلمان تهیه شدند.

واکنش PCR و تعیین توالی

تکثیر اگزون‌هایی که بیشترین میزان واریانت برای آنها گزارش شده بود، در ژن‌های *CYP19A1*، *ESR1*، *NR5A1*، *SOX9* و *SRY* با استفاده از ۲۵ نانوگرم DNA ژنومی انجام شد. مواد این PCR با غلظت های ذکر شده در جدول ۱ با هم مخلوط شد و حجم نهایی به ۲۵ میکرولیتر رسید. سپس در دستگاه ترموسایکلر قرار گرفت تا واکنش PCR انجام شد. اگزون‌های هدف برای ژن‌های *NR5A1*، *ESR1*، *CYP19A1* و *SOX9* به‌ترتیب اگزون‌های ۹، ۴، ۴ و ۱ بودند، در حالی که ژن SRY تنها دارای یک اگزون است. پرایمرهای مورد استفاده بر اساس مطالعه راجندر و همکاران [۹] طراحی و از شرکت سیناکلون، تهران، ایران تهیه شدند. توالی پرایمرها در جدول ۲ ارائه شده است.

شرایط انجام واکنش PCR شامل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۲ دقیقه، سپس ۳۲ چرخه شامل دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای ذوب اختصاصی (Tm) هر پرایمر به مدت ۴۵ ثانیه و طویل‌سازی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه بود. در پایان نیز مرحله طویل‌سازی نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد.

پس از تکثیر، ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR به‌وسیله الکتروفورز روی ژل آگارز ۱٫۵ درصد از نظر کیفیت بررسی شد. سپس ۱۵ میکرولیتر از محصولات برای تعیین توالی به شرکت تکاپو زیست ارسال شد. بر اساس گزارش شرکت، داده‌های تعیین توالی دارای حداقل امتیاز کیفیت Phred (QV) ≥ ۲۰ بودند. داده‌های حاصل با نرم‌افزار FinchTV تحلیل شدند و توالی‌های به‌دست‌آمده به روش سنگر با استفاده از ابزار BLASTn در پایگاه داده NCBI با توالی مرجع مقایسه شدند تا واریانت‌های احتمالی شناسایی شوند.

جدول ۱- غلظت مواد استفاده شده برای واکنش PCR

مواد مصرفی	مشخصات	مقدار لازم (µl)
PCR Buffer	۱۰ X	۲/۵
MgCl2	۵۰ mM	۰/۷۵
dNTPs	۱۰ mM	۰/۵
Forward primer	۱۰ pmol/µl	۱
Reverse primer	۱۰ pmol/µl	۱
Distill water	–	۱۸
Taq DNA Polymerase	۲۵ IU	۰/۲۵
Template DNA	۲۵ ng	۱
		مجموع =۲۵µl

جدول ۲- غلظت مواد استفاده شده برای واکنش PCR

نام ژن	آغازگر	Tm	طول محصول
CYP19A1	'F: 5'-TGTGCATTAGAATTAGAGCC-3 'R: 5'-AACCAGAGAGGATTTAACAG-3	54 °C	444bp
ESR1	'F: 5'-TGAACACTTACCAGCTCACC-3 'R: 5'-ATGAACACATCTCCTGTAACC-3	54 °C	611bp
NR5A1	'F: 5'-AGCCATGAAAGGGTGTTGAGC-3 'R: 5'-CAAAGGACAGTCGGGCTAAGG-3	54 °C	826bp
SOX9	'F: 5'-GGCAGCCGAGGGGAGAGGAG-3 'R: 5'-CCGCGAGCAGCCCAAGAACTT-3	54 °C	719bp
SRY	F: 5'-CCCGAATTCGACAATGC AATCATATGCTTCTGC-3'R: 5'- 'CTGTAGCGGTCCCGTTGCTGCGGTG -3	54 °C	609bp

جدول ۳- خلاصه تمامی واریانت‌های شناسایی‌شده

نام ژن	اگزون	تغییر مشاهده شده	تغییر پروتئین	زیگوسیتی	نوع واریانت	تعداد افراد	اثر پیش‌بینی‌شده
ESR1	۴	c.805C>T	p.Arg269Cys	هتروزیگوت	Missense	۱ نفر	غیر بیماری زا
ESR1	۴	c.975G>C	بدون تغییر	هتروزیگوت	Synonymous	۹ نفر	واریانت خوش‌خیم
NR5A1	۴	c.653C>T	p.Ser218Phe	هتروزیگوت	Missense	۱ نفر	واریانت با اهمیت بالینی نامشخص

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

یافته‌ها

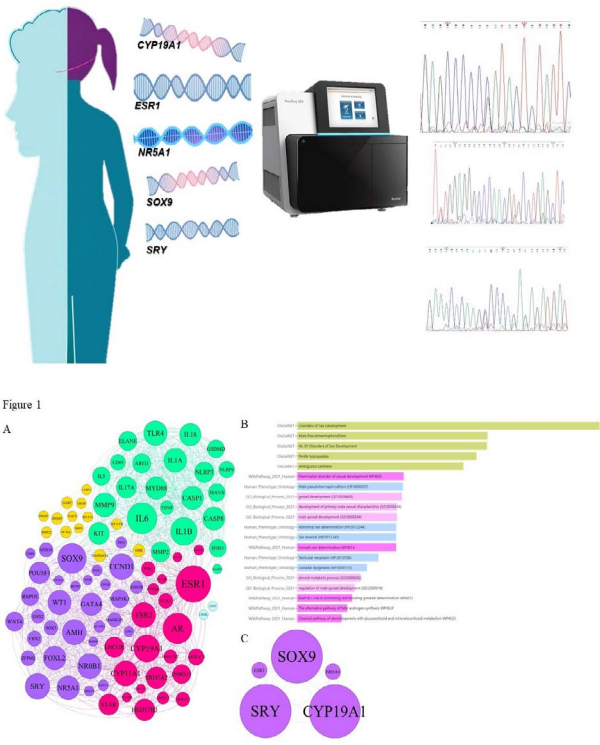
بر اساس تحلیل بیوانفورماتیکی، ۹۲ ژن هاب مرتبط با اختلالات تکوین جنسی شناسایی شدند. پس از محاسبه پارامترهای شبکه شامل آستانه (Threshold=6)، میانگین طول مسیر (Average Path Length=2.5) و مدولاریتی (Modularity=0.4)، خوشه‌بندی ژن‌های هاب در نرم‌افزار Cytoscape انجام شد و شبکه نهایی تعاملات پروتئین با استفاده از نرم‌افزار Gephi ترسیم شد (شکل ۱A).

نتایج تحلیل غنی‌سازی نشان داد که ژن‌های هاب عمدتاً در مسیرهای سیگنالینگ و فرآیندهای زیستی مرتبط با اختلالات تکوین جنسی، هرمافرودیسم کاذب مردانه، تعیین غیرطبیعی جنسیت، وارونگی جنسی و اختلالات متابولیسم استروئیدها نقش دارند (شکل 1B).

همچنین، شبکه حاصل از متن‌کاوی و تحلیل in silico نشان داد که ژن‌های *CYP19A1*، *ESR1*، *NR5A1*، *SOX9* و *SRY* در فرآیند تعیین جنسیت، رشد جنسی و بروز ناهنجاری‌های مرتبط، نقش محوری ایفا می‌کنند (شکل 1C).

این تحلیل بیوانفورماتیکی با هدف فراهم کردن مبنایی برای انتخاب ژن‌های کاندید و شناسایی مسیرهای زیستی مرتبط با رشد و تمایز جنسی انجام شد و برای ارزیابی کمی یا تفسیر عملکردی واریانت‌های شناسایی‌شده در تعیین توالی طراحی نشده بود.

ژن *CYP19A1* در ناحیه ۱۵q۲۱,۲ قرار دارد و دارای ۱۰ اگزون است که یک mRNA با طول ۴۴۰۳ جفت‌باز را کد می‌کند. اگزون ۹ این ژن تکثیر و تعیین توالی شد.



▲شکل ۱- A) شبکه برهم‌کنش‌های پروتئین پروتئین مربوط به ناهنجاری‌های رشد جنسی. B) تجزیه و تحلیل غنی‌سازی ژن‌های هاب. C) شبکه نهایی مبتنی بر متن‌کاوی و تجزیه و تحلیل in siliCO.

Homo sapiens chromosome unknown clone VMRC59-226O23, complete sequence
Sequence ID: AC279460.1 Length: 180636 Number of Matches: 1
Range 1: 90535 to 90935 GenBank Graphics Next Match Previous Match

Alignment statistics for match #1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
717 bits(388)	0.0	398/402(99%)	4/402(0%)	Plus/Minus

```
Query  11     AACGGTTCTGTGGAAAA---TAGAAGCTTTAATACCAAGCACAGATGGAAACTAACATTA  67
              ||||||||||||||||   ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  90935  AACGGTTCTGTGGAAAAAATAGAAGCTTTAATACCAAGCACAGATGGAAACTAACATTA  90876

Query  68     CCTTCTTTGTTCCTTTTATCTGTTTCCACAGGTGAGAGAGACATAAAGATTGATGATATA  127
              ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  90875  CCTTCTTTGTTCCTTTTATCTGTTTCCACAGGTGAGAGAGACATAAAGATTGATGATATA  90816

Query  128    CAAAAATTAAAAGTGATGGAAAACTTCATTTATGAGAGCATGCGGTACCAGCCTGTCGTG  187
              ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  90815  CAAAAATTAAAAGTGATGGAAAACTTCATTTATGAGAGCATGCGGTACCAGCCTGTCGTG  90756

Query  188    GACTTGGTCATGCGCAAAGCCTTAGAAGATGATGTAATCGATGGCTACCCAGTGAAAAAG  247
              ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  90755  GACTTGGTCATGCGCAAAGCCTTAGAAGATGATGTAATCGATGGCTACCCAGTGAAAAAG  90696

Query  248    GGGACAAACATTATCCTGAATATTGGAAGGATGCACAGACTCGAGTTTTCCCCAAACCC  307
              ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  90695  GGGACAAACATTATCCTGAATATTGGAAGGATGCACAGACTCGAGTTTTCCCCAAACCC  90636

Query  308    AATGAATTTACTCTTGAAAATTTTGCAAAGAATGTAAGAGCCCTTCCTTAAAACTGAGTG  367
              ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  90635  AATGAATTTACTCTTGAAAATTTTGCAAAGAATGTAAGAGCCCTTCCTTAAAACTGAGTG  90576

Query  368    TGCCACTCTTGAAAATGTCAACTGTTAAATCCTCCTCTGGTT  409
              |||||||||||||||||||||||||||||||||| |||||||
Sbjct  90575  TGCCACTCTTGAAAATGTCAACTGTTAAATCCTC-TCTGGTT  90535
```

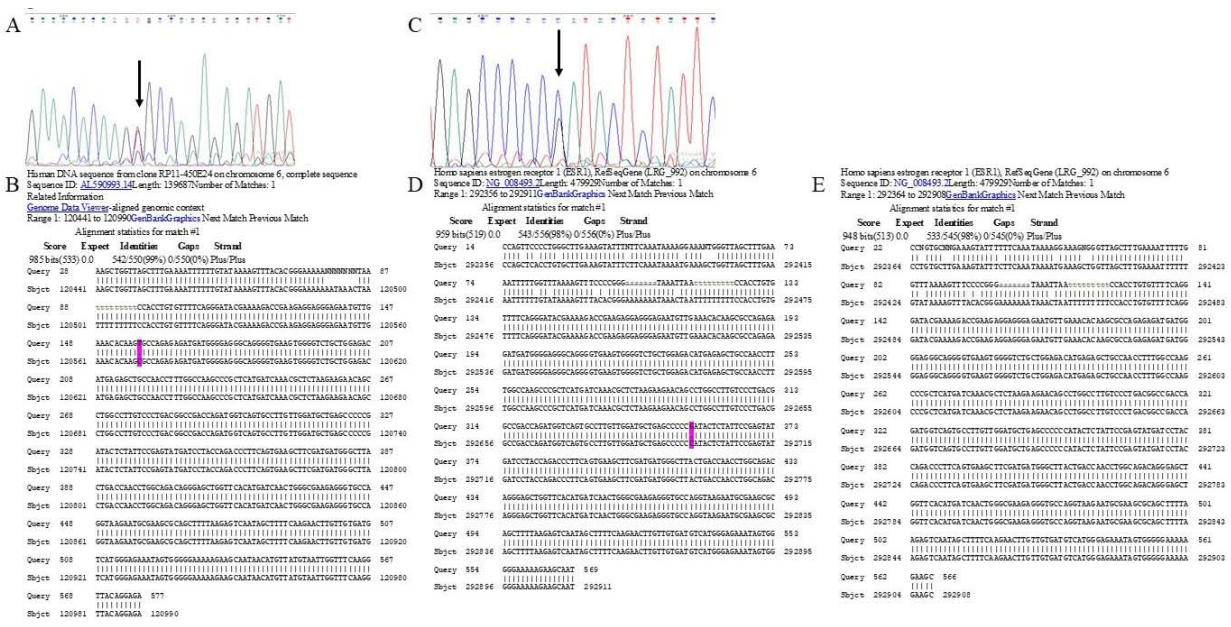
▲شکل ۲-نتیجه BLAST مربوط به اگزون ۹ ژن CYP19AI که از یکی از شرکت‌کنندگان به دست آمده است. هیچ واریانت قابل توجهی در مقایسه با ژن مرجع در ناحیه مورد بررسی یافت نشد.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

نتایج نشان داد که توالی تمامی نمونه‌ها با توالی مرجع مطابقت دارد و هیچ‌گونه واریانتی در این ناحیه مشاهده نشد. نتایج مقایسه توالی‌ها با توالی مرجع در شکل ۲ ارائه شده است.

ژن *ESR1* در ناحیه 6q25.1 قرار دارد و شامل ۸ اگزون است که یک mRNA به طول ۶۳۲۷ جفت‌باز را کد می‌کند. بررسی اگزون ۴ این ژن وجود یک واریانت هتروزیگوت c.805C>T را در یکی از شرکت‌کنندگان نشان داد که در اسیدآمینه شماره ۲۶۹ موجب جایگزینی آرژنین با سیستئین می‌شود (شکل‌های 3A و 3B و فایل تکمیلی ۱). با فقدان سابقه خانوادگی اختلالات تکوین جنسی، به دلیل در دسترس نبودن نمونه‌های والدین، تعیین الگوی وراثت این واریانت امکان‌پذیر نبود. این واریانت پیش‌تر در پایگاه‌های داده ثبت شده و بر اساس شواهد موجود، به‌عنوان یک واریانت خوش‌خیم طبقه‌بندی شده است. همچنین، واریانت c.975G>C در ۹ نمونه مشاهده شد. این تغییر از نوع هتروزیگوت بوده و تغییری در توالی اسیدآمینه ایجاد نمی‌کند. بنابراین، براساس دستورالعمل‌های ACMG و نرم‌افزارهای پیش‌بینی، به‌عنوان یک پلی‌مورفیسم شایع در جمعیت ایران شناخته می‌شود (شکل‌های 3C و 3D). نتایج مقایسه توالی این نمونه‌ها در فایل تکمیلی ۱ ارائه شده است. در سایر نمونه‌ها نیز توالی اگزون ۴ با توالی مرجع کاملاً مطابقت داشت و هیچ تغییر قابل‌توجهی مشاهده نشد (شکل 3E).

ژن *NR5A1* در ناحیه 9q33.3 قرار دارد و دارای ۷ اگزون است که یک mRNA با طول ۳۰۷۴ جفت‌باز را کد می‌کند. بررسی اگزون ۴ این ژن نشان داد که یکی از نمونه‌ها دارای واریانت هتروزیگوت c.653C>T است. این واریانت موجب جایگزینی اسیدآمینه سرین با فنیل‌آلانین در موقعیت ۲۱۸ پروتئین می‌شود (شکل‌های 4A و 4B و



▲ شکل ۳- نتیجه BLAST مربوط به اگزون ۴ ژن *ESR1*. A) پیک‌های توالی AND مربوط به یک جهش جایگزینی در موقعیت c.805C>T (با فلش مشخص شده است) در یک شرکت‌کننده. B) نتیجه BLAST مربوط به جهش نقطه‌ای c.805C>T (با رنگ بنفش مشخص شده است). C) پیک‌های توالی DNA مربوط به یک تغییر غیر بیماری‌زا در c.975C>T (با فلش مشخص شده است) که در ۹ نمونه مشاهده شد. D) نتیجه BLAST مربوط به پلی‌مورفیسم c.975C>T (با رنگ بنفش مشخص شده است) که در ۹ نمونه مشاهده شد. E) نتیجه BLAST مربوط به بقیه نمونه‌ها.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

فایل تکمیلی ۱). این واریانت تاکنون در پایگاه‌های داده واریانت گزارش نشده است و بر اساس معیارهای ACMG، به‌عنوان واریانت با اهمیت بالینی نامشخص (Variant of Uncertain Significance، VUS) طبقه‌بندی می‌شود. اگرچه سابقه خانوادگی از این واریانت گزارش نشد، اما به دلیل در دسترس نبودن نمونه‌های والدین، تعیین الگوی وراثت آن امکان‌پذیر نبود. سایر نمونه‌ها در اگزون ۴ ژن *NR5A1* با توالی مرجع کاملاً منطبق بودند و هیچ تغییر قابل‌توجهی در آنها مشاهده نشد (شکل 4C).

ژن *SOX9* در ناحیه 17q24.3 قرار دارد و دارای سه اگزون است که یک mRNA با طول ۳۹۳۱ جفت‌باز را کد می‌کند. بررسی اگزون ۱ این ژن نشان داد که توالی تمامی نمونه‌ها با توالی مرجع مطابقت دارد و هیچ واریانتی در ناحیه مورد بررسی مشاهده نشد. نتایج مقایسه توالی‌ها با توالی مرجع در شکل ۵ ارائه شده است.

ژن *SRY* در ناحیه Yp11.3 قرار دارد و تنها شامل یک اگزون است که یک mRNA به طول ۶۱۵ جفت‌باز را کد می‌کند. نتایج تعیین توالی این ژن نیز هیچ‌گونه تغییر قابل‌توجهی را در مقایسه با توالی مرجع نشان نداد (شکل ۶).



▲شـکل ۴- نتیجه BLAST اگزون ۴ ژن NR5A1. A) پیک‌های توالی DNA مربوط به یک جهش نقطه‌ای هتروزیگوت C>T در نوکلئوتید شـماره ۳۵۶ (با فلش مشخص شده است) در یک شرکت‌کننده. B) نتیجه BLAST جهش c.653C>T (با رنگ بنفش مشخص شده است). C) نتیجه BLAST بقیه نمونه‌ها.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

Homo sapiens SOX9 promoter region (LOC108021846) on chromosome 17
Sequence ID: NG_050876.1Length: 2607Number of Matches: 1
Related Information
Gene-associated gene details
Range 1: 1158 to 1821GenBankGraphics Next Match Previous Match

Alignment statistics for match #1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
1210 bits(655)	0.0	661/664(99%)	1/664(0%)	Plus/Plus

```
Query  12    CGCGGCTTCTCGCCTTT-CCGGCCACCAGCCCCCTGCCCCGGGCCCGCGTATGAATCTCC  70
             ||||||||||||||||| ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1158  CGCGGCTTCTCGCCTTTCCCGGCCACCAGCCCCCTGCCCCGGGCCCGCGTATGAATCTCC  1217

Query  71    TGGACCCCTTCATGAAGATGACCGACGAGCAGGAGAAGGGCCTGTCCGGCGCCCCCAGCC  130
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1218  TGGACCCCTTCATGAAGATGACCGACGAGCAGGAGAAGGGCCTGTCCGGCGCCCCCAGCC  1277

Query  131   CCACCATGTCCGAGGACTCCGCGGGCTCGCCCTGCCCGTCGGGCTCCGGCTCGGACACCG  190
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1278  CCACCATGTCCGAGGACTCCGCGGGCTCGCCCTGCCCGTCGGGCTCCGGCTCGGACACCG  1337

Query  191   AGAACACGCGGCCCCAGGAGAACACGTTCCCCAAGGGCGAGCCCGATCTGAAGAAGGAGA  250
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1338  AGAACACGCGGCCCCAGGAGAACACGTTCCCCAAGGGCGAGCCCGATCTGAAGAAGGAGA  1397

Query  251   GCGAGGAGGACAAGTTCCCCGTGTGCATCCGCGAGGCGGTCAGCCAGGTGCTCAAAGGCT  310
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1398  GCGAGGAGGACAAGTTCCCCGTGTGCATCCGCGAGGCGGTCAGCCAGGTGCTCAAAGGCT  1457

Query  311   ACGACTGGACGCTGGTGCCCATGCCGGTGCGCGTCAACGGCTCCAGCAAGAACAAGCCGC  370
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1458  ACGACTGGACGCTGGTGCCCATGCCGGTGCGCGTCAACGGCTCCAGCAAGAACAAGCCGC  1517

Query  371   ACGTCAAGCGGCCCATGAACGCCTTCATGGTGTGGGCGCAGGCGGCGCGCAGGAAGCTCG  430
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1518  ACGTCAAGCGGCCCATGAACGCCTTCATGGTGTGGGCGCAGGCGGCGCGCAGGAAGCTCG  1577

Query  431   CGGACCAGTACCCGCACTTGCACAACGCCGAGCTCAGCAAGACGCTGGGCAAGCTCTGGA  490
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1578  CGGACCAGTACCCGCACTTGCACAACGCCGAGCTCAGCAAGACGCTGGGCAAGCTCTGGA  1637

Query  491   GGTAGGACCcggcgggggcgggcgcggcagggtgggcatcgcgggcggctgggggcgctggt  550
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1638  GGTAGGACCCGGCGGGGGCGGCGCGGCAGGGTGGGCATCGCGGCGGCTGGGGGCGCTGGT  1697

Query  551   cagggcTGATTTGCCCCGCCCCGCCTCCCATCGCCCGGGAGTTGCCGTTCCGGGAGCCGG  610
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1698  CAGGGCTGATTTGCCCCGCCCCGCCTCCCATCGCCCGGGAGTTGCCGTTCCGGGAGCCGG  1757

Query  611   CGGGATGGGGTTGGGAGTGGGAATGGGGTGTAACTGTGGCTCAAAGTTTGACAAAGTTCT  670
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1758  CGGGATGGGGTTGGGAGTGGGAATGGGGTGTAACTGTGGCTCAGAGTTTGACAAAGTTCT  1817

Query  671   TGGG  674
             ||||
Sbjct  1818  TGGG  1821
```

▲شـکل ۵- نتیجـه BLAST مربوط به اگـزون ۱ ژن SOX9 که از یکی از شرکت‌کنندگان به دست آمده است. هیچ جهش قابل توجهی در مقایسه با ژن مرجع در ناحیه مورد بررسی مشاهده نشد.

Homo sapiens chromosome Y, GRCh38.p14 Primary Assembly
Sequence ID: NC_000024.10 Length: 57227415 Number of Matches: 1
Related Information
Genome Data Viewer-aligned genomic context
Range 1: 2787016 to 2787561GenBankGraphicsNext MatchPrevious Match

Alignment statistics for match #1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
1009 bits(546)	0.0	546/546(100%)	0/546(0%)	Plus/Minus

```
Query  1        GATGATTACAGTCCAGCTGTGCAAGAGAATATTCCCGCTCTCCGGAGAAGCTCTTCCTTC  60
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787561  GATGATTACAGTCCAGCTGTGCAAGAGAATATTCCCGCTCTCCGGAGAAGCTCTTCCTTC  2787502

Query  61       CTTTGCACTGAAAGCTGTAACTCTAAGTATCAGTGTGAAACGGGAGAAAACAGTAAAGGC  120
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787501  CTTTGCACTGAAAGCTGTAACTCTAAGTATCAGTGTGAAACGGGAGAAAACAGTAAAGGC  2787442

Query  121      AACGTCCAGGATAGAGTGAAGCGACCCATGAACGCATTCATCGTGTGGTCTCGCGATCAG  180
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787441  AACGTCCAGGATAGAGTGAAGCGACCCATGAACGCATTCATCGTGTGGTCTCGCGATCAG  2787382

Query  181      AGGCGCAAGATGGCTCTAGAGAATCCCAGAATGCGAAACTCAGAGATCAGCAAGCAGCTG  240
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787381  AGGCGCAAGATGGCTCTAGAGAATCCCAGAATGCGAAACTCAGAGATCAGCAAGCAGCTG  2787322

Query  241      GGATACCAGTGGAAAATGCTTACTGAAGCCGAAAAATGGCCATTCTTCCAGGAGGCACAG  300
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787321  GGATACCAGTGGAAAATGCTTACTGAAGCCGAAAAATGGCCATTCTTCCAGGAGGCACAG  2787262

Query  301      AAATTACAGGCCATGCACAGAGAGAAATACCCGAATTATAAGTATCGACCTCGTCGGAAG  360
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787261  AAATTACAGGCCATGCACAGAGAGAAATACCCGAATTATAAGTATCGACCTCGTCGGAAG  2787202

Query  361      GCGAAGATGCTGCCGAAGAATTGCAGTTTGCTTCCCGCAGATCCCGCTTCGGTACTCTGC  420
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787201  GCGAAGATGCTGCCGAAGAATTGCAGTTTGCTTCCCGCAGATCCCGCTTCGGTACTCTGC  2787142

Query  421      AGCGAAGTGCAACTGGACAACAGGTTGTACAGGGATGACTGTACGAAAGCCACACACTCA  480
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787141  AGCGAAGTGCAACTGGACAACAGGTTGTACAGGGATGACTGTACGAAAGCCACACACTCA  2787082

Query  481      AGAATGGAGCACCAGCTAGGCCACTTACCGCCCATCAACGCAGCCAGCTCACCGCAGCAA  540
                ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  2787081  AGAATGGAGCACCAGCTAGGCCACTTACCGCCCATCAACGCAGCCAGCTCACCGCAGCAA  2787022

Query  541      CGGGAC  546
                ||||||
Sbjct  2787021  CGGGAC  2787016
```

▲شـکل ۶- نتیجـه BLAST ژن SRY که از یکی از شـرکت‌کنندگان به دسـت آمده اسـت. هیچ جهش قابل توجهی در مقایسـه با ژن مرجع در ناحیه مورد بررسی یافت نشد.

به‌منظور تسهیل تفسیر یافته‌ها، تمامی واریانت‌های شناسایی‌شده به‌صورت خلاصه در جدول ۳ ارائه شده‌اند.

بحث

در مطالعه حاضر، اگزون‌هایی از ژن‌های *CYP19A1*، *SOX9*، *NR5A1*، *ESR1* و *SRY* که بیشترین میزان واریانت برای آنها گزارش شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین به‌منظور انتخاب ژن‌های هدف، تحلیل شبکه تعاملات پروتئین پروتئین و غنی‌سازی مسیرهای زیستی انجام شد. این تحلیل‌ها صرفاً جنبه توصیفی داشتند و با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مؤثر در تعیین و تمایز جنسیت به کار گرفته شدند و برای تفسیر عملکردی یا کمی واریانت‌های شناسایی‌شده طراحی نشده بودند. با توجه به حجم نمونه محدود، رویکرد تعیین توالی هدفمند و نبود آزمون‌های عملکردی، امکان برقراری ارتباط مستقیم میان شاخص‌های شبکه بیوانفورماتیکی و واریانت‌های شناسایی‌شده وجود نداشت.

جامعه مورد مطالعه شامل ۲۷ فرد مبتلا به اختلال هویت جنسیتی بود که برای طی مراحل قانونی تغییر جنسیت از مرد به زن به سازمان پزشکی قانونی اصفهان مراجعه کرده بودند. تمامی شرکت‌کنندگان دارای کاریوتیپ طبیعی 46,XY بودند و وضعیت جسمانی آنها

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

از طریق معاینات پزشکی تأیید شد. با وجود گذراندن دوره‌های روان‌درمانی، مشاوره تخصصی و هورمون‌درمانی، همه افراد همچنان متقاضی تغییر جنسیت بودند. سن شرکت‌کنندگان بین ۲۰ تا ۳۸ سال متغیر بود و برخی از آنها پس از انجام فرآیند تطبیق جنسیت، از هویت جنسیتی جدید خود رضایت بالایی گزارش کردند.

نتایج تعیین توالی نشان داد که در اگزون ۹ ژن *CYP19A1*، اگزون ۱ ژن *SOX9* و ژن *SRY* هیچ‌گونه واریانت قابل‌توجهی در مقایسه با توالی مرجع وجود ندارد. در مقابل، در اگزون ۴ ژن *ESR1* یک واریانت جانشینی c.805C>T در یک نمونه و یک پلی‌مورفیسم c.975G>C در ۹ نمونه شناسایی شد. همچنین، یک واریانت هتروزیگوت c.653C>T در اگزون ۴ ژن *NR5A1* در یکی از شرکت‌کنندگان مشاهده شد. به دلیل در دسترس نبودن نمونه‌های والدین و نبود اطلاعات خانوادگی کافی، تعیین الگوی وراثت این واریانت‌ها امکان‌پذیر نبود.

هویت جنسیتی یکی از ابعاد اساسی هویت انسان است و نقش مهمی در سلامت روان، روابط اجتماعی و کیفیت زندگی افراد دارد. در بیشتر افراد، هویت جنسیتی با جنس تعیین‌شده هنگام تولد هماهنگ است و در طول زندگی پایدار می‌ماند. با این حال، در برخی افراد این هماهنگی وجود ندارد و فرد احساس تعلق به جنسیتی متفاوت از جنس ثبت‌شده هنگام تولد دارد؛ وضعیتی که در منابع علمی با عنوان اختلال هویت جنسیتی یا تراجنسیتی شناخته می‌شود. این افراد معمولاً از نظر ویژگی‌های جسمانی، سطح هورمون‌های جنسی و ترکیب کروموزومی طبیعی هستند، اما نارضایتی عمیقی از جنسیت انتساب‌یافته خود تجربه می‌کنند و تمایل به تطبیق ویژگی‌های جسمانی با هویت جنسیتی خود دارند [۱۰].

تمایز میان اختلال هویت جنسیتی و اختلالات تکوین جنسی (Differences/Disorders of Sex Development) از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. افراد مبتلا به اختلالات تکوین جنسی معمولاً دارای ناهنجاری‌هایی در ساختمان دستگاه تناسلی، غدد جنسی یا وضعیت هورمونی هستند، در حالی که افراد تراجنسیتی اغلب از نظر ساختار زیستی طبیعی بوده و چالش اصلی آنها ناهماهنگی میان هویت جنسیتی و جنسیت زیستی است [۱۰]. با این حال، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که این وضعیت صرفاً منشأ روان‌شناختی ندارد و عوامل زیستی، به‌ویژه عوامل ژنتیکی و هورمونی، نیز ممکن است در شکل‌گیری آن نقش داشته باشند [۱۲،۱۱].

افزایش گزارش‌های مربوط به شیوع اختلال هویت جنسیتی در سال‌های اخیر، اهمیت انجام مطالعات مولکولی در این زمینه را دوچندان کرده است [۱۳]. هرچند گزارش‌هایی از بروز این وضعیت در چندین عضو یک خانواده و نیز مطالعات محدودی بر روی دوقلوها منتشر شده، اما نتایج این مطالعات یکسان نبوده و هنوز امکان تفکیک دقیق سهم عوامل ژنتیکی و محیطی فراهم نشده است [۱۲]. همچنین تاکنون شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر نقش مستقیم محیط اجتماعی پس از تولد در شکل‌گیری هویت جنسیتی ارائه نشده است. ازاین‌رو، به نظر می‌رسد روشن شدن سازوکارهای زیستی این پدیده مستلزم انجام پژوهش‌های چندرشته‌ای و جامع باشد.

مطالعه افراد تراجنسیتی یکی از مناسب‌ترین راهکارها برای بررسی مبانی زیستی هویت جنسیتی محسوب می‌شود. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که ناهنجاری‌های کروموزومی، جهش در ژن‌های کلیدی تعیین‌کننده جنسیت و اختلالات هورمونی می‌توانند در برخی موارد با اختلالات هویت یا تمایز جنسیتی مرتبط باشند [۱۰]. ژن‌های اتوزومی متعددی از جمله *WT1*، *NR5A1 (SF1)*، *SOX9*، *WNT4*، *DMRT1*، *DMRT2* و *DAX1* در شبکه تنظیمی تعیین جنسیت نقش دارند، اگرچه سازوکار دقیق تعامل آنها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

در مطالعه حاضر، هیچ تفاوت معناداری در ژن‌های *SOX9*، *CYP19A1* و *SRY* مشاهده نشد. این یافته با نتایج مطالعه Lombardo و همکاران در ایتالیا همخوانی دارد که طبیعی بودن ژن *SRY* را در تمامی افراد تراجنسیتی مرد به زن گزارش کردند و نتیجه گرفتند که اختلال هویت جنسیتی احتمالاً با جهش در ژن‌های اصلی تعیین‌کننده جنسیت ارتباط مستقیمی ندارد [۱۴]. اگرچه Robin در سال ۱۹۹۳ احتمال نقش ژن *SRY* را مطرح کرده بود [۱۰]، اما تاکنون شواهد کافی برای تأیید این فرضیه ارائه نشده است. در مقابل، مطالعات دیگری نشان داده‌اند که جهش‌های *SOX9* می‌توانند در افراد دارای کاریوتیپ 46,XY موجب اختلالات تکوین غدد جنسی شوند [۱۵]، هرچند چنین تغییری در نمونه‌های مطالعه حاضر مشاهده نشد.

در زمینه ژن‌های مرتبط با مسیرهای هورمونی نیز نتایج مطالعات پیشین متفاوت بوده است. برای مثال، بررسی پلی‌مورفیسم ژن ۵ آلفا ردوکتاز ارتباط معناداری با تراجنسیتی مرد به زن یا زن به مرد نشان نداد، در حالی که پلی‌مورفیسم ژن *CYP17* در برخی مطالعات با افراد تراجنسیتی زن به مرد ارتباط داشت، اما چنین ارتباطی در افراد مرد به زن مشاهده نشد [۷]. یافته‌های مطالعه حاضر نیز ارتباط مستقیمی میان ژن *CYP19A1* و تراجنسیتی مرد به زن نشان نداد.

هورمون‌های جنسی نیز نقش مهمی در تمایز و رشد مغز دارند. در پستانداران، صفات جنسی ثانویه تحت تأثیر هورمون‌های ترشح‌شده از غدد جنسی شکل می‌گیرند. شواهد موجود نشان می‌دهد که آندروژن‌ها، چه به‌طور مستقیم و چه پس از تبدیل به استروژن، در سازمان‌دهی مغز جنینی نقش دارند. همچنین، مطالعات انجام‌شده بر روی فرزندان مادران مبتلا به برخی اختلالات غدد درون‌ریز نشان داده که مواجهه جنین با سطوح بالاتر آندروژن پیش از تولد ممکن است با شکل‌گیری هویت جنسیتی مردانه و مواجهه کمتر با این هورمون‌ها با هویت جنسیتی زنانه ارتباط داشته باشد [۱۶].

گیرنده‌های استروژن شامل دو ایزوفرم اصلی *ESR1* و *ESR2* هستند که الگوی بیان بافتی و عملکردهای متفاوتی دارند. *ESR1* عمدتاً در رحم، پروستات، هیپوفیز، مغز، عضلات اسکلتی و سلول‌های خونی بیان می‌شود، در حالی که *ESR2* در طیف گسترده‌تری از بافت‌ها حضور دارد و در بسیاری از مسیرهای زیستی عملکردی متمایز یا حتی متضاد با *ESR1* دارد [۱۷]. در مطالعه حاضر، پلی‌مورفیسم c.975G>C در ژن *ESR1* در ۹ شرکت‌کننده مشاهده شد. اگرچه این واریانت بر اساس معیارهای ACMG خوش‌خیم تلقی می‌شود، وجود آن می‌تواند زمینه انجام مطالعات گسترده‌تر بر روی تنوع ژنتیکی این ژن در جمعیت ایرانی را فراهم کند. نتایج ما تا حدی با مطالعه‌ای که چندین پلی‌مورفیسم ژن ESR را در افراد تراجنسیتی مرد به زن گزارش کرده بود، همسو است [۱۸].

محدودیت‌های مطالعه

مطالعه حاضر با چند محدودیت مهم همراه بود که باید در تفسیر نتایج مورد توجه قرار گیرد. مهم‌ترین محدودیت، حجم نمونه نسبتاً کوچک (۲۷ نفر) بود که قدرت آماری مطالعه را کاهش داده و امکان انجام تحلیل‌های جامع ارتباط ژنتیکی را محدود کرد. همچنین، جامعه مورد مطالعه تنها شامل افرادی بود که در طول یک سال برای طی مراحل قانونی تغییر جنسیت به اداره کل پزشکی قانونی اصفهان مراجعه کرده بودند. بنابراین، تعمیم نتایج به سایر جمعیت‌ها باید با احتیاط انجام شود.

علاوه بر این، به دلیل محدودیت‌های مالی، مطالعه تنها بر اگزون‌هایی از ژن‌های *ESR1*، *CYP19A1*، *SOX9*، *NR5A1* و *SRY* متمرکز بود که بیشترین میزان واریانت برای آنها گزارش شده بود. ازاین‌رو، بررسی کامل

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

توالی ژن‌ها، تعیین توالی اگزوم یا ژنوم و همچنین تحلیل الگوی بیان ژن‌های مرتبط، می‌تواند در مطالعات آینده اطلاعات جامع‌تر و دقیق‌تری درباره زمینه‌های ژنتیکی اختلال هویت جنسیتی فراهم کند.

در این مطالعه تنها یک واریانت با اهمیت بالقوه، یعنی c.653C>T در ژن *NR5A1*، شناسایی شد. بررسی خانوادگی و انجام تحلیل شجره‌نامه در خانواده فرد حامل این واریانت می‌توانست اطلاعات ارزشمندی درباره الگوی وراثت و اهمیت بالینی آن ارائه دهد، اما به دلیل در دسترس نبودن والدین و سایر اعضای خانواده، انجام این بررسی امکان‌پذیر نبود.

نتیجه‌گیری

«هویت جنسیتی» بازتاب درک و احساس درونی فرد از جنسیت خود است و ممکن است همواره با «جنسیت زیستی» او همخوانی نداشته باشد. در مقابل، جنسیت زیستی بر اساس عواملی مانند ترکیب کروموزومی، غدد جنسی و ویژگی‌های آناتومیک تعیین می‌شود. شواهد موجود نشان می‌دهد که شکل‌گیری هویت جنسیتی حاصل تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی، هورمونی، عصبی و محیطی است و احتمالاً مجموعه‌ای از فرآیندهای زیستی غیرقابل بازگشت در دوران تکوین جنینی در این فرآیند نقش دارند. با این حال، ارتباط دقیق میان این عوامل زیستی و هویت جنسیتی هنوز به‌طور کامل روشن نشده است. در مطالعه حاضر، هیچ ارتباط مستقیمی میان واریانت‌های شناسایی‌شده در اگزون‌های بررسی‌شده ژن‌های *SOX9*، *NR5A1*، *ESR1*، *CYP19A1* و *SRY* و اختلال هویت جنسیتی مشاهده نشد. با این وجود، این یافته‌ها نقش عوامل ژنتیکی را در شکل‌گیری هویت جنسیتی رد نمی‌کنند، بلکه نشان می‌دهند که سهم ژنتیک احتمالاً از طریق سازوکارهای پیچیده‌تری اعمال می‌شود. این سازوکارها می‌توانند شامل واریانت‌های سایر ژن‌های مرتبط، تغییرات در نواحی تنظیمی و غیرکدکننده ژنوم، برهم‌کنش‌های ژن ژن، تغییرات اپی‌ژنتیکی و یا اثرات تجمعی چندین ژن (Polygenic Effects) باشند که در رویکرد تعیین توالی هدفمند به‌کاررفته در این مطالعه قابل ارزیابی نبوده‌اند. در مجموع، یافته‌های این پژوهش بر پیچیدگی مبانی ژنتیکی هویت جنسیتی تأکید می‌کنند و ضرورت انجام مطالعات گسترده‌تر با حجم نمونه بیشتر، گروه‌های کنترل مناسب، تعیین توالی کامل ژنوم یا اگزوم، بررسی پروفایل بیان ژن‌های مرتبط با تعیین جنسیت و ارزیابی عملکردی واریانت‌های ژنتیکی را برای روشن‌تر شدن مکانیسم‌های مولکولی این پدیده نشان می‌دهند.

تشکر و قدردانی: از مرکز تحقیقات پزشکی قانونی به خاطر فراهم کردن تجهیزات و محیط تحقیقاتی این مطالعه قدردانی می‌کنیم.

تأییدیه اخلاقی: این مطالعه پس از تأیید کمیته تحقیقات دانشگاه و کمیته اخلاق سازمان پزشکی قانونی با کد اخلاق IR.LMO.REC.1398.040 به تاریخ تصویب ۲۵ اسفند ۱۳۹۸ صورت پذیرفت. با توجه به ماهیت حساس پژوهش و مشارکت افراد تراجنسیتی، تمامی مراحل مطالعه با رعایت اصول اخلاق پژوهش، از جمله احترام به استقلال شرکت‌کنندگان، حفظ محرمانگی اطلاعات و صیانت از سلامت روان آنان انجام شد. مشارکت در پژوهش کاملاً داوطلبانه بود و پیش از نمونه‌گیری، اهداف مطالعه به‌طور کامل برای شرکت‌کنندگان تشریح شد. سپس رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از تمامی افراد اخذ شد. تمامی اطلاعات فردی پیش از تجزیه و تحلیل به‌صورت ناشناس کدگذاری شد. انتخاب شرکت‌کنندگان و ارزیابی‌های بالینی توسط سازمان پزشکی قانونی و مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی ملی انجام گرفت و ارزیابی‌های روان‌شناختی نیز توسط متخصصان واجد شرایط صورت گرفت. همچنین، طراحی، اجرای پژوهش و گزارش نتایج با هدف پیشگیری از هرگونه انگ‌زنی و ارائه یافته‌ها در چارچوبی علمی، بی‌طرفانه و مبتنی بر شواهد انجام شد.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچگونه تضاد منافعی وجود ندارد.

تأمین‌کنندگان مالی هیچ نقشی در طراحی مطالعه، جمع‌آوری، تجزیه و تحلیل یا تفسیر داده‌ها، نوشتن رونوشت اولیه یا تصمیم‌گیری برای انتشار نتایج نداشتند.

منابع مالی: بخشی از این تحقیق توسط اداره کل پزشکی قانونی استان اصفهان، ایران، با شماره قرارداد ۱۷۰۷۶۰ تأمین مالی شده است.

References

1. Windley SP, Wilhelm D. Signaling pathways involved in mammalian sex determination and gonad development. Sex Dev. 2016;9(6):297-315. doi: 10.1159/000444065.
2. Ratnu VS, Emami MR, Bredy TW. Genetic and epigenetic factors underlying sex differences in the regulation of gene expression in the brain. J Neurosci Res. 2017;95(1-2):301-10. doi: 10.1002/jnr.23886.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]

3. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. Biol Psychiatry. 2009;65(1):93-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.08.033.
4. Gilbert SF. Developmental biology, the stem cell of biological disciplines. PLoS Biol. 2017;15(12):e2003691. doi: 10.1371/journal.pbio.2003691.
5. Domenice S, Correa R, Costa E, Nishi M, Vilain E, Arnhold I, et al. Mutations in the SRY, DAX1, SF1 and WNT4 genes in Brazilian sex-reversed patients. Braz J Med Biol Res. 2004;37(1):145-50. doi: 10.1590/S0100-879X2004000100020.
6. Chen L, Ding X, Wei X, Li L. Investigation of mutations in the SRY, SOX9, and DAX1 genes in sex reversal patients from the Sichuan region of China. Genet Mol Res. 2014;13(1):1518-26. doi: 10.4238/2014.March.12.4.
7. 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(1):56-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.056.
8. Moradi MT, Yari K, Khodarahmi R. A novel, efficient, fast and inexpensive DNA extraction protocol from whole blood applicable for studying drug-DNA interaction. J Rep Pharm Sci. 2014;3(1):80-4. doi: 10.4103/2322-1232.222550.
9. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. SRY-negative 46, XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. MHR: Basic science of reproductive medicine. 2006;12(5):341-6. doi: 10.1093/molehr/gal030.
10. Terra T, Schafer JL, Pan PM, Costa AB, Caye A, Gadelha A, et al. Mental health conditions in Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, Queer and Asexual youth in Brazil: A call for action. J Affect Disord. 2022;298:190-3. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.108.
11. Thompson L, Sarovic D, Wilson P, Sämfjord A, Gillberg C. A PRISMA systematic review of adolescent gender dysphoria literature: 2) mental health. PLOS Global Public Health. 2022;2(5):e0000426. doi: 10.1371/journal.pgph.0000426.
12. Karamanis G, Karalexi M, White R, Frisell T, Isaksson J, Skalkidou A, et al. Gender dysphoria in twins: a register-based population study. Sci Rep. 2022;12(1):13439. doi: 10.1038/s41598-022-17749-0.
13. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. Eur Psychiatry. 2015;30(6):807-15. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.04.005.
14. Lombardo F, Toselli L, Grassetti D, Paoli D, Masciandaro P, Valentini F, et al. Hormone and genetic study in male to female transsexual patients. J Endocrinol Invest. 2013;36(8):550-7.
15. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kwok C, Weller PA, Stevanović M, et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. Nature. 1994;372(6506):525-30. doi: 10.1038/372525a0.
16. Goldstein JM, Hale T, Foster SL, Tobet SA, Handa RJ. Sex differences in major depression and comorbidity of cardiometabolic disorders: impact of prenatal stress and immune exposures. Neuropsychopharmacology. 2018;44(1):59-70. doi: 10.1038/s41386-018-0146-1.
17. Aranda G, Fernández-Rebollo E, Pradas-Juni M, Hanzu FA, Kalko SG, Halperin I, et al. Effects of sex steroids on the pattern of methylation and expression of the promoter region of estrogen and androgen receptors in people with gender dysphoria under cross-sex hormone treatment. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;172:20-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.05.010.
18. Fernández R, Delgado-Zayas E, Ramírez K, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, Esteva I, et al. Analysis of four polymorphisms located at the promoter of the estrogen receptor alpha ESR1 gene in a population with gender incongruence. Sex Med. 2020;8(3):490-500. doi: 10.1016/j.esxm.2020.04.002.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-11-11]