

Epigenetic changes induced by gender-affirming hormone therapy in individuals with gender dysphoria: a systematic review

Parinaz kalejahi¹ , Sara Pourrazavi¹ , Ali Reza Shafiee-Kandjani^{2*} 

¹Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Research Center of Philosophy and History of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 20 Jul 2025

Revised: 27 Sep 2025

Accepted: 29 Sep 2025

ePublished: 6 Oct 2025

Keywords:

- Epigenetics
- Hormone Therapy
- Gender Identity Disorder
- Gender Dysphoria
- DNA Methylation

Abstract

Background. Epigenetic changes can be affected by gender-adaptive hormone therapy (GAHT) in individuals with gender dysphoria. These changes may help to regulate identity better and reduce sexual dissatisfaction. Therefore, this systematic review was conducted to investigate the epigenetic effects of GAHT on these individuals.

Methods. Using keywords related to the study topic, a comprehensive and structured search was conducted in Medline (PubMed), Scopus, and Web of Science databases without time limits until the publication date of December 2024. After reviewing the inclusion and exclusion criteria, relevant articles were selected and reviewed.

Results. Of the 421 articles identified after reviewing the title and abstract, 25 articles were included in the study, and 5 articles were selected for the final analysis. The research data demonstrated substantial epigenetic modifications through DNA methylation patterns in the ESR1, ESR2, AR, PRR4, and VMP1 genes following GAHT treatment, indicating that gender identity influences the development of secondary sex characteristics.

Conclusion. The present study demonstrated that GAHT may play a crucial role in regulating gene expression and cellular processes related to gender identity through epigenetic modifications. However, larger studies with larger samples and more advanced epigenetic methods are needed to develop optimal and effective hormonal protocols.

Practical Implications. Identifying epigenetic changes that can predict a favorable response or adverse effects of GAHT will pave the way for more precise and personalized medical care.

How to cite this article: Kalejahi P, Pourrazavi S, Shafiee-Kandjani A R. Epigenetic changes induced by gender-affirming hormone therapy in individuals with gender dysphoria: a systematic review. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;47(4):. doi: 10.34172/mj.025.35090. Persian.

Extended Abstract

Background

Gender dysphoria (GD) is a complex condition characterized by a persistent conflict between an individual's experienced gender identity and the gender assigned at birth. The cause of GD is not fully understood, but biological, genetic, hormonal, and environmental factors are suggested to play a role. As an essential component of a medical transition,

gender-affirming hormone therapy (GAHT) is a valuable way to match the external aspects of your body to your internal gender identity by reducing gender dysphoria. While the physiological and metabolic effects of GAHT have been extensively studied, the epigenetic effects GAHT entails in terms of whether GAHT can change DNA methylation and other epigenetic mechanisms that mediate gene

*Corresponding author; Email: Shafieear@yahoo.com

© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 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.

expression, brain function, and sexual differentiation are less well-known. These epigenetic effects may provide useful information on the biological basis of GD. Understanding these changes can provide valuable insights into the biological underpinnings of GD and enhance the precision of therapeutic strategies.

Methods

This systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. A comprehensive literature search was performed in December 2024 across four major electronic databases: PubMed, Scopus, and Web of Science. The search strategy incorporated both Medical Subject Headings (MeSH) and free-text keywords related to gender-affirming hormone therapy (GAHT), epigenetics, DNA methylation, histone modification, and gender dysphoria. Boolean operators (AND, OR) were used to combine and refine the search terms. Studies that examined transgender individuals on GAHT, and that included original data on epigenetic changes, including DNA methylation, histone changes, or changes to non-coding RNA, were eligible for inclusion. Observational studies, clinical studies, and preclinical studies were all acceptable types of studies. Any article published in English or Persian without a timeframe restriction up until December 2024 was considered for inclusion. Studies that were excluded included review articles, opinion articles, case reports that had a small sample size and/or did not have generalizable results, studies that did not have full-text access, studies with methodological and procedural flaws, studies that did not address an epigenetic mechanism related to GAHT.

Screening was executed independently by two reviewers assessing whether titles, abstracts, or full texts were relevant. Disagreements were settled through discussions with a third reviewer. Relevant data from the included studies were extracted into a data extraction template. The data extraction template included: author, year of publication, country, study design, sample size, hormone therapy type and duration, study design, epigenetics outcomes

measured, and key findings. The Newcastle- Ottawa Scale (NOS) was used to determine methodological quality and risk of bias. Studies must obtain a minimum of 5 out of 9 on NOS for the study to be used in the final synthesis.

Results

From an initial pool of 421 articles, 25 full-text studies were assessed, and 5 studies met the eligibility criteria. These five studies, published between 2017 and 2022, included a total of 123 participants. Two studies were conducted in Spain, two in Australia, and one in Italy. All studies focused on individuals diagnosed with GD who were undergoing GAHT, either testosterone-based masculinizing therapy for AFAB individuals or estrogen/anti-androgen-based feminizing therapy for AMAB individuals.

DNA Methylation of Estrogen Receptors (ESR1 and ESR2):

Multiple studies have observed substantial changes in the methylation profiles of the ESR1 and ESR2 genes. For example, Fernández and colleagues (2020) reported that trans men had greater methylation in the RIII promoter region of ESR1 after six months of testosterone exposure that was approximately consistent with patterns seen in cisgender males. Pallotti et al. (2022) similarly reported an increase in ESR2 promoter methylation at 6 and 12 months of testosterone exposure. That methylation of the ESR2 gene promoters was related to serum testosterone levels and age as measured at 6 and 12 months. These data suggest that potential epigenetic modifications in estrogen receptor expression may occur through GAHT, which could be associated with both neuroendocrine and phenotypic congruence.

Changes in Androgen Receptor (AR) Methylation:

Hormone therapy involving anti-androgens and estrogens in trans women was associated with increased methylation in the AR gene, leading to decreased AR expression. Aranda et al. (2017) reported that feminizing GAHT influenced both AR methylation and its expression levels, reflecting a possible mechanism by which hormone therapy suppresses masculinizing features.

Broader Epigenomic Changes:

Studies using genome-wide methylation analysis (Shepherd et al., 2022; El-Osta, 2022) identified thousands of differentially methylated positions (DMPs) and regions (DMRs) across the genome. Most changes were found in autosomal CpG sites and were hormone- and time-dependent. However, methylation patterns in sex-specific regions, particularly those established during early development, were largely resistant to GAHT. Notably, some age-related and sex-specific DMPs (e.g., in PRR4 and VMP1) did exhibit modification, indicating the partial plasticity of the epigenome in response to exogenous hormones.

Gene-Specific Effects (PRR4, VMP1):

The H19 gene, known for its role in growth regulation and imprinting, exhibited subtle changes in methylation after hormone therapy. In trans men, hypomethylation of PRR4 was observed, aligning their epigenetic profiles with those of cis men. Similarly, trans women showed increased methylation

in the 3' UTR of VMP1, resembling cis-female profiles. These gene-specific changes may influence developmental and neurobehavioral pathways related to gender identity and sexual differentiation.

Conclusion

This systematic review reveals that gender-affirming hormone therapy induces meaningful epigenetic changes in transgender individuals, particularly in DNA methylation patterns of hormone receptor genes and other regulatory regions. These changes are likely to contribute to physiological and neurodevelopmental alignment with an affirmed gender identity. However, current evidence is constrained by methodological limitations, including small sample sizes, narrow tissue analysis, and short follow-up periods. Future research should employ larger, longitudinal cohorts, integrate multiple epigenetic markers, and explore tissue-specific effects to elucidate the biological mechanisms and long-term implications of GAHT fully.

تغییرات اپی ژنتیکی هورمون‌درمانی تطبیق جنسیت در افراد دارای ملال جنسیتی: مرور نظام مند

پری‌ناز کله‌جاهی^۱، سارا پوررضوی^۱، علیرضا شفیعی‌کندجانی^۲

^۱مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲مرکز تحقیقات فلسفه و تاریخ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

In Press

چکیده

زمینه. تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توانند تحت تأثیر هورمون‌درمانی تطبیق جنسیت (GAHT) در افراد مبتلا به ملال جنسیتی قرار گیرند. این تغییرات ممکن است به تنظیم بهتر هویت جنسیتی و کاهش نارضایتی روانی-جنسی کمک کنند. بر این اساس، مطالعه حاضر به‌صورت یک مرور نظام‌مند با هدف بررسی تغییرات اپی‌ژنتیکی پس از هورمون‌درمانی در این افراد انجام شد.

روش‌کار. با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط، جستجویی جامع و ساختارمند در پایگاه‌های (Medline (PubMed، Web of Science و Scopus، بدون محدودیت زمانی تا دسامبر ۲۰۲۴ انجام شد. پس از اعمال معیارهای ورود و خروج، مقالات مرتبط انتخاب و مورد تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها. از میان ۴۲۱ مقاله شناسایی‌شده، پس از بررسی عنوان و چکیده، ۲۵ مقاله وارد مطالعه شدند و در نهایت ۵ مقاله واجد شرایط به مرحله نهایی تحلیل راه یافتند. نتایج نشان دادند که تغییرات اپی‌ژنتیکی قابل توجهی، به‌ویژه در الگوهای متیلاسیون DNA ژن‌هایی همچون ESR1، ESR2، AR، PRR4 و VMP1 پس از GAHT رخ می‌دهد که می‌تواند در همسوسازی یا تعدیل صفات ثانویه جنسی نقش داشته باشد.

نتیجه‌گیری. یافته‌های این مطالعه نشان داد که GAHT ممکن است از طریق القای تغییرات اپی‌ژنتیکی، نقش موثری در تنظیم بیان ژن‌ها و فرآیندهای سلولی مرتبط با هویت جنسیتی ایفا کند. با این حال، انجام مطالعات گسترده‌تر با حجم نمونه بزرگ‌تر و استفاده از روش‌های پیشرفته اپی‌ژنتیکی، برای توسعه پروتکل‌های هورمونی بهینه و مؤثر ضروری است.

پیامدهای عملی. درک عمیق‌تر از اثرات اپی‌ژنتیکی هورمون‌درمانی می‌تواند به بهبود مداخلات درمانی و ارتقای پشتیبانی‌های بالینی برای افراد دارای ملال جنسیتی منجر شود.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۴/۲۹
اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۷/۵
پذیرش: ۱۴۰۴/۷/۷
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۷/۱۴

کلیدواژه‌ها:

- اپی ژنتیک
- هورمون‌درمانی
- اختلال هویت جنسیتی
- ملال جنسیتی
- متیلاسیون DNA

مقدمه

تمایل به تغییر جنسیت در این افراد افزایش یابد.^۱ با این حال، در صورت دسترسی به درمان مناسب و پذیرش اجتماعی، افراد می‌توانند زندگی رضایت‌بخشی را مطابق با هویت جنسیتی خود تجربه کنند.^۲ درمان ملال جنسیتی (GD) معمولاً ترکیبی از رویکردهای روان‌درمانی، هورمون‌درمانی و جراحی تطبیق جنسیت است.^{۳-۹} هورمون‌درمانی تطبیق جنسیت (GAHT) به‌عنوان یک مداخله پزشکی ضروری، با هدف همسوسازی ویژگی‌های فیزیکی با هویت جنسیتی افراد انجام می‌شود و نقش مهمی در کاهش نارضایتی جنسیتی و ارتقای کیفیت زندگی دارد. GAHT به دو دسته هورمون‌درمانی زنانه و مردانه تقسیم می‌شود. در نوع زنانه، استروژن

ناهماهنگی جنسیتی یا ملال جنسیتی (GD) با عدم تطابق آشکار و پایدار میان تجربه فرد از جنسیت خود و جنسیتی که در بدو تولد به او نسبت داده شده است، تعریف می‌شود.^۱ این ناهماهنگی می‌تواند منجر به چالش‌های روانی و عاطفی متعددی شود.^{۲،۳} علت دقیق بروز ملال جنسیتی هنوز به‌طور کامل مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد عوامل زیستی، ژنتیکی، هورمونی و محیطی در ایجاد آن نقش داشته باشند.^{۴،۵} همچنین تعامل نامناسب والدین با فرزند، تربیت غیراصولی، کلیشه‌های جنسیتی در خانواده و نبود حمایت و پذیرش اجتماعی، می‌توانند سلامت روانی کودکان و نوجوانان را به خطر انداخته و بر هویت جنسیتی آنان اثر بگذارند؛ به‌گونه‌ای که

تغییرات اپی‌ژنتیکی ممکن است نقش مهمی در تنظیم تغییرات فنوتیپی پس از هورمون‌درمانی ایفا کنند.^{۲۱} در نتیجه، مطالعه حاضر با هدف مرور و جمع‌آوری شواهد مربوط به تغییرات اپی‌ژنتیکی ناشی از GAHT انجام شد تا با تبیین مکانیسم‌های مولکولی و شناسایی الگوهای رایج، پیامدهای بالینی آن روشن‌تر شود و مسیر بهبود مداخلات درمانی و کاهش عوارض جانبی هموار گردد.

روش کار

این مطالعه بر اساس دستورالعمل Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) انجام شد. جستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed/MEDLINE، Scopus و Web of Science انجام گرفت. جزئیات استراتژی جستجو در هر پایگاه به‌طور جداگانه در پیوست ارائه شده است. علاوه بر این، جستجوی دستی با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط با تغییرات اپی‌ژنتیک، GAHT و افراد مبتلا به ملال جنسیتی صورت گرفت. همچنین برای شناسایی متون خاکستری، از موتورهای جستجوی Google و CDC WONDER استفاده شد.

مطالعات واجد شرایط ورود به این مرور شامل موارد زیر بودند:

۱. مقالاتی که تغییرات اپی‌ژنتیکی (مانند متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و RNAهای غیرکدکننده) مرتبط با GAHT در افراد مبتلا به ملال جنسیتی را بررسی کرده بودند.
۲. مطالعات با طرح‌های مختلف، شامل انواع مطالعات مشاهده‌ای که داده‌های مرتبط را گزارش کرده بودند.
۳. مقالات منتشرشده به زبان انگلیسی، بدون محدودیت زمانی تا دسامبر ۲۰۲۴.

مطالعاتی که دارای ویژگی‌های زیر بودند، از مرور حذف شدند:

۱. مقالات مروری، دیدگاه‌ها و گزارش‌های موردی با حجم نمونه بسیار محدود و داده‌های غیرقابل تعمیم.
۲. مطالعات با کیفیت پایین یا دارای ریسک بالای سوگیری.
۳. مقالات فاقد متن کامل.

استخراج داده‌ها

پس از حذف مقالات تکراری، عنوان و چکیده‌ها به‌طور مستقل توسط دو پژوهشگر (S.P و P.K) غربالگری شدند. در مرحله بعد، متن کامل مقالات واجد شرایط بازیابی و مجدداً ارزیابی گردید. داده‌ها با استفاده از فرم اختصاصی طراحی‌شده برای این مرور استخراج شدند. اطلاعات استخراج‌شده شامل نام نویسنده و سال

همراه با آنتی‌آندروژن‌ها (مانند اسپرونولاکتون) تجویز می‌شود و منجر به بروز ویژگی‌های ثانویه جنسی زنانه همچون رشد پستان، توزیع مجدد چربی و کاهش رشد موهای بدن می‌گردد. در نوع مردانه، عمدتاً از تستوسترون استفاده می‌شود که ویژگی‌های ثانویه جنسی مردانه نظیر افزایش موی بدن، بمرشدن صدا و افزایش توده عضلانی را ایجاد می‌کند و چرخه قاعدگی را سرکوب می‌سازد.^{۱۰، ۱۱} اگرچه اثرات فیزیولوژیک و متابولیک GAHT (مانند تغییرات ترکیب بدن، پروفایل لیپیدی و خطر ترومبوآمبولی) تا حد زیادی مستند شده‌اند،^{۱۲-۱۴} اما مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی این تغییرات، به‌ویژه در سطح اپی‌ژنتیکی، کمتر شناخته شده‌اند.^{۱۵} اپی‌ژنتیک به‌عنوان علمی نوین، پلی میان ژنتیک و محیط محسوب می‌شود و به مطالعه تغییراتی می‌پردازد که می‌توانند بر بیان ژن‌ها اثر بگذارند، بدون آن‌که تغییر مستقیمی در توالی DNA ایجاد شود. سه مکانیسم اصلی اپی‌ژنتیکی عبارت‌اند از: متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و RNAهای غیرکدکننده. تمایز اصلی این تغییرات از تغییرات ژنتیکی، برگشت‌پذیری آنهاست؛ هرچند برخی تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توانند از طریق تقسیم سلولی حفظ شده و حتی به نسل‌های بعد منتقل شوند.^{۱۶، ۱۷} هورمون‌ها قادرند تغییرات اپی‌ژنتیکی همچون متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی را در سلول‌ها القا یا تعدیل کنند. این تغییرات می‌توانند سبب فعال یا خاموش شدن بیان ژن‌ها شده و عملکرد سلول‌ها و بافت‌ها را تغییر دهند. هورمون‌های استروئیدی و تیروئیدی بیشترین اثر را در این زمینه دارند، زیرا می‌توانند به گیرنده‌های هسته‌ای متصل شوند و از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی، بیان ژن‌ها را تنظیم کنند.^{۱۸، ۱۹} از این رو، استفاده از GAHT به‌دلیل ماهیت استروئیدی این هورمون‌ها، می‌تواند تغییرات اپی‌ژنتیکی قابل‌توجهی در گیرندگان ایجاد کند.^{۲۰}

به‌عنوان نمونه، مطالعه‌ای که توسط پالوتی و همکاران در سال ۲۰۲۲ انجام شد، اثرات اپی‌ژنتیکی GAHT با تستوسترون را بر الگوی متیلاسیون پروموتور ژن گیرنده استروژن نوع ۲ (ESR2) در افراد AFAB (افرادی که در بدو تولد زن تعیین شده بودند) بررسی کرد. این پژوهش شامل ۱۳ فرد AFAB بود که قبل از شروع درمان و سپس در ماه‌های ۶ و ۱۲ پس از درمان با تستوسترون ارزیابی شدند. نتایج نشان داد که درصد متیلاسیون پروموتور ESR2 در ۶ ماه نخست به‌طور معناداری افزایش یافت. همچنین، پس از ۱۲ ماه درمان، سطح متیلاسیون ESR2 با سطح تستوسترون و سن بیماران مرتبط بود و تغییرات متیلاسیون با تعداد تکرارهای CA در گیرنده ERβ نیز همبستگی داشت. محققان نتیجه گرفتند که درمان با تستوسترون می‌تواند الگوی متیلاسیون ESR2 را تغییر دهد و این

عنوان، چکیده، مقدمه، روش‌ها، نتایج، منابع مالی و تعارض منافع را پوشش می‌دهد. بر اساس این معیارها، تمامی ۵ مطالعه وارد شده به مرور، از کیفیت گزارش‌دهی مطلوب و منطبق با استانداردهای مطالعات مشاهده‌ای برخوردار بودند.

یافته‌ها

در جستجوهای انجام‌شده، در مجموع ۴۲۱ مقاله شناسایی شد. پس از غربالگری عناوین و چکیده‌ها، تعداد ۲۵ مقاله واجد شرایط اولیه بودند که در نهایت ۵ مقاله برای تحلیل نهایی انتخاب شدند. متن کامل این مقالات در اختیار پژوهشگران قرار گرفت. مطالعات وارد شده در فاصله سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۲ انجام شده بودند: دو مطالعه در اسپانیا^{۲۳، ۲۴}، دو مطالعه در استرالیا^{۲۵، ۲۶} و یک مطالعه در ایتالیا^{۲۱}. محدوده سنی شرکت‌کنندگان ۱۷ تا ۴۳ سال و حجم نمونه کلی ۱۲۳ نفر بود. افراد بررسی‌شده شامل ۱۰ مرد سیس‌چندر، ۱۰ زن سیس‌چندر، ۶۱ مرد ترنس (FtoM) و ۴۸ زن ترنس (MtoF) بودند. مدت پیگیری پس از دریافت GAHT بین ۶ تا ۱۲ ماه متغیر بود. مشخصات کلی مطالعات در جدول ۲ و شکل ۱ ارائه شده است.

انتشار، کشور محل انجام مطالعه، حجم نمونه، سن شرکت‌کنندگان، نوع مطالعه، مدت پیگیری، پیامدها و نتایج اصلی بود. اختلاف نظرها از طریق بحث یا مشورت با نویسنده سوم برطرف شد.

ارزیابی کیفیت و خطر سوگیری

برای ارزیابی کیفیت مطالعات واردشده و میزان خطر سوگیری، از مقیاس نیوکاسل-اتاوا (Newcastle-Ottawa Scale; NOS) استفاده شد. این ابزار که توسط کاکرین توصیه شده است، حداکثر نمره ۹ را در سه حوزه اصلی: انتخاب گروه‌های مطالعه، مقایسه‌پذیری گروه‌ها و تعیین مواجهه یا پیامد مورد نظر اختصاص می‌دهد.^{۲۲} بر اساس این مقیاس، مطالعه پالوتی^{۲۱}، آراندا^{۲۴} و شفرد^{۲۶} نمره ۵ (کیفیت متوسط)، مطالعه ال-استا^{۲۵} نمره ۶ (کیفیت متوسط) و مطالعه فرناندز^{۲۳} نمره ۷ (کیفیت خوب) کسب کردند. نمرات کیفیت مطالعات در جدول ۱ ارائه شده است.

ارزیابی کیفیت گزارش‌دهی مقالات

برای ارزیابی کیفیت گزارش‌دهی مقالات، از چک‌لیست STROBE استفاده شد. این ابزار شامل ۲۲ آیتم است که بخش‌های

جدول ۱. ارزیابی کیفیت مقالات منتخب براساس مقیاس ارزیابی کیفیت نیوکاسل-اتاوا

نویسنده ، سال	نماینده نمونه	حجم نمونه	غیر پاسخگویان	تشخیص قرار گرفتن در معرض	آزمودنی‌ها در گروه‌های پیامدهای مختلف قابل مقایسه هستند	قابلیت مقایسه	نتایج	نمره
فرناندز (۲۰۲۰) ^{۲۳}	۱	۱	۱	۱	۱	۰	ارزیابی آماری	۷
پالوتی (۲۰۲۲) ^{۲۱}	۱	۰	۱	۱	۰	۰	نتایج	۵
شفرد (۲۰۲۲) ^{۲۶}	۱	۰	۱	۱	۰	۰	آزمون آماری	۵
ال-استا (۲۰۲۲) ^{۲۵}	۱	۱	۱	۱	۰	۰	نتایج	۶
آراندا (۲۰۱۷) ^{۲۴}	۱	۰	۱	۱	۰	۰	آزمون آماری	۵

جدول ۲. خلاصه مطالعات مورد بررسی در مطالعه حاضر

نویسنده و سال چاپ	کشور	حجم نمونه	سن (سال)	نوع مطالعه	مدت پیگیری	پیامد	نتیجه‌گیری
فرناندز (۲۰۲۰) ^{۲۳}	اسپانیا	۱۰ مرد سیس‌چندر ۱۰ زن سیس‌چندر ۱۰- مرد ترنس (زن به مرد)	18-40	مشاهده‌ای پروسپکتیو	۶ ماه بعد از GAHT	-مردان سیس‌چندر در جایگاه‌های CpG ۵۰۹، ۳۰۶، 297 و در کل قطعه، درجه متیلاسیون بالاتری نسبت به زنان سیس‌چندر نشان دادند (به ترتیب : ۹۷/۷٪ در مقابل ۸۱/۶٪ ، ۱۰۰٪ در مقابل ۹۲/۱٪)	هورمون درمانی الگوی متیلاسیون پروموتور ESR1 را در افراد ترنس تغییر می‌دهد و باعث می‌شود پروفایل اپی‌ژنتیکی آنها بیشتر به هویت جنسیتی‌شان شبیه شود. متیلاسیون ESR1 RIII ممکن است در اختلال هویت جنسیتی نقش داشته باشد

نویسنده و سال چاپ	کشور	حجم نمونه	سن (سال)	نوع مطالعه	مدت پیگیری	پیامد	نتیجه گیری
		۱۰- زن ترنس (مرد به زن) مجموع: ۴۰ شرکت کننده				۹۷/۷٪ در مقابل ۷۸/۹ و ۹۲/۱٪ در مقابل ۸۶٪ - مردان ترنس در جایگاه‌های ۳۰۶، ۳۷۲ و در کل قطعه، سطح متیلاسیون پایین‌تری نسبت به زنان ترنس نشان دادند ((به ترتیب: ۸۲/۶٪ در مقابل ۹۵/۷٪، ۷۰/۲٪ در مقابل ۷۸/۷٪، ۸۲/۶٪ در مقابل در مقابل ۸۸/۲٪) - پس از GAHT، در مردان تحت درمان با تستوسترون، در مکان CPG, 405 372 تغییر معنی داری دیده شد) به ترتیب ۹۸/۹۷٪ در مقابل ۷۰/۲٪، ۷۲/۴٪ در مقابل ۵۳/۲٪ - همچنین کل میزان متیلاسیون کل قطعه RIII در مردان ترنس افزایش یافت (از ۸۲/۶٪ به ۸۸/۵٪)	
پالوتی (۲۰۲۲) ^{۳۱}	ایتالیا	۱۳ فرد تراجنسیتی AFAB (در بدو تولد زن تعیین شده)	۴۰-۱۸	مقدماتی پروسپکتیو	۶ ماه و ۱۲ ماه بعد از GAHT	متیلاسیون پروموتور ESR2: افزایش قابل توجه در ۶ ماه و ۱۲ ماه پس از درمان با تستوسترون (از ۳/۷٪ به ۱۰/۶٪ و ۹/۴٪) - میانگین تعداد تکرارهای CA در گیرنده ERβ و تکرارهای CAG در گیرنده آندروژن به ترتیب ۱/۴±۲۲/۱ و ۱/۹±۲۳/۱ است که به تغییرات متیلاسیون مرتبط بودند.	تستوسترون آگزوژن در افراد ترنس AFAB، متیلاسیون پروموتور ESR2 را، به خصوص در ۶ ماه اول افزایش می‌دهد. این تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است به عنوان نشانگرهای درمان آندروژنی عمل کنند و تحت تأثیر سن و سطح تستوسترون قرار گیرند.
شفرد (۲۰۲۲) ^{۳۲}	استرالیا	۱۳ زن تراجنسیتی (مرد به زن) ۱۳ مرد تراجنسیتی (زن به مرد) مجموع: ۲۶ شرکت کننده	۲۰-۶۰	مشاهده ای پروسپکتیو	۶ ماه و ۱۲ ماه بعد از GAHT	- پس از ۱۲ ماه GAHT، اکثر DMPها در مردان ترنس افزایش متیلاسیون نشان دادند، در حالی که اکثر DMPها در زنان ترنس کاهش متیلاسیون را نشان دادند. - DMR مردانه ساز (PRR4) پس از هورمون درمانی بیشترین تغییر را نشان داد :: متیلاسیون پایه در مردان متولد شده حدود ۱۲٪ کمتر بود ($\approx 0/12\Delta\beta$) - DMR زنانه ساز (VMP1) نیز بیشترین کاهش را داشت	GAHT باعث تغییرات پیشرونده و اختصاصی هورمون در متیلاسیون DNA در عرض ۶ تا ۱۲ ماه شد، به طوری که مردان ترنسجندر بیشتر افزایش و زنان ترنسجندر بیشتر کاهش متیلاسیون را نشان دادند. اکثر جایگاه‌های متیلاسیون کروموزوم X و جایگاه‌های متیلاسیون اختصاصی جنسیت مادام‌العمر بدون تغییر باقی ماندند، اما برخی از جایگاه‌های اختصاصی جنسیت مرتبط با سن، مانند PRR4 و VMP1، به سمت الگوی متیلاسیون جنس مخالف تغییر جهت دادند.
ال-استا (۲۰۲۲) ^{۲۵}	استرالیا	۱۳ زن تراجنسیتی و	۶۱-۲۲	مشاهده ای پروسپکتیو	۶ ماه و ۱۲ ماه	- زنانه سازی GAHT (: همراه با خوشه‌هایی از هیپومتیلاسیون (کاهش متیلاسیون).	GAHT منجر به تغییرات واضح و اختصاصی متیلاسیون DNA در افراد ترنس جندر میشود که بر متیلاسیون

نویسنده و سال چاپ	کشور	حجم نمونه	سن (سال)	نوع مطالعه	مدت پیگیری	پیامد	نتیجه‌گیری
		۱۳ مرد تراجنسیتی			بعد از GAHT	-مردانه‌سازی GAHT : همراه با خوشه‌هایی از هیپرمتیلاسیون (افزایش متیلاسیون). برخی از تغییرات متیلاسیون گذرا بودند و پس از ۱۲ ماه به حالت اولیه بازگشتند. زنانه‌سازی GAHT: کاهش متیلاسیون در ۳' UTR VMP1. مردانه‌سازی GAHT: کاهش متیلاسیون در پروموتور PRR4، به صورت وابسته به جنس و سن.	DNA سلولهای ایمنی به روشهایی که هم وابسته به سن و هم وابسته به جنس هستند، تأثیر میگذارد.
آراندآ (۲۰۱۷) ^{۲۴}	اسپانیا	۱۸ نفر (۱۲ نفر FtoM و ۶ نفر MtoF)	۴۳-۱۷	مشاهده‌ای پروسپکتیو	۶ ماه و ۱۲ ماه بعد از GAHT	در گروه FtoM: -افزایش سطح تستوسترون کل از $۱۲/۹ \pm ۲۷/۹$ (ng/dl) به $۸۶۶ \pm$ $۹۴۸/۹$ (ng/dl) پس از ۶ ماه و پس از ۱۲ ماه به $۲۹۲/۹ \pm ۷۸۱/۶$ (ng/dl) رسید -متیلاسیون پروموتور ESR1 در این گروه پس از ۱۲ ماه CHT به طور معنی‌داری افزایش یافت. متیلاسیون پروموتور ESR2 و AR تغییر قابل توجهی در FtoM دیده نشد ولی روند تغییراتی داشته‌اند. در گروه MtoF -متیلاسیون AR در این گروه پس از ۱۲ ماه به طور معنی‌داری افزایش یافت -متیلاسیون ESR1 و ESR2 در این گروه تغییری نداشت	درمان هورمونی متقاطع با تغییرات ایپی ژنتیکی همراه است که میتواند بر پاسخ به درمان با استروئیدهای جنسی تأثیرگذار باشد

AFAB: assigned female at birth; AR: Androgen Receptor; DMP: Data Management Platform; DNA: Deoxyribonucleic acid; ESR: Estrogen Receptor; FtoM: Female to male; GAHT: Gender hormone affirming therapy; IQR: Interquartile Range; PRR4: Proline-rich protein 4; MtoF: Male to Female; UTR: untranslated region; VMP1: Vacuole membrane protein 1

الگوی متیلاسیون ESR1 و ESR2

نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که متیلاسیون RIII می‌تواند نقشی کلیدی در فرآیندهای بیولوژیک مرتبط با هویت جنسیتی و اثرات مردانه‌کننده تستوسترون بر مغز داشته باشد. آراندآ^{۲۴} نیز پس از دوازده ماه هورمون‌درمانی، تغییر معناداری در متیلاسیون پروتوموترژن‌ها در افراد ترنس مرد (FtoM) مشاهده نمود. هرچند برای ESR2 تغییر معناداری در بیان یافت نشد، اما روندی کاهشی در FtoM و افزایشی در MtoF دیده شد. همچنین،

مطالعه فرناندز^{۲۳} نشان داد که پس از شش ماه هورمون‌درمانی، تغییرات قابل توجهی در الگوی متیلاسیون ناحیه RIII در پروموتور ژن ESR1 ایجاد شد. این تغییرات با افزایش سطح CpG در این منطقه همراه بود و احتمال کاهش بیان ژن ESR1 در افراد ترنس مرد (FtoM) را نشان داد. در مقابل، در افراد ترنس زن (MtoF) تحت درمان استروژن، تغییر قابل‌توجهی در این ناحیه مشاهده نشد.

تغییرات سبب شد الگوی متیلاسیون زنان ترنس به‌تدریج به الگوی زنان سیس‌جندر نزدیک‌تر شود. این تغییرات طی ۶ تا ۱۲ ماه پس از شروع درمان مشاهده شده و پایدار باقی مانده بودند.

بحث

یافته‌های این مرور نظام‌مند نشان می‌دهند که GAHT با تغییرات معنادار اپی‌ژنتیکی در افراد دارای ملال جنسیتی همراه است. این تغییرات به‌ویژه در الگوهای متیلاسیون DNA در ژن‌هایی مانند ESR1، ESR2، AR، PRR4 و VMP1 مشاهده شده‌اند که در تنظیم پاسخ‌های هورمونی، تمایز جنسی و عملکردهای سلولی کلیدی نقش دارند. GAHT به‌عنوان درمان اصلی در فرآیند تطبیق جسم با هویت جنسیتی، نه‌تنها اثرات فیزیولوژیکی مستقیم دارد بلکه می‌تواند مسیرهای تنظیم ژن را در سطح اپی‌ژنتیکی نیز بازنویسی کند.^{۲۰-۲۲-۲۸}

مطالعه فرناندز نیز نشان داد GAHT می‌تواند موجب تغییر در الگوهای متیلاسیون ناحیه پروموتور ESR1 شود. مردان ترنس شرکت‌کننده پس از شش ماه هورمون‌درمانی با تستوسترون، افزایش قابل‌توجهی در متیلاسیون را تجربه کردند که موجب شباهت بیشتر پروفایل اپی‌ژنتیکی آنها با مردان سیس‌جندر شد. این یافته بیانگر آن است که GAHT می‌تواند منجر به نوعی «بازنویسی جنسی‌شده» اپی‌ژنتیکی شود که احتمالاً به سازگاری روانی-جسمی افراد ترنس کمک می‌کند. در مقابل، زنان ترنس کاهش متیلاسیون را نشان دادند که هرچند این تغییر از نظر آماری معنادار نبود، اما می‌تواند ناشی از تفاوت‌های فردی، دوز هورمون یا ویژگی‌های بافتی دیگر باشد.^{۲۳}

مطالعات پالوتی^{۲۱} و آراندا^{۲۴} نیز با تمرکز بر ژن‌های ESR2 و AR یافته‌های مشابهی گزارش کردند. پالوتی نشان داد که متیلاسیون ESR2 در افراد AFAB (زن‌تعیین‌شده در بدو تولد) پس از ۶ تا ۱۲ ماه دریافت تستوسترون افزایش یافت و این تغییر با سطح تستوسترون و سن مرتبط بود. این یافته نشان می‌دهد که پاسخ اپی‌ژنتیکی به GAHT نه‌تنها تحت‌تأثیر جنس و هویت، بلکه وابسته به ویژگی‌های زیستی فردی مانند سن، سطح هورمون‌ها و حتی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی است.

مطالعات جامع‌تری مانند پژوهش‌های شفر^{۲۵} و ال-استا^{۲۶} با بهره‌گیری از تکنیک‌های گسترده‌تر توالی‌یابی متیلاسیون، هزاران جایگاه متیله‌شده متفاوت (DMP) را شناسایی کردند. نتایج آنها نشان داد GAHT الگوهای متیلاسیون DNA را عمدتاً در نواحی تغییر می‌دهد که در طول عمر پویا هستند، اما نواحی پایدارتر ژنوم – به‌ویژه الگوهای متیلاسیون مرتبط با جنس در مراحل اولیه تکوین – تا حد زیادی بدون تغییر باقی می‌مانند. این موضوع از منظر

ارتباطی میان متیلاسیون و بیان ESR1 و ESR2 با شاخص‌های هورمونی، متابولیک و آنتروپومتریک در هر دو گروه گزارش شد. پالوتی^{۲۱} تغییرات اپی‌ژنتیکی مرتبط با متیلاسیون پروموتور ESR2 را در افراد AFAB تحت درمان تستوسترون بررسی کرد. نتایج نشان داد که درصد متیلاسیون ESR2 پس از ۶ و ۱۲ ماه درمان در افراد ترنس مرد (FtoM) به‌طور معناداری افزایش یافته و این تغییرات حداقل تا یک سال پایدار مانده است. همچنین، میزان متیلاسیون با تعداد تکرارهای CA در گیرنده ERβ مرتبط بود. بر این اساس، GAHT می‌تواند الگوی متیلاسیون ESR2 را تغییر دهد و این تغییرات به‌عنوان مکانیزمی تنظیم‌کننده در پاسخ فنوتیپی به درمان هورمونی مطرح می‌شوند.

به‌طور کلی، تغییرات متیلاسیون در ژن‌های ESR1 و ESR2 پس از هورمون‌درمانی، با تنظیم بیان گیرنده‌های استروژن، مسیرهای سیگنالینگ هورمونی در مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این تغییرات موجب بازسازماندهی ساختار و عملکرد مغز در راستای جنسیت تأییدشده شده و بخشی از پاسخ‌های پیچیده اپی‌ژنتیکی به GAHT را تشکیل می‌دهند.

الگوی متیلاسیون AR

در مطالعه آراندا^{۲۴}، در گروه زن به مرد (MtoF)، متیلاسیون پروموتور گیرنده آندروژن (AR) پس از ۱۲ ماه درمان استروژنی افزایش یافت. در مقابل، در گروه مرد به زن (FtoM) که تحت درمان با تستوسترون قرار داشتند، متیلاسیون به‌طور معناداری کاهش یافت. همچنین، مشابه متیلاسیون ESR1 و ESR2، متیلاسیون و بیان AR نیز با پارامترهای هورمونی، متابولیک و آنتروپومتریک در هر دو گروه ارتباط داشتند.

الگوی متیلاسیون PRR4 و VMP1

در مطالعه شفر^{۲۵} و ال‌استا^{۲۶}، تغییرات کلی DMP پس از GAHT بررسی شد. در این پژوهش‌ها، پروموتور ژن‌های PRR4 و VMP1 بیشترین تغییر را پس از هورمون‌درمانی نشان دادند. PRR4 و VMP1 از ژن‌هایی هستند که متیلاسیون آنها به‌صورت وابسته به جنس و سن تغییر می‌کند. در افراد ترنس مرد (زن به مرد) که تحت GAHT مردانه قرار گرفتند، کاهش متیلاسیون در ناحیه پروموتور PRR4 مشاهده شد. این کاهش متیلاسیون موجب شد الگوی اپی‌ژنتیکی این ژن به الگوی مردان سیس‌جندر نزدیک‌تر شود. این تغییرات عمدتاً در CpG های خاصی از این ژن رخ می‌دهند. همچنین تغییرات متیلاسیون در ناحیه ۳' UTR ژن VMP1 گزارش شد. این تغییرات شامل افزایش متیلاسیون در برخی پروب‌ها و کاهش متیلاسیون در پروب‌های دیگر بود. در مجموع، این

هورمون درمانی قرار گرفته و قابل تنظیم هستند. این یافته‌ها نه تنها درک ما از زیست‌پایه ملال جنسیتی را ارتقا می‌دهند، بلکه زمینه‌ای برای توسعه شاخص‌های زیستی به‌منظور پایش و بهینه‌سازی درمان‌های هورمونی فراهم می‌سازند.

با این حال، به دلیل محدودیت‌های طراحی مطالعات موجود - از جمله حجم نمونه کوچک، مدت پیگیری کوتاه، فقدان گروه‌های کنترل مناسب و تمرکز محدود بر متیلاسیون DNA در خون محیطی - نمی‌توان نتایج را به‌طور گسترده تعمیم داد. همچنین، به دلیل داده‌های ناکافی و ناهمگونی قابل توجه میان مطالعات، امکان انجام متاآنالیز در این مرور فراهم نشد.

پیشنهادهایی برای تحقیقات آینده

با توجه به محدودیت حجم نمونه در مطالعات پیشین، انجام پژوهش‌هایی با نمونه‌های بزرگ‌تر و متنوع‌تر از نظر قومیت، سن، جنس و شرایط بالینی برای افزایش قابلیت تعمیم نتایج ضروری است. از آنجا که متیلاسیون DNA ممکن است در بافت‌های مختلف (مانند مغز، بافت چربی یا دستگاه تناسلی) متفاوت باشد، بررسی بافت‌های غیر از خون محیطی می‌تواند دید جامع‌تری فراهم کند.

همچنین، مطالعاتی که همزمان چندین مکانیسم اپی‌ژنتیکی شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، بیان miRNA و RNA های غیرکدکننده را ارزیابی کنند، می‌توانند به درک عمیق‌تری از سازوکارهای تنظیمی در پاسخ به GAHT منجر شوند. پژوهش‌های آینده‌نگر با دوره‌های پیگیری بلندمدت نیز برای بررسی پایداری تغییرات اپی‌ژنتیکی و ارتباط آنها با پیامدهای روان‌شناختی، فیزیولوژیک و سطح رضایت از درمان ضروری‌اند.

شناسایی نشانگرهای اپی‌ژنتیکی که قابلیت پیش‌بینی پاسخ مطلوب یا عوارض جانبی GAHT را داشته باشند، می‌تواند زمینه‌ساز توسعه مراقبت‌های پزشکی دقیق‌تر و شخصی‌سازی شده شود. علاوه بر این، طراحی مطالعات باید به حساسیت‌های فرهنگی، اخلاقی و اجتماعی جامعه ترنس توجه ویژه داشته باشد تا ضمن حفظ کرامت انسانی، مشارکت آگاهانه و داوطلبانه افراد تسهیل گردد.

قدردانی

نویسندگان از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، درمانی و پژوهشی رازی تبریز به‌سبب حمایت‌های ارزشمند در فرایند انجام این پژوهش، نهایت سپاس و قدردانی را دارند.

تکوینی اهمیت زیادی دارد؛ چراکه نشان می‌دهد بخشی از تفاوت‌های زیستی وابسته به جنس در سطح اپی‌ژنتیک به‌صورت پایدار در ژنوم تثبیت می‌شوند، اما بخش‌های دیگری انعطاف‌پذیر بوده و نسبت به عوامل محیطی یا درمانی مانند GAHT واکنش نشان می‌دهند.

یکی دیگر از نکات مهم، وابستگی زمانی تغییرات متیلاسیون است. در مطالعه ال-استا^{۲۵}، برخی تغییرات متیلاسیون گذرا بودند و در پایان دوره ۱۲ ماهه به سطح اولیه بازگشتند. این یافته‌ها نشان می‌دهد تغییرات اپی‌ژنتیکی ناشی از GAHT ممکن است دارای مراحل دینامیکی باشند که باید در مطالعات طولی مورد توجه قرار گیرند. افزون بر این، تفاوت در الگوهای متیلاسیون میان GAHT مردانه و زنانه نیز گزارش شد؛ به‌گونه‌ای که مردانه‌سازی با هیپومتیلاسیون و زنانه‌سازی با هیپومتیلاسیون همراه بود. این تفاوت می‌تواند به‌طور بالقوه در توضیح اثرات روانی و جسمی متفاوت GAHT در دو گروه نقش داشته باشد.

در مجموع، شواهد مرور شده نشان می‌دهد GAHT می‌تواند پروفایل اپی‌ژنتیکی افراد دارای ملال جنسیتی (GI) را به‌سمت انطباق بیشتر با جنس تجربه‌شده هدایت کند. این تغییرات ممکن است در کاهش ناهماهنگی جنسیتی، بهبود کیفیت زندگی و کاهش اضطراب و افسردگی در این افراد مؤثر باشند. همچنین، احتمال دارد برخی از نشانگرهای اپی‌ژنتیکی در آینده به‌عنوان بیومارکرهای بالینی برای پیش‌بینی پاسخ به درمان، بروز عوارض یا میزان تطابق روان‌جسمی مورد استفاده قرار گیرند.

با این حال، اغلب مطالعات بررسی‌شده دارای محدودیت‌هایی مانند حجم نمونه اندک، فقدان گروه‌های کنترل مناسب، استفاده از نمونه‌های خون به‌جای سایر بافت‌ها، تمرکز صرف بر متیلاسیون DNA و دوره پیگیری کوتاه‌مدت بودند. این ملاحظات موجب می‌شود که نتایج موجود با احتیاط تفسیر شوند و لزوم انجام پژوهش‌های آینده‌نگر و دقیق‌تر بیش از پیش احساس شود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مرور نظام‌مند شواهد فزاینده‌ای را نشان می‌دهند که GAHT با تغییرات اپی‌ژنتیکی معنادار در افراد دارای ملال جنسیتی همراه است. این تغییرات، به‌ویژه در الگوهای متیلاسیون DNA ژن‌های مرتبط با گیرنده‌های استروژن و آندروژن، می‌توانند بیانگر تلاش بدن برای انطباق فیزیولوژیک با هویت جنسیتی تجربه‌شده باشند. گرچه بخش قابل توجهی از الگوهای متیلاسیون مربوط به تمایز جنسی اولیه در برابر تغییر مقاوم‌اند، اما نواحی دینامیک‌تری در ژنوم وجود دارند که تحت تأثیر مستقیم

مشارکت پدیدآوران

پری‌ناز کله‌جاهی: ایده‌پردازی، تحلیل و تفسیر داده‌ها؛ سارا پوررضوی: جمع‌بندی نتایج، تحلیل و تفسیر داده‌ها، نگارش متن اولیه و بازبینی اثر؛ علیرضا شفیعی کندجانی: ایده‌پردازی، تفسیر داده‌ها، نقد و بررسی محتوای مقاله. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

منابع مالی

منابع مالی این پژوهش توسط مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأمین شده است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

این مقاله یک مرور نظام‌مند بوده و داده‌های استخراج شده از مطالعات از طریق پایگاه‌های داده معتبر قابل دسترسی هستند.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد IR.TBZMED.REC.1404.082 به تصویب رسیده است.

تعارض منافع

این پژوهش حاصل یک مطالعه مستقل بوده و هیچ‌یک از نویسندگان وابستگی به مؤسسات خارج از دانشگاه یا شرکت‌های دارویی ندارند؛ از این رو تعارض منافع گزارش نمی‌شود.

References

- Atkinson SR, Russell D. Gender dysphoria. Aust Fam Physician. 2015;44(11):792-6.
- Shafiee-Kandjani AR, Azarmi L, Shalchi B, Malek A, Davtalab Esmaeili E, Turan Ş. Mental health literacy among individuals with gender dysphoria and its correlations with satisfaction of basic psychological needs: A cross-sectional study in northwest of Iran. Transgender Health. 2025. doi: 10.1089/trgh.2024.0172
- Ettner R. Etiology of gender dysphoria. Gender confirmation surgery: Principles and techniques for an emerging field. 2020; PP:21-8.
- Yazdanpanahi Z, Ebrahimi A, Badrabadi N, Akbarzadeh M. Gender dysphoria, its causes and symptoms: A review. Journal of Health Science and Medical Research. 2022;41(1):2022883. doi: 10.31584/jhsmr.2022883
- Shafiei Kandjani AR, Sadeghpour S, Samadirad B, Mehrara A, Hosseinnejad P, Shalchi B. Demographic Characteristics and Personality Disorders in People With Gender Dysphoria in East Azerbaijan Province, Iran. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine. 2022;12(2):36056. doi:10.32598/IJMTFM.V12I2.36056
- Shalchi B, Nosrati Beigzadeh M, Shafiee-Kandjani AR, Shahrokhi H, Hoseinzadeh Khanmiri B. Childhood maltreatment and vulnerability to substance use disorders: The mediating role of psychological security. Health Promot Perspect. 2024;14(2):193-201. doi: 10.34172/hpp.42525.
- Shafiee-Kandjani AR, Tajlil S, Raeisnia A, Turan Ş, Shalchi B. Psychometric properties of the genderism and transphobia scale in Iranian students. Health Promot Perspect. 2025;15(1):73-81. doi: 10.34172/hpp.025.43507.
- Chew D, Anderson J, Williams K, May T, Pang K. Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria: A Systematic Review. Pediatrics. 2018;141(4):e20173742. doi: 10.1542/peds.2017-3742.
- Bizic MR, Jiftovic M, Pusica S, Stojanovic B, Duisin D, Vujovic S, et al. Gender Dysphoria: Bioethical Aspects of Medical Treatment. Biomed Res Int. 2018;2018:9652305. doi: 10.1155/2018/9652305.
- Miroshnychenko A, Ibrahim S, Roldan Y, Kulatunga-Moruzi C, Montante S, Couban R, et al. Gender affirming hormone therapy for individuals with gender dysphoria aged <26 years: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2025;110(6):437-445. doi: 10.1136/archdischild-2024-327921.
- Foster Skewis L, Bretherton I, Leemaqz SY, Zajac JD, Cheung AS. Short-Term Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Dysphoria and Quality of Life in Transgender Individuals: A Prospective Controlled Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:717766. doi: 10.3389/fendo.2021.717766.
- Leemaqz SY, Kyinn M, Banks K, Sarkodie E, Goldstein D, Irwig MS. Lipid profiles and hypertriglyceridemia among transgender and gender diverse adults on gender-affirming hormone therapy. J Clin Lipidol. 2023;17(1):103-111. doi: 10.1016/j.jacl.2022.11.010.

13. Sluková D, Deischinger C, Just I, Kaufmann U, Trattnig S, Krššák M, et al. The effects of gender-affirming hormone therapy on myocardial, hepatic, pancreatic lipid content, body fat distribution and other cardiometabolic risk factors: A magnetic resonance-based study in transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol.* 2024;39:100379. doi: 10.1016/j.jcte.2024.100379.
14. Mullins ES, Geer R, Metcalf M, Piccola J, Lane A, Conard LAE, et al. Thrombosis Risk in Transgender Adolescents Receiving Gender-Affirming Hormone Therapy. *Pediatrics.* 2021;147(4):e2020023549. doi: 10.1542/peds.2020-023549.
15. Boucher FJO, Chinnah TI. Gender Dysphoria: A Review Investigating the Relationship Between Genetic Influences and Brain Development. *Adolesc Health Med Ther.* 2020;11:89-99. doi: 10.2147/AHMT.S259168.
16. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057-68. doi: 10.1038/nbt.1685.
17. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* 2004;429(6990):457-63. doi: 10.1038/nature02625.
18. Martinez-Arguelles DB, Papadopoulos V. Epigenetic regulation of the expression of genes involved in steroid hormone biosynthesis and action. *Steroids.* 2010;75(7):467-76. doi: 10.1016/j.steroids.2010.02.004.
19. Nugent BM, Schwarz JM, McCarthy MM. Hormonally mediated epigenetic changes to steroid receptors in the developing brain: implications for sexual differentiation. *Horm Behav.* 2011;59(3):338-44. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.08.009.
20. Celestra D, Nguyen NNL, Laberthonnier C, Pang KC, Saffery R, Davey RA, et al. Epigenetic remodeling by sex hormone receptors and implications for gender affirming hormone therapy. *Front Immunol.* 2025;16:1501959. doi: 10.3389/fimmu.2025.1501959.
21. Pallotti F, Senofonte G, Konstantinidou F, Di Chiano S, Faja F, Rizzo F, et al. Epigenetic Effects of Gender-Affirming Hormone Treatment: A Pilot Study of the ESR2 Promoter's Methylation in AFAB People. *Biomedicines.* 2022;10(2):459. doi: 10.3390/biomedicines10020459.
22. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
23. Fernández R, Ramírez K, Gómez-Gil E, Cortés-Cortés J, Mora M, Aranda G, et al. Gender-Affirming Hormone Therapy Modifies the CpG Methylation Pattern of the ESR1 Gene Promoter After Six Months of Treatment in Transmen. *J Sex Med.* 2020;17(9):1795-806. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.05.027.
24. 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.
25. El-Osta A. Distinguishing transgender DNA methylation. *Clin Epigenetics.* 2022;14(1):25. doi: 10.1186/s13148-022-01238-2.
26. Shepherd, R., et al., *Gender-affirming hormone therapy induces specific DNA methylation changes in blood.* *Clinical Epigenetics*, 2022. **14**(1): p. 24.
27. Yao B, Christian KM, He C, Jin P, Ming GL, Song H. Epigenetic mechanisms in neurogenesis. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(9):537-49. doi: 10.1038/nrn.2016.70.
28. Zubiaurre-Elorza L, Uribe C, Marcos A, Fernández R, Pásaro E, Del Cerro MCR, et al. The effects of feminization hormone therapy on the brain of transgender women: A hypothesis. *J Neuroendocrinol.* 2025;37(7):e70026. doi: 10.1111/jne.70026.