

בעניין: ביטול חוזר מינהל הרפואה 6/2020, הועדה לבחינת מתן אישור לשינוי מין,  
וההיתרים שנתנו מטעמה.

**העותר:**

מיכאל פואה, יו"ר תנועת "בוחרים במשפחה" ת.ז. 056625023  
מרח' התאנה 11, מצפה נטופה 1529500  
נייד 0524202884 דוא"ל [mifo5649@gmail.com](mailto:mifo5649@gmail.com), פקס 0774448311

- נגד -

**המשיבים:**

1. השר ניצן הורביץ - משרד הבריאות
2. ד"ר ורד עזרא - ראש חטיבת הרפואה

כולם על ידי פרקליטות המדינה  
רח' ציאלח אדין 31, ירושלים בפקס: 02-6467011

**עתירה למתן צו על תנאי**

מוגשת בזאת עתירה למתן צו על תנאי, המופנה אל המשיבים והמורה להם:

לנמק מדוע לא יבטל משיב 1 את הועדה למתן אישור על שינוי מגדר ללא ניתוח (להלן -  
'הועדה') ואת ההיתרים שניתנו מטעמה, וכן לבטל את חוזר מינהל הרפואה 6/2020.

החוזר מצורף כנספח 1.

**העותר:**

העותר - אזרח מדינת ישראל מראשי תנועת "בוחרים במשפחה" - ארגון חברתי שהוקם על  
ידי 'מרכז אחווה' ושם לו למטרה לחזק ולקדם את ערכי המשפחה בחברה ובמדינה, מול מגמות  
הפירוק של התא המשפחתי בארץ ובעולם.

**המשיבים:**

משיב 1 - שר הבריאות הוא המופקד על ניהול המשרד. בימים אלו סיים מנכ"ל המשרד את  
תפקידו, ועדיין לא ברור מי מחליף אותו, ולכן השר נושא באחריות הישירה לנוהל שפורסם  
מטעם מנהל המשרד.

**משיבה 2** - ראש חטיבת הרפואה במשרד הבריאות, ומי שחתומה על חוזר מינהל הרפואה  
6/2020 נשוא עתירה זו.

### **פתח דבר:**

העותר פעיל ציבור העוקב זה שנים אחר פעילותם של ארגונים שונים הפועלים לפירוק התא  
המשפחתי וחדירת השפעתם למערכות המדינה. העותר וחבריו פועלים בכל דרך חוקית על  
מנת לשמר ולחזק את התא המשפחתי המהווה אבן היסוד לכל חברה בריאה, ולמנוע כל  
פעילות המובילה לדעתם לפירוקו. במהלך פעילותם נחשף העותר למציאות בה משיבה 2 יצרה  
באמצעות נוהל 6/2020 אפשרות להנפקת תעודה ציבורית לשינוי מין ללא ניתוח על ידי הועדה  
לבחינת מתן אישור לשינוי מין.

### **הקדמה:**

"זכר ונקבה ברא אותם" (בראשית פרק א' כ"ז)

"לזאת יקרא אישה כי מאיש לקחה זאת" (בראשית פרק ב', כ"ג).

"את לא נולדת אישה אלא נהיית אישה" (סימון דה בובאר)

שתי תפיסות עולם מתנגשות.

**האחת** - תורת ישראל המציגה עולם בו האיש והאישה הם הזכר והנקבה אשר השוני בניהם  
הוא המשלים אותם יחד "זכר ונקבה בראם ויברך אותם ויקרא את שמם אדם" (בראשית פרק  
ה' פס' ב').

**השניה** - תאוריה סוציולוגית חדשה בת עשרות שנים בשם "הבניה חברתית", שסימון דה  
בובאר הקדימה בטענה שהנשיות היא מושג חברתי ולא ביולוגי. אם נסכם את עיקרי  
התפתחותה של תאוריה זו עד היום נציין כי מין האדם - הוא עובדה ביולוגית הבאה לידי ביטוי  
במבנה הכרומוזומים של כל אדם, ויש לו ביטוי עובדתי פיזיולוגי במבנה האיברים. אך להיות  
איש או אישה זהו ענין של בחירה.

האם אדם אכן יכול לשנות את מינו הביולוגי? בשלב זה התשובה היא לא.

האם אדם יכול לשנות את מינו הפיזיולוגי? מבחינה חיצונית כן, מבחינה מהותית בשלב זה  
לא. נקבה לא יכולה להזריע זרע, וזכר לא יכול להרות וללדת, גם אם הושתלו בהם איברים של  
בן המין השני.

האם אדם יכול לשנות את זהותו מזכר לנקבה ומנקבה לזכר? מדובר בסוגיה חדשה השנויה  
במחלוקת שהמחוקק טרם אמר את דברו ביחס אליה.

יחד עם זאת, בחרו המשיבים על דעת עצמם ולטענת העותר בהיעדר סמכות להנפיק תעודה ציבורית על שינוי מין. ועל כך נסובה עתירה זו, כפי שיפורט להלן.

### **זכות העמידה:**

1. העותר הוא פעיל ציבור העומד בראש תנועה ציבורית הפועלת בתחום המשפחה. העותר נחשב כשליח הציבור וכמי שהוגדרו בפסיקת בית המשפט 'תובע ציבורי'.
2. העותר הוכר למעשה כבעל זכות עמידה בנושאים הקשורים לנושאי המשפחה בבג"ץ 4424/19 ובבג"ץ 909/20.
3. העותר הוא אזרח מדינת ישראל, וככזה הוא עשוי לפגוש זכר המתחזה לאישה ולהיפך בנקבה המתחזה לאיש. על פי אמונתו ותפיסת עולמו של העותר זכר המתחזה לאישה נשאר זכר, וכן נקבה המתחזה לאיש נשארת אישה. מתן תעודה ציבורית על שינוי מין בנסיבות אלו עלול לפגוע בעותר באופן אישי, כפי שיפורט להלן.

### **הרקע העובדתי**

4. ביום כ"ו אייר תשפ"א (11/5/21) פנה העותר למשרד הבריאות בבקשה לפי חוק חופש המידע בנושא הועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מין ובה ביקש לברר:
  - א. מכח איזו סמכות ממנה המנהל הכללי של משרד הבריאות ועדה לאישור בדבר מינוי שינוי מין?
  - ב. מה הקריטריונים על פי הם קובעת הועדה מה מינו או לחילופין שינוי מינו של אדם?

### **הבקשה מצורפת כנספח 1'א.**

5. ביום כ"ה תמוז תשפ"א (8/7/21) ולאחר שחלפו 60 ימים מבלי שהתקבל מענה לבקשה האמורה לעיל, פנה העותר למשיבים בקריאה לבטל את 'הועדה'.

### **המכתב מצורף כנספח 2.**

6. ביום כ"ח תמוז תשפ"א (8/7/21) קיבל העותר את תשובת המשיבים באמצעות עו"ד שולמית בלנק הממונה על העמדת המידע לציבור במשרד הבריאות. ובתשובה לשאלות שלעיל, היא ענתה כדלקמן:

3. מינוי חברי הועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מגדר ללא ניתוח הינו מכח חוזר מנהל חטיבת הרפואה שפורסם בנובמבר 2015 ותוקן בפברואר 2020.
4. החלטת הוועדה מהווה "תעודה ציבורית" הנדרשת על פי סעיף 19ג(א) לחוק מרשם האוכלוסין, תשכ"ה-1965 ונדרשת לצורך שינוי הרישום בפרט המין בתעודת הזהות

במרשם האוכלוסין. החלטת הועדה, מתבצעת על פי קריטריונים כמפורט בסעיף 5.1.3  
לחוזר מינהל רפואה 6/2020.

### **התשובה מצורפת כנספח 3.**

7. ביום ה' אב תשפ"א (14/7/21) שלח העותר פניה נוספת בדרישה לביטול הועדה תחת  
הכותרת - מיצוי הליכים.

### **הפניה מצורפת כנספח 4.**

8. ביום ט' באב תשפ"א (18/7/21) שלחה משיבה 2 את תשובתה לעותר כדלקמן:

"פנייתך נענתה כבר ביום 8/7/2021 במסגרת מענה לבקשת חופש המידע שהגשת  
ומצורפת בשנית.

אנחנו חוזרים על האמור במענה שנשלח אלייך ואין לנו מה להוסיף על שנאמר בו."

### **המכתב מצורף כנספח 4 א'.**

### **הרקע המשפטי:**

9. בפקודת בריאות העם בסעיף 33, נקבע כי:

"רשאי המנהל להתקין תקנות בעניין פתיחתם, רישומם, הנהגתם ופיקוחם של בתי חולים  
ובתי מרפא, והעתק מכל תקנות שהתקינו עפ"י סעיף זה יימסר לכל בית חולים ובית מרפא  
רשומים; בלא לפגוע בכללות הסמכויות הניתנות בסעיף זה, רשאי המנהל להתקין תקנות  
הקובעות את הדרישות בעניין -

(א) הסידורים הסניטריים;

(ב) שיכון לחולים ולאחיות;

(ג) מקום לניתוחים, למעבדות, לפעולות עיקור וחיתוי, לבתי מרקחת ולשאר צרכים טכניים;

(ד) האחיות, הן מבחינת הכשרותיהן והן מבחינת אימונן;

(ה) הכנתו ואגירתו של מזון, הן לחולים והן לחבר העובדים;

(ו) סידורים רפואיים וביתיים בדרך כלל;

(ז) סידורים לחיטוי ולמניעת התפשטותה של הידבקות;

(ח) סידורים למקרה דליקה;

(ט) קבלתם של חולים, לרבות הסדרת האשפוז על פי מקומות מגוריהם של החולים ונהלי שחרור חולים;

(י) שעות העבודה ותנאי העבודה לאחיות;

(יא) ניהול מקצועי;

(יב) טיפול רפואי נאות בחולים."

10. בחוק מרשם האוכלוסין תשכ"ה -1965 בסעיף 2. (א) נקבע כי:

במרשם האוכלוסין יירשמו הפרטים הבאים הנוגעים לתושב וכל שינוי בהם:  
(4) המין;

11. בחוק מרשם האוכלוסין תשכ"ה -1965 בסעיף 3. נקבע כי:

הרישום במרשם, כל העתק או תמצית ממנו וכן כל תעודה שניתנה לפי חוק זה יהיו ראייה לכאורה לנכונות פרטי הרישום המפורטים בפסקאות (1) עד (4) ו-(9) עד (13) לסעיף 2.

12. בחוק מרשם האוכלוסין תשכ"ה -1965 בסעיף 19ג. נקבע כי:

(א) שינוי בפרט רישום של תושב יירשם על פי מסמך שנמסר לפי הסעיפים 15 או 16 או על פי הודעה לפי סעיף 17 שהציגו יחד אתה תעודה ציבורית המעידה על השינוי; ואולם שינוי של מען יירשם גם על פי הודעה בלבד.

13. בחוק העונשין בסעיף 441. נקבע כי:

"המתייצג בכזב כאדם אחר, חי או מת, בכוונה להונות, דינו - מאסר שלוש שנים;"

## **טענות העותר:**

### **כללי:**

14. מינו של האדם נקבע בדרך כלל עם לידתו בהתאם למראהו הפיזיולוגי התואם על דרך כלל למינו הביולוגי, בידי הצוות הרפואי, ונרשם בהתאם בתעודת הלידה, ולאחר מכן במרשם האוכלוסין.

15. מינו של האדם הוא פרט משמעותי בזהותו של האדם לא רק כלפי עצמו, אלא גם מול החברה הסובבת אותו. למינו של אדם יש השלכה על תחומים רבים ובמדינת ישראל המין מגדיר זכויות חוקיות רבות כגון:

א. חוק גיל פרישה, תשס"ד-2004 - אשה מחוייבת בעבודה עד גיל 62 וגבר עד גיל 67.

- ב. חוק שרות הביטחון (נוסח משולב תשמ"ו - 1986) בסעיף 15 קובע חובת שרות לגבר של 30 חודשים, ובסעיף 16 חובת השרות לאישה היא של 24 חודש בלבד.
- ג. החוק למניעת העסקה של עברייני מין דורש אישור העסקה ממשטרת ישראל בדבר העדר הרשעות בנושא מין רק מגברים. ראה סעיף 3 וסעיף 13 לחוק.
- ד. חוק ביטוח לאומי (נוסח משולב תשנ"ה-1995) סעיפים 132 ו-133 ו-138 מעניקים לאלמנה קצבאות שלא ניתנות לאלמן.
- ה. בפקודת המס סעיף 36א, זוכה אישה לחצי נקודת זיכוי יותר מגבר. זיכוי זה שווה 1308 ₪ בשנת המס הנוכחית.
- בנוסף - בסעיף 66 לפקודת מס הכנסה, הבדלים רבים בין איש לאישה ביחס לחישוב נק' הזיכוי עבור ילדים במקרים שונים.

- כמו כן, למינו של אדם השפעה על קשריו החברתיים והתנהלות במרחב הציבורי ובכלל זה: כניסה לחדרי שירותים ומקלחת, השתתפויות בתחרויות ספורט, אפליה מתקנת, קשר למטרת נישואין וכד'.
16. דוגמה להשפעה משמעותית של התחזות אדם בנושא המין ניתנה בת"פ 389-02 בו גזר בית המשפט עונשים כבדים על הנאשמת בגין התחזותה לגבר וניצול התחזות זו למטרת ניצול מיני של המתלוננות א.ש. ו- ע.ג. ובפסק הדין בסעיף 3 שם נקבע כי:

"התחזות" מוגדרת במילון אבן שושן;  
 "הראות, התחפשות, הצגת עצמו בצורה כוזבת".  
 מבחינה לשונית, הביטוי "מתייצג" או "מתחזה" לאדם אחר, סובל את הפירוש של התחזות לבעל מין אחר. פשוטו של מקרא, כי מי שמציג עצמו כזכר, למרות שיש לו אברי מין נקביים – ללא ספק אחד הקריטריונים המקובלים כיום להבחנה בין זכר ונקבה - ממלא אחר היסוד העובדתי של "התחזות".

17. האם ניתן לשנות מינו של אדם? זו שאלה פילוסופית שאין בית המשפט נדרש לפסוק בה. אולם גם הסבורים ששינוי כזה או אחר בגופו או בנפשו של אדם גורמים לשינוי מינו, השאלה היא האם לשינוי זה יש תוקף חוקי? במידה והתשובה לשאלה זו חיובית, עולה השאלה למי יש סמכות להכריז על שינוי זה? ועל פי אלו קריטריונים נקבעת זהותו המינית החדשה של האדם.

### חוסר סמכות

18. העותר יטען כי בפקודת בריאות העם בסעיף 33 נקבע מהם סמכויותיו של המנהל הכללי של משרד הבריאות. כמובא לעיל בסעיף 9. למרות הגדרת הסמכויות הרחבה והמפורטת בסעיף זה, אין אף סעיף המסמיך את המנהל הכללי של משרד הבריאות, לקבל החלטות בדבר שינוי מינו של אדם, ועל אחת כמה וכמה להוציא תעודה ציבורית אשר כוחה לשנות את מעמדו הסטטוטורי.
19. העותר יטען כי עיקרון חוקיות המנהל קובע כי: הרשות מוסמכת לפעול רק מכוח הסמכה מפורשת בחוק או מכוחו, וכל מה שאינו מותר לה על פי הדין - אסור לה. פעולה של הרשות השלטונית ללא הסמכה מפורשת בחוק מהווה חריגה מסמכות: קרי פעולה לא חוקית.
20. העותר יטען כי המשיבים חרגו מסמכותם בפרסום החוזרים להקמת הועדה, בהקמת הועדה ובמתן התעודות הציבוריות בדבר שינוי מין.

21. העותר יטען כי חריגה זו אינה דבר של מה בכך. סוגיה זו של קביעת המין היא סוגיה בעלת משמעות כלכלית, חברתית ודתית נפוצה. מתן הכרה בשינוי מין עומד בסתירה מוחלטת לאיסור התורה:

"לא יהיה כלי גבר על אשה ולא ילבש גבר שמלת אשה כי תועבת ה' א-להיך כל עשה אלה" (דברים כ"ב, ה')

ובפירוש ר' יוסף בכור שור שם:

"שלא ידמה איש לאשה ואשה לאיש, כי דרך ניאוף הוא, שהאיש בא בכך בין הנשים

ואינו ניכר, ומתייחד עמהם. וכן האשה בין האנשים ודבר משוקץ ומתועב הוא".

העותר יטען כי למינו של האדם יש השלכה ישירה על הסובבים אותו, ומתן אפשרות להתחזות במין שאינו מינו עלול להביא לפגיעה חמורה בחברה כפי שהדבר בא לידי ביטוי בגזר הדין ת"פ 389-02 כאמור בסעיף 16 לעתירה זו. מן הראוי לציין שבתביעה זו המקרה היה באישה שהתחזתה לגבר ופגעה באישה אחרת. לא צריך להרחיק לכת כדי לשער מה עלול לקרות כאשר אישה תשים מבטחה במי שנדמית כחברתה ופתאום יתברר לה שהיא/הוא בעצם גבר. כמו כן חשוב לציין שציבור גדול שומר מצוות עלול להיכשל בדיני יחוד בשל הטעיה זו. נזקים והשלכות נוספות יפורטו להלן בסעיפים 40-54.

22. היות והמשיבים חרגו מסמכותם בפרסום נוהל 6/2020 ובהקמת הועדה המעניקה אישורים המוכרים כתעודות ציבוריות לשינוי מין.

23. והיות ומתן האישורים הוא לכאורה השתתפות בדבר עבירה של התחזות, או הטעיה של ציבור גדול שאינו מכיר בשינוי המין.

24. אשר על כן, מתבקש בית המשפט להורות למשיבים לבטל את הועדה ואת הנוהל נשוא עתירה זו.

25. **העותר יטען כי טענת חוסר הסמכות מכוח חוקיות המנהל היא טענה מכרעת שאין צורך לטעון אחריה כלום.** אך יחד עם זאת, מתוך זהירות יטען העותר כי גם אם בית המשפט יכיר בסמכות המנהל הכללי של משרד הבריאות לפרסם את הנוהל העוסק בשינוי מינו של אדם וכן בסמכות משרד הבריאות להקים את הועדה נשוא עתירה זו, נוהל זה וועדה זו פסולים מבחינה מהותית, כפי שיבואר להלן.

### **חוסר הסמכה של רופאים באשר הם למתן אישור לשינוי מין.**

26. העותר יטען כי רופא, פסיכולוג, ופסיכיאטר מוסמכים לטפל כל אחד בתחומו, אך מעולם לא הוסמכו לקבוע החלפת מין האדם לאחר שזה נקבע בתעודת הלידה.

27. ההחלטה האם אדם שמרגיש גבר בגוף אישה או להיפך אינה הפרעה נפשית כפי שעולה במדריך DSM 5 ובמדריך ICD 10, היא החלטה בעלת משמעות בטיפול הפסיכיאטרי ו/או הפסיכולוגי. אולם ההחלטה האם בגלל תחושה זו הוא אכן שינה את מינו, היא החלטה פילוסופית ערכית, ששום רופא פסיכולוג, ופסיכיאטר לא הוכשר להכריע בה ולא הוסמך לה על פי חוק.

28. בפקודת הרופאים סעיף 43. נקבע כי:

"רופא מורשה אשר במזיד או ברשלנות חתם או נתן, בתוקף מקצועו, אישור, דין- וחשבון, הודעה או תעודה כיוצא באלה, והיא כוזבת, מטעה או בלתי הוגנת, יראוה כמי שנהג בדרך שאינה הולמת רופא מורשה".

29. אשר על כן, אחראי משיב 1 לכך ששום רופא לא יחתום על מסמך שכותרתו "שינוי מין".

30. ביום ט' באב תשפ"א (18/7/21) שלח העותר מכתב קובלנה למשיב 1, ובו ביקש להתלות את רישיונם של גב' אילה עובדיה - יו"ר הועדה לשינוי מין וחברי הועדה גב' ענת

קוזיול- בודיק, ד"ר רז גרוס, ד"ר אליאנה טריפטו. מכיוון שהם עוסקים בהנפקת תעודות ציבוריות מטעות – הקובלנה טרם זכתה להתייחסות.

### **מכתב הקובלנה מצורף כנספח 7.**

31. לסיכום פרק זה העותר יטען כי לא רק שאין למשיב 1 או למי מטעמו סמכות למנות ועדה לשינוי מין, גם אין סמכות לאף רופא כמוגדר בחוק הרופאים או לפסיכולוג כמוגדר בחוק הפסיכולוגים סמכות לקבוע כי מינו של אדם השתנה.

32. העותר יטען כי ככל שניתנו אישורים כאלו הם חסרי כל תוקף חוקי, ועל משיב 1 להבהיר זאת הן לנותני האישורים והן למי שקבלו את האישורים ופעלו בהתאם למידע המצוי בהם, ולפעול לכך שמתן אישורים כוזבים אלו יפסק.

### **אמות מידה לשינוי מין**

33. מן הזהירות יטען העותר, כי גם אם יסבור בית המשפט שיש למשיבים סמכות לקבוע את מינו של אדם, אמות המידה עליהם מסתמכים המשיבים אינם רלוונטיות לקביעה זו כפי שיתבאר לקמן.

34. העותר יטען כי במחקר שערך במכון ויצמן זיהו מדעני המכון מעל 6,500 גנים המתבטאים באופן שונה בנשים ובגברים.

### **פרסום על המחקר מצורף כנספח 5, המחקר עצמו מצורף כנספח 6.**

35. העותר יטען כי שינוי מין בין אם הוא נעשה עם ניתוח ובין בלעדיו, לא משנה את המבנה הביולוגי של האדם, ואם כן בפרמטר הביולוגי יישאר האדם זכר או נקבה בהתאם למין בו נולד וכפי שהדבר בא לידי ביטוי בתעודת הלידה שלו.

36. העותר יטען כי גם מי שלקח/ה הורמונים או אפילו ביצע/ה ניתוח לשינוי המבנה הפיזיולוגי שלו לא שינה בפועל את מינו אלא רק נהפך לסריס או לאישה חסרת רחם, אך אישה לא מסוגלת להזריע וגבר לא מסוגל להרות גם לאחר ניתוח לשינוי מין.

37. העותר יטען כי הרגשתו של אדם כי אמות המידה הביולוגית והפיזית לקביעת מינו לא משקפות את מצבו הנפשי, והוא מרגיש כאישה בגוף זכרי או כאיש בגוף נקבי, מצריכות התייחסות פסיכיאטרית ו/או פסיכולוגית, אך אין בהם כדי לחייב את כלל החברה. ההחלטה שאדם כזה לא סובל מהפרעה נפשית כפי שבא הדבר לידי ביטוי במדריך DSM 5 ובמדריך ICD 10 אותם הזכירו המשיבים בתגובתם, היא החלטה לגיטימית ביחס לטיפול באותו אדם, אך אין בה כדי להשליך על אנשים אחרים הנאמנים למראה עיניהם, ולא שותפים לתחושה האישית של אדם זה.

38. העותר יטען שלא יעלה על הדעת לקבוע אמות מידה התלויות בהרגשתו של אדם, בשעה שיש עובדות אובייקטיביות העומדות בסתירה להם.

39. אשר על כן יטען העותר כי כל עוד לא יציגו המשיבים אמות מידה סבירות למתן האישור לשינוי מין, מדובר בהטעיית הציבור ובהתחזות שיש בה כדי לפגוע בציבורים שההבדל בין גברים ונשים משמעותי מאוד עבורם.

### **ההתחזות וגבולותיה**

40. כפי שציין העותר בית המשפט לא אמור להידרש לסוגיה, האם ובאילו נסיבות ניתן לקבוע שאדם שינה את מינו, היות ולמשיבים אין כלל סמכות לקבוע מסמרות בתחום זה, אך יחד עם זאת מן הזהירות ובמידה שבית המשפט יידרש לסוגיה זו, יטען העותר כי החלטה על שינוי מינו של אדם, בלא שתסויג בהודעה ברורה שמדובר בשינוי על רקע



נפשי או שינוי קוסמטי חיצוני, היא התחזות ופגיעה בכבודם של כל מי שיהיו בקשר ובמגע עם אדם זה כפי שיפורט לקמן.

#### פגיעה בקשר אינטימי:

41. בחוק העונשין בסעיף 441. נקבע כי:

"המתייצג בכזב כאדם אחר, חי או מת, בכוונה להונות, דינו - מאסר שלוש שנים";

42. למינו של האדם משמעות רבה בקשריו עם החברה הסובבת אותו, וכן מבחינה חוקית כפי שיפורט להלן. התחזות לבן המין השני עלולה לפגוע הן באופן אישי באדם שיוצר קשר חברי ואינטימי אם המתחזה, והן בכלל החברה כפי שיפורט.

43. בגזר הדין ב- ת"פ 389-02 בסעיף 13 נקבע כדלקמן:

יכול פלוני להיראות כזכר ולהתנהג כזכר, ולהיות בעל אברי מין נקביים ולהיפך. אם יעשה כך, וגם אם ילבש בגדי אשה ולהיפך, לא נראה אותו/ה כמי ש"התחזה", אלא כמי שנהג בהתאם לתחושתו ולזהותו הפנימית והרגשית. כחברה סובלנית שבה רצונו של אדם כבודו, נתיר ונכבד התנהגות זו. פלוני גם אינו נדרש "לזהות" את מינו בפני הסובב אותו בכל מפגש כזה או אחר. בהקשר זה, ראה ביטול סעיף 211 לחוק העונשין שקבע בשעתו עונש מאסר של עד שנה ל"גבר הנכנס בלבוש אשה למקום המיוחד לנשים" (ראה חוק העונשין, תיקון מס' 4 התש"ס).

**עם זאת, כאשר פלוני קושר קשר חברתי-אינטימי עם זולתו, עליו לחשוף בפני הצד השני את היותו "זכר" או "נקבה" במובן הצר והמקובל כיום בחברה. אינו מתיימרים לקבוע מסמרות מתי ובאיזה שלב על פלוני לחשוף עובדה זו. נאמר אך זאת, כי מקום בו נוצרים יחסי אהבה וקשרים אינטימיים, כל "הסכמה" של בן או בת הזוג שהושגה ללא ידיעה של עובדה מהותית זו, מהווה כפגיעה באוטונומיה של בן הזוג, ואינה "הסכמה חופשית" כביטוי של רצון פנימי של ממש, וכמוה כהסכמה שלא מדעת (באנלוגיה ל"הסכמה מדעת" הנדרשת לצורך קבלת טיפול רפואי - פרק ד' לחוק זכויות החולה, התשנ"ו - 1996).**

אנו דוחים אפוא את טענת הסניגוריה, והדברים שהשתמעו, או עלולים להשתמע, מדברי מי מהעדים, כי גם בנסיבות אינטימיות, הגילוי מסור לשיקולו ולמצפונו של הטרנסג'נדר. מעבר לשאלה המוסרית שמעוררת התנהגות כזו, הרי שבעיני החוק, מקום בו פלוני מקיים יחסים אינטימיים מבלי לסבר אוזנו/ה של בן / בת הזוג אודות מינו הגנטי-ביולוגי, יראו בכך תרמית ומצג שווא בדבר "מיהות העושה". (ההדגשה אינה במקור, מ.פ.)

44. הנה כי כן בית המשפט התייחס באופן מפורש למקרה בו גבר מתחזה לאישה או להיפך ועל אף שבית המשפט השאיר מרחב בו התחזות זו מותרת, הוא חרץ באופן ברור שבקשירת קשר חברתי-אינטימי "עליו לחשוף בפני הצד השני את היותו "זכר" או "נקבה" במובן הצר והמקובל כיום בחברה". חשוב לציין כי בית המשפט היה ער לרוחות המנשבות בעולם ושקולם אף נשמע בבית המשפט עדים שרצו להביא לתודעת הציבור את הנושא של הטרנסג'נדרים. (סעיף 11 לגזר הדין). אך בסעיף 12 מתייחס בית המשפט לעניין זה ואומר את דברו באופן ברור כדלקמן:

אנו נכונים לקבל דברי העדים, כמו גם דברי הנאשמת, כי הרגשתה כטרנסג'נדר, היא כשל גבר בכל המובנים, גבר הכלוא בגוף אשה. ברם, ממה ששמענו מפי העדים, במפורש או במשתמע, עולה כי לדעתם, אין על הטרנסג'נדרים חובה לגלות למי שהם מבקשים את קרבתו האינטימית, את העובדה שהם בעלי איברי מין זכריים או נקביים.

**לזאת לא נוכל להסכים.**

(ההדגשה אינה במקור, מ.פ.)

45. מתן אישור של המשיבים לשינוי מין, ורישום תואם במרשם האוכלוסין ובתעודת הזהות, עומד בניגוד גמור להחלטה של בית המשפט, והיא למעשה שותפות במעשה ההתחזות וחיזוקה באופן שאדם מהישוב גם לא יוכל להתגונן בפניה. כיצד יוכל אדם שנפגע מהתחזות שכזו לטעון כנגד המתחזה בשעה שהוא או היא מחזיקים בידם אישור מהמדינה בדבר זהותם הבדויה?
46. התנהלות המשיבים היא כשל הנאשם ב- ת"פ 389-02 כמפורט בסעיף 10 לגזר הדין: "הנאשם הוא שסייע לנאשמת ..... , והוא חיזק אצלן את מצג השווא כי הנאשמת היא גבר, במובן המקובל של המילה."

וזאת על אף הדברים הברורים של בית המשפט בסעיף 15 :

"בהאידנא, מקום בו מתפתח קשר רומנטי-אינטימי-אירוטי בין שניים/שתיים, הזהות המינית-ביולוגית של כל אחד מבני הזוג, היא יסוד מהותי בקשר שבניהם. בנסיבות כאלו, הסתרת הזהות המינית נתפסת כמעשה לא הוגן, כהולכת שולל בנקודה רלוונטית היורדת לשורש היחסים בין השניים ומגיעה לכדי הטעייה ותרמית באשר לטיב המעשה ולמיהות העושה."

אם כך בדברים שנאמרו בעל פה על ידי הנער והנערה המואשמים, הרי שהפקת תעודה רשמית על ידי מדינת ישראל היא הולכת שולל הטעייה ותרמית.

47. העותר יטען כי המשיבים בהתנהלותם בחרו לקדם אג'נדה שנויה במחלוקת, תוך כדי התעלמות מוחלטת מחוסר הסמכות שלהם בעניין וכן התעלמות מהנזקים העלולים להיגרם לאזרחים תמימים וישרים, שיחשבו שהם קושרים קשר עם בן מין מסוים, לאחר שהם בדקו את הדבר באמצעות רישום חוקי, ולאחר מכן יגלו לאכזבתם שהם רומזו.
48. העותר יטען כי המשיבים אף מתעלמים מהנזק שיגרם לכלל החברה שתאבד את אמונה בתעודות ובאישורים המופקים על ידי המדינה.

#### השפעות חברתיות, כלכליות ומניפולציות

49. החוק בישראל מבדיל בין גברים לנשים במספר תחומים אשר פורטו בסעיף 15 לעתירה זו ובכללם: הזכות של אישה לחצי נק' זכות במס הכנסה, גיל היציאה לפנסיה, משך הזמן של גיוס חובה ועוד.

50. כמו כן, בענפי ספורט רבים יש הבדל בין נשים לגברים המובנה בתקנוני האגודות. לדוגמה בתקנון האליפות כדורגל נשים של התאחדות הכדורגל בסעיף 10 א. (1) נקבע כי:

"כל קבוצה רשאית לשתף במשחקה אך ורק **שחקניות** הרשומות כחוק."

וכן בתקנון תחרויות הליגה באתלטיקה מופיע חלק א. **תקנון לגברים** וחלק ב. **תקנון לנשים**, ולא קרב זה אל זה.

51. העותר יטען כי לשינוי המין יש השפעות שהמשיבים כלל לא נתנו דעתם עליהן, או למצער לא התייחסו אליהן. האם גבר יוכל לשנות את מינו לאישה ולהתמודד מול נשים בתחרויות שונות? בהינתן שהתשובה חיובית, המשמעות היא פגיעה בכל הספורטאיות הישראליות שיאלצו להתמודד מול גברים ששינו את מינם. במידה והתשובה שלילית, לא ברור איזו הגנה נותנים המשיבים מפני תופעה זו.

52. העותר יטען כי במקרה בו אלפי גברים יסבו את מינם לנשים תהיה לכך משמעות משמעותית על קרנות הפנסיה, על הגיוס לצה"ל וכד'. אם יטענו העותרים כי רק מיעוט קטן מבצע שינוי מין, יטען העותר כי מהרגע שנסללה הדרך לשינוי מעין זה ולא הוכנו כל הגנות מתאימות, יש להתייחס לפוטנציאל הנזק כפי שהוא. אשר על כן, על המשיבים

- להציג את המשמעויות התקציביות שעלול מהלך זה לגרום, ולהציע את המקורות התקציבים לכך או לחילופין את ההגנות מפני מהלך משמעותי שכזה.
53. כמו כן, יטען העותר כי כל אדם המעסיק גבר מתוך ידיעה שגיל הפרישה שלו 67 עלול למצוא את עצמו יום אחד במצב שבו מתברר לו שהמועסק הפך לאישה וגיל הפרישה שלו 62. וכן להיפך מעסיק שסבר כי העובדת שלו תצא לגמלאות גיל 62 ימצא עצמו מחוייב להעסיק אותה עד גיל 67. לא יעלה על הדעת שהמשיבים יקבלו החלטות הרוות גורל מעין אלו, מבלי שהוסמכו לכך, ומבלי שנתנו דעתם והבהירו לציבור כיצד להתמודד עם התוצאות של מעשיהם.
54. מתן תעודה לשינוי מין מהווה תמריץ לקבלת זכויות עודפות כספיות ואחרות ממדינת ישראל הכל כמתואר לעיל. ויתרה מכך- החלטה זו של מתן תעודה בדבר שינוי מין הנה דינמית – יכול גבר להפוך לאשה כדי לקבל זכויות המוקנות לעיל רק לנשים, ואילו לאחר שמצאה את זכויותיו אלו להפוך חזרה לגבר מטעמים אחרים. האם המשיבים נתנו דעתם לאפשרות ניצול זו? האם נקטו המשיבים בצעדים כדי למנוע ניצול זה?
55. לסיכום פרק זה, העותר יטען כי המשיבים כלל לא נתנו דעתם על ההשלכות מרחיקות הלכת שיש לנוהל לשינוי מין, הן מבחינה כלכלית הן מבחינה חברתית והן מבחינה דתית. רופאים ופסיכולוגים אינם מוכשרים ואינם מוסמכים לקבל החלטות מסוג זה, וגם המשיבים אינם מוכשרים ומוסמכים לקבל החלטות מסוג זה. מטעם זה יש לבטל את הועדה ואת הנוהל נשוא העתירה.
56. לאור כל האמור בעתירה מבקש העותר מבית המשפט להוציא צו על תנאי המורה למשיבים לנמק מדוע לא יבטלו את 'הועדה', את ההיתרים שניתנו מטעמה ואת חוזר חטיבת הרפואה 6/2020. מהטעמים הבאים:
- א. חוסר סמכות של המשיב.**
- ב. חוסר הסמכה של רופא ו/או פסיכולוג לתת אישור על שינוי מין.**
- ג. העדר אמות מידה לקביעת שינוי מין.
- ד. התחזות ופגיעה בקשר האינטימי כתוצאה מכך.
- ה. יצירת השפעות ומניפולציות המשפיעות על כלל הציבור ובדגש על ענפי הספורט משך הגיוס לצה"ל ועל קרנות הפנסיה.
57. בית המשפט הנכבד מתבקש לחייב את המשיבים בהוצאות העותרים.
58. עתירה זו נתמכת בתצהירו של העותר
59. מן הדין ומן הצדק להיעתר לעתירה זו.

## העותר

## מיכאל פואה

טבלת נספחים

עמוד	נושא	נספח מס'
13	חוזר 6/2020	1
16	בקשת חופש המידע	1א
18	מכתב מיצוי הליכים	2
20	תשובה לבקשת חופש המידע	3
21	מכתב התראה 2	4
23	תשובת משרד הבריאות למכתב מיצוי הליכים	4א
24	מאמר על ההבדלים הגנטיים בין גברים לנשים	5
26	מחקר על ההבדלים הגנטיים בין גברים לנשים	6
41	קובלנה	7

# חוזר חטיבת הרפואה



משרד הבריאות

חוזר מס': 6/2020

ירושלים, י' שבט, תש"פ  
5 פברואר, 2020

אל: מנהלי בתי החולים  
מנהלי האגפים הרפואיים – קופות החולים

הנדון: הוועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מגדר ללא ניתוח  
סימוכין: חוזרנו מספר 17/2019 מיום: 5.12.2019 (שהחליף את חוזר 17/2015 מיום: 1.11.2015)

בחוזרנו שבסימוכין נפלה טעות ועקב תקלה פורסם נוסח ממנו נשמטו מספר תיקונים. להלן הנוסח הנכון (הסעיפים הכוללים תיקונים שנשמטו מסומנים בכוכבית\*).

הננו להביא בזאת לידיעתכם חוזר מעודכן בנושא שבנדון המחליף ומבטל את החוזר שבסימוכין. השינויים בחוזר נעשו בהמשך להמלצות הוועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מגדר ללא ניתוח ולנסיון שהצטבר. השינויים נוגעים לקיצור משך הזמן הנדרש טרם פניה לוועדה ולשינוי בהליכי עבודת הוועדה.

1. רקע:

עד כה רק מי ששינה את מינו בפעולה ניתוחית וכל מי שעבר וועדה וקיבל אישור עקרוני לניתוח לשינוי מין יכול היה לשנות את פרט מגדרו במרשם האוכלוסין. על מנת לאפשר את שינוי פרט המגדר במרשם האוכלוסין למו ששינה את מגדרו מבלי שעבר הליך ניתוחי לשינוי אברי המין, הוחלט על הקמת ועדה רב-מקצועית [להלן: הוועדה] שתבחן ותאשר, בהתאם להוראות נוהל זה, את דבר שינוי מגדרו של אדם שלא עבר ניתוח כאמור. שינוי הרישום בפרט המגדר במרשם האוכלוסין יתבצע רק לאחר אישור הוועדה שאכן שינה אדם את מגדרו. החלטתה תהווה "תעודה ציבורית" הנדרשת על פי סעיף 19ג(א) לחוק מרשם האוכלוסין, תשכ"ה-1965 לצורך שינוי הרישום בפרט המגדר במרשם האוכלוסין.

2. מטרה:

פירוט תהליכי עבודת הוועדה ובכלל זה הרכבה, תפקידיה ופעילותה.

3. תנאי סף למתן אישור בדבר שינוי מגדר למו שלא עבר ניתוח:

- 3.1. לפונה מלאו 16 שנים לפחות ביום פנייתו הראשונה לוועדה; (ביחס לפונה שטרם מלאו לו 18 - עשויה להידרש הסכמת הורים לפני רישום השינוי במרשם האוכלוסין)\*;
- 3.2. לפונה יש עבר של חיים בזהות המגדרית המבוקשת במשך 6 חודשים לפחות לפני מועד פנייתו לוועדה; הוועדה רשאית, על פי שיקול דעתה ועל בסיס המידע שנמסר לה, להאריך או לקצר את התקופה האמורה לפי נסיבות המקרה\*;

1

משרד הבריאות, ת.ד. 1176, ירושלים 91010 ■ P.O.B 1176, Ministry of health, www.health.gov.il

- 3.3. חוות דעת מקצועיות של חברי הוועדה (הרכב הוועדה יפורט בהמשך) התומכות בהליך שינוי המגדר שעבר המבקש:
- 1) מפסיכולוג הוועדה;
  - 2) מרופא פסיכיאטר של הוועדה;
  - 3) מרופא אנדוקרינולוג של הוועדה.

4. נטילת הורמונים\*:

- 4.1. סוגיית הצורך בנטילת הורמונים תבחן על פי המלצת חברי הוועדה.
- 4.2. נטילת הורמונים לא תהיה תנאי סף למתן האישור.\*
- 4.3. נטילת הורמונים מתחת לגיל 18 מצריכה קבלת הסכמה מרעת של הקטין ושל הוריו (או של גורם אחר המוסמך לקבל החלטות רפואיות בעניינו).\*

5. ועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מגדר ללא ניתוח:

- 5.1. הוועדה תמונה על ידי המנהל הכללי של משרד הבריאות.

5.1.1. הרכב הוועדה:

- 1) יו"ר - פסיכולוג קליני;
- 2) רופא פסיכיאטר;
- 3) אנדוקרינולוג.

5.1.2. תפקידי הוועדה:

בחינת בקשות להנפקת אישור, שיהיה במעמד של "תעודת ציבורית" המעידה על שינוי מגדר ללא ניתוח שעבר המבקש - והכרעה בבקשות אלה.

יובהר, כי הוועדה תבחן בקשות לקבלת תעודה כאמור רק אם המבקש פונה לצורך שינוי פרט המין במרשם האוכלוסין בהתאם לסעיף 119ג לחוק מרשם האוכלוסין, ולא לכל מטרה אחרת.

5.1.3. הליכי עבודת הוועדה:

- 1) הוועדה תדון בפניות טרנסג'נדרים המבקשים לשנות את פרט המגדר במרשם האוכלוסין, על פי אמות המידה המקצועיות המקובלות, כגון אלו המפורסמות במדריך 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) וכן במדריך 10 (International Classification of Diseases), כפי שיעודכנו מעת לעת.
- 2) לכל פונה לוועדה יקבעו ע"י מרכז/ת הוועדה, פגישות עם המומחים השונים אשר חוות דעתם נדרשת לצורך קבלת האישור.
- 3) תתקיים לפחות פגישה אחת של הפונה עם חברי הוועדה. בפגישה זו ידון הליך שינוי המגדר שעבר הפונה, ותינתן לו הזדמנות להישמע בפני הוועדה. חבר/ת ועדה רשאית לבקש מהפונה כל מידע רפואי נוסף שעשוי להיות רלוונטי לקבלת החלטה.\*
- 4) בפגישה עם הוועדה, הפונה רשאי לצרף מלווה אחד מטעמו.

- 5) בפגישה עם הוועדה יוכל להשתתף כמשקיף גם נציג שיציע ארגון של קהילת הטרנסג'נדרים.\*
- 6) הפונה רשאי להציג בפני הוועדה כל מסמך, לרבות חוות דעת מומחה חיצוני.
- 7) במקרה בו דחתה הוועדה את הבקשה, תנמק החלטתה בכתב.
- 8) החלטת הוועדה המנומקת בכתב, תימסר לפונה בדרך בה ביקש לקבל הודעות מהוועדה.
- 9) הוועדה תפעל לגיבוש החלטתה במקצועיות ובכבוד ראש ותוך פרק זמן סביר ממועד קבלת הפניה.
- 10) הוועדה תקפיד על שמירה על פרטיות הפונה ועל הסודיות של המידע שקיבלה לגבי הפונים. לא יעשה שימוש במידע מזהה על הפונים למטרות אחרות, ללא הסכמת הפונים.
- 11) הוועדה תנהל תיעוד סטטיסטי של הפניות אליה, משך הטיפול בבקשות ותוצאת הפניה (האם אושר או נדחה וכיו"ב).

#### 5.1.4. דרכי הפניה לוועדה:

הפניה אל הוועדה תעשה באמצעות מזכירת הוועדה במרכז הרפואי תל השומר, על פי הפרטים המפורסמים באתר האינטרנט של משרד הבריאות.

הואילו להעביר תוכן חוזר זה לידעת כל הנוגעים בדבר במוסדכם.

ב ב ר כ ה,  
ד"ר ורד עזרא  
ראש חטיבת הרפואה

העתק : המנהל הכללי  
המשנה למנהל הכללי  
הנהלה מורחבת  
מנהלי קופות החולים  
קרפ"ר - צ.ה.ל  
קרפ"ר - שרות בתי הסוהר  
קרפ"ר - משטרת ישראל  
רכז הבריאות, אגף תקציבים - משרד הבריאות  
יו"ר ההסתדרות הרפואית  
יו"ר ההסתדרות האחיות  
יו"ר מועצה מדעית - ההסתדרות הרפואית  
מנכ"ל החברה לניהול סיכונים ברפואה  
בית הספרים הלאומי והאוניברסיטאי  
ארכיון המדינה  
מנכ"ל חברת ענבל  
סימוכין : 544301319

[אתר האינטרנט בו מפורסמים חוזרי חטיבת הרפואה וחוזרי מנכ"ל](#)

# נספח 1א בקשת חופש מידע



תאריך: 11/05/2021 סמוכין: 269245

מדינת ישראל  
משרד המשפטים  
היחידה לחופש המידע



## בקשה לקבלת מידע (לפי חוק חופש המידע התשנ"ח – 1998)

### סוג המידע המבוקש

הבקשה לקבלת מידע הינה:

- מידע המבוקש על ידי עמותה או ארגון חברתי
- מידע המבוקש על ידי גוף מחקר אקדמי
- מידע המבוקש על ידי מקבלי קצבה
- מידע אישי
- מידע חייב בפרסום
- מידע בתשלום

יש לצרף אישור ניהול תקין בתוקף מאת הרשם המוסמך

אישור ניהול תקין pdf.2020

### פרטים אישיים

תואר

בחירה

מעמד המבקש/המבקשת

אזרח/אזרחית או תושב/תושבת

מספר זיהוי

056625023

שם פרטי

מיכאל

שם משפחה

פואה

פקס

077-4448311

טלפון

052-4202884

מספר רישוי

דואר אלקטרוני

mifo5649@gmail.com

מען

ישוב

מספר בית

רחוב

מיקוד

1529500

תא דואר

האם הבקשה מוגשת עבור גורם אחר?

- כן
- לא



**הרשות הציבורית ממנה מתבקש המידע**

שם הרשות הציבורית

משרד הבריאות

טלפון הממונה

\*5400

דוא"ל הממונה

hofesh@moh.gov.il

שם הממונה

עו"ד שולמית בלנק

**פרטי הבקשה**

נושא הבקשה

בירור ביחס לוועדה לשינוי מין

תיאור הבקשה

ב"ה

שלום

1. בחוזר מס' 6/2020 מיום י' שבט תש"פ סעיף 5.1.1. מופיע הרכב חברי הוועדה לשינוי מין.  
א. מי מכהן בפועל כיו"ר הוועדה ומי הם שני החברים הנוספים?  
ב. מתי מונתה הוועדה, האם חברי הוועדה מוננו במכרז ולכמה זמן?  
2. מכח איזו סמכות ממנה המנהל הכללי של משרד הבריאות ועדה לאישור בדבר מינוי שינוי מין?  
3. מינו של אדם נקבע עם לידתו בסוג הכרומוזמים שהוא נושא XY או YX. מה הקריטריונים על פי הם קובעת הוועדה מה מינו או לחילופין שינוי מינו של אדם?  
בתודה מראש  
מיכאל  
בוחרים במשפחה  
עמותת "שיחת דקלים"

צירוף קובץ

אינני מאשר/מאשרת שפרטי הבקשה יהיו גלויים לצד ג' אם תיערך אליו פניה

**תשלום אגרת בקשה (לפי תקנות חופש המידע (אגרות), התשנ"ט-1999)**

הריני מתחייב/מתחייבת לשאת בעלות אגרת טיפול ואגרת הפקה, ככל שיידרש לשם טיפול בבקשתי, עד לסכום של 150 ש"ח

טופס זה מנוסח בלשון זכר אך מתייחס לשינוי המינים כאחד  
מסמך זה מכיל מידע מוגן על פי חוק הגנת הפרטיות



כ"ה תמוז תשפ"א

8/7/21

ב"ה

לכבוד

השר ניצן הורוביץ

ד"ר ורד עזרא - ראש חטיבת הרפואה

משרד הבריאות

שלום רב

**הנדון: ביטול הועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מין ללא ניתוח - מיצוי הליכים**

1. בתאריך כ"ו אייר תשפ"א (11/5/21) פניתי למשרדכם בבקשה לפי חוק חופש המידע ובה ביקשתי לברר:  
א. מכח איזו סמכות ממנה המנהל הכללי של משרד הבריאות ועדה לאישור בדבר מינוי שינוי מין?  
ב. מה הקריטריונים על פי הם קובעת הועדה מה מינו או לחילופין שינוי מינו של אדם?  
2. בתאריך כ"ו בסיון תשפ"א (6/6/21) הודיעה לי עו"ד שולמית בלנק כי:  
"בהמשך לפנייתך שבנדון ולמרות חלוף 30 ימים מיום הגשת הבקשה, טרם הושלמה בדיקת בקשתך.  
אנו פועלים, יחד עם הגורמים המקצועיים במשרד, להשלמת בדיקת בקשתך ולצורך כך אנו נדרשים לפרק זמן נוסף של 30 ימים."  
3. לאחר תום 30 הימים הנוספים, ולאחר שתזכרתי את עו"ד בלנק בהתייבותה ולא נענית. אני פונה אליכם בבקשה לבטל את מתן התעודות הציבוריות לשינוי מין הניתנות על ידי הועדה לשינוי מין ולפסול את כל התעודות הציבוריות שהועדה או רופאים מטעם משרד הבריאות הנפיקו שלא בסמכות כפי שיפורט להלן. כמו כן אבקש להורות לכל הרופאים העוסקים בתחום שינוי המין שלא להוציא תעודה לשינוי מין בלא שהוסמכו לכך כחוק, כפי שיפורט להלן.  
4. מינו של אדם נרשם במרשם האוכלוסין על פי חוק בהתאם לרשום בתעודת הלידה שלו.  
5. מינו של אדם הוא ענין שבועודה מי שהוא בעל כרומוזומים XY - זכר, ובעלת כרומוזומים XX - נקבה. הדבר ניכר באיבריו של האדם בשעת לידתו, למעט מקרים נדירים. מקרים בהם מינו של הילוד לא ניכר הם מקרים פתולוגיים ומטופלים בהתאם לנוהל מינהל הרפואה 16/2014 סעיף ב.  
6. בנוהל מינהל הרפואה סעיף א' אמנם מוסדרת הדרך לביצוע ניתוח לשינוי מין על אף שלא ברור מדוע משרד הבריאות עוסק בטיפול המרה ומכח איזה סמכות, אך אניח לשאלה זו. יחד עם זאת מתברר מסעיף 1. בנוהל 17/2015 ולאחריו בנוהל 6/2020 כי:



"מי ששינה את מינו בפעולה ניתוחית וכל מי שעבר וועדה וקיבל אישור עקרוני לניתוח לשינוי מין יכול היה לשנות את פרט מגדרו במרשם האוכלוסין."

7. הנהלה המופיע בחוזר מינהל הרפואה 6/2020 עליו חתומה ד"ר ורד עזרא, מאפשר מתן "תעודה ציבורית" בדבר שינוי מין, לא רק למי שביצע או קיבל אישור לבצע ניתוח לשינוי מין, אלא גם למי שרוצה לשנות את מינו ללא ניתוח.
8. עיקרון חוקיות המנהל קובע כי לרשות אסור לעשות דבר, אלא אם כן הותר לה הדבר בחוק. עברתי על חוק הבריאות ולא מצאתי שניתנה סמכות לשר הבריאות לשנות את מינו של אדם.
9. יתר על כן לא מצאתי שום קריטריון לקביעת מינו של אדם, שבגיני ניתן לשנות את מה שהוצהר עליו בתעודת הלידה. אשר על כן ביקשתי את מסמך הקריטריונים שהיה אמור להיות כלי העבודה הבסיסי של הוועדה. כפי הנראה אין מסמך כזה שהרי עברו 60 יום ועדיין לא קיבלתי את המסמך המבוקש.
10. אשר על כן התעודה הציבורית המונפקת על ידי הוועדה או על ידי הרופא המנתח לא יכולה להעיד על שינוי מינו של האדם, לא רק בשל חוסר סמכות כאמור לעיל אלא גם בשל העדר קריטריונים ברורים. במצב הנוכחי נראה כי הקביעה לשינוי מינו היא ענין של גחמה אישית ואין לה שום תוקף חוקי.
11. בהתאם לאמור לעיל אבקשכם:
  - א. להודיע לרופאים המבצעים ניתוחים באיברי מינו של אדם, שאין בסמכותם להצהיר על "שינוי מין" שהוא ענין סטטוטורי, אלא רק להודיע מה נעשה מבחינה עובדתית בניתוח.
  - ב. להפסיק מכאן ולהבא את מתן התעודה הציבורית בדבר שינוי מין.
  - ג. להודיע למשרד הפנים על בטלות כל ההודעות והתעודות שניתנו בעבר שלא בסמכות.
12. למותר לציין כי אין בפנייה זו כדי למנוע מהח"מ לפעול בכל דרך חוקית שהיא להשגת תביעתו, והיא לא מביאה לידי ביטוי את כלל הטענות שיש לח"מ כנגד התנהלותכם.
13. במידה ופניה זו לא תיענה בתוך 30 יום, יחשב הדבר כמיצוי הליכים לפני עתירה.

בברכה

מיכאל פואה

052-4202884

פקס - 077-4448311

דוא"ל : [mifo5649@gmail.com](mailto:mifo5649@gmail.com)



## נספח 3 - תשובה לבקשת חופש המידע

www.health.gov.il



חטיבת הבריאות  
אגף השירות | תחום חופש המידע  
Freedom of information

משרד  
הבריאות  
לחיים בריאים יותר

כ"ח בתמוז, התשפ"א  
08/07/2021  
סימוכין: 534112421  
מס' פניה: 645368  
שולמית בלנק  
(בתשובתך ציין מספר פניה)

לכבוד  
מר מיכאל פואה  
עמותת "שיחת דקלים"  
התאנה 11  
מצפה נטופה  
mifo5649@gmail.com

שלום רב,

הנדון: בקשה לקבלת מידע במסגרת חוק חופש המידע – וועדה לשינוי מין

בפנייתך ביקשת לקבל את המידע הבא:

1. מי מכחן כיו"ר הוועדה ומיהם שני החברים הנוספים בוועדה.
2. מתי מונתה בוועדה, האם חברי הוועדה מונו במכרז ולכמה זמן.
3. מכח איזו סמכות ממנה המנהל הכללי של משרד הבריאות ועדה לאישור בדבר שינוי מין
4. מה הקריטריונים על פי הם קובעת הוועדה מה מינו או לחילופין שינוי מינו של אדם.

לאחר בירור עם הגורמים המקצועיים במשרד להלן תשובתנו –

1. יו"ר הוועדה היא גב' אילה עובדיה (פסיכולוגית קלינית). חברי הוועדה הנוספים – גב' ענת קוויל-בודיק (פסיכולוגית קלינית), ד"ר רוז גרוס (פסיכיאטר), ד"ר אליאנה טריפטו (אנדוקרינולוגית).
2. הוועדה מונתה לראשונה ב- 28.9.16 לתקופה של שלוש שנים. ב- 16.2.20 יצא מינוי חדש שאינו מוגבל בזמן. מינוי החברים אינו דרך מכרז.
3. מינוי חברי הוועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מגדר ללא ניתוח הינו מכח חוזר מנהל חטיבת הרפואה שפורסם בנובמבר 2015 ותוקן בפברואר 2020.
4. החלטת הוועדה מהווה "תעודה ציבורית" הנדרשת על פי סעיף 19ג(א) לחוק מרשם האוכלוסין, תשכ"ה-1965 ונדרשת לצורך שינוי הרישום בפרט המין בתעודת הזהות במרשם האוכלוסין. החלטת הוועדה, מתבצעת על פי קריטריונים כמפורט בסעיף 5.1.3 לחוזר מינהל רפואה 6/2020.

הנני להודיעך כי לפי סעיף 17 לחוק חופש המידע יש בידך לעתור כנגד החלטה זו לבית המשפט לעניינים מנהליים בירושלים, בתוך 45 יום.

בכבוד רב,  
שולמית בלנק, עו"ד  
ממונה על העמדת המידע לציבור

Service Division  
Freedom of information  
P.O.B 1176 Jerusalem 91010  
call.habriut@moh.health.gov.il  
Tel: \*5400 Fax: 02-5655971



אגף השירות  
תחום חופש המידע  
ת.ד. 1176 ירושלים 91010  
call.habriut@moh.health.gov.il  
טל: \*5400 פקס: 02-5655971



ה' אב תשפ"א

ב"ה

14/7/21

לכבוד

השר ניצן הורוביץ

ד"ר ורד עזרא - ראש חטיבת הרפואה

משרד הבריאות

שלום רב

**הנדון: ביטול הועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מין ללא ניתוח**

**מיצוי הליכים**

1. בתאריך כ"ו אייר תשפ"א (11/5/21) פניתי למשרדכם בבקשה לפי חוק חופש המידע בנושא הועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מין. ובתאריך כ"ה תמוז תשפ"א (8/7/21) שלחתי מכתב הקורא לביטול הועדה.
2. היום ד' אב תשפ"א (13/7/21) קיבלתי את תשובתכם סימוכין: 534112421.
3. בתשובתכם בסעיף 3 כתבתם כי מינוי חברי הועדה הינו מכח חוזר מנכ"ל. שאלתי לא הייתה מכח מי מונח חברי הועדה, אלא מה הסמכות של המנכ"ל לקבוע ועדה לשינוי מין. שתיקתכם בענין זה מעידה שסמכות זו שנטל המנכ"ל לידיו בנושא של קביעה סטטוטורית ביחס למינו של אדם שלא נמצא בתחום אחריותו, ואחריות משרד הבריאות, נעשה בלא סמכות.
4. ביחס לקריטריונים של שינוי המין הצהרתם בסעיף 4 כי הקריטריונים מפורטים בסעיף 5.1.3 לחוזר מינהל הרפואה 6/2020. להו ידוע שהקריטריונים המפורטים בסעיף הנזכר הם סעיפים העוסקים באבחנות פסיכיאטריות, ולא בהגדרת מינו של אדם. הקביעה כי הרצון להתחזות של גבר כאישה או להיפך אינה הפרעה נפשית, אינה משנה כחוא זה ביחס למצב הפיזי העובדתי של המבקש/ת.
5. במחקר שערך במכון ויצמן זיהו מדעני המכון מעל 6500 גנים המתבטאים באופן שונה בנשים ובגברים. למיטב ידיעתי אין דרך לשנות היום הבדל גנטי זה. המסקנה המתבקשת אם כן היא, כי כל השינויים הפיזיים החיצוניים המתיימרים לשנות את מינו של אדם, הם אחיזת עיניים ותו לא.



6. מינו של האדם הוא פרט משמעותי בזהותו של האדם לא רק כלפי עצמו, אלא גם מול החברה הסובבת אותו. למינו של אדם יש השלכה על תחומים רבים כמו: כניסה לחדרי שירותים ומקלחת, השתתפויות בתחרויות ספורט, אפליה מתקנת ועוד ועוד. אשר על כן החלטה על שינוי מינו של אדם צריכה להינתן בסמכות, ועל פי קריטריונים ברורים.
7. היות ולא הצגתם את מקור הסמכות של מנכ"ל המשדד לקבלת החלטות בדבר שינוי מינו של אדם, ממילא אין תוקף לוועדה הפועלת מכוחו.
8. כמו כן בתשובתכם לא הוצגו קריטריונים, אלא אמירה כללית שהועדה תדון על פי אמות מידה של אבחוני הפרעה נפשית.
9. אשר על כן אני חוזר על דרישותי לבטל את הועדה ואת האישורים שהוענקו מסעמה שלא בסמכות ורשות.
10. במידה ולא תתקבל תשובתכם בתוך 15 יום, יחשב הדבר כמיצוי הליכים. למותר לציין שאין בפניה זו כדי למצות את כלל הסענות של הח"מ.

בברכה

מיכאל פואה

052-4202884

פקס - 077-4448311

דוא"ל : [mifo5649@gmail.com](mailto:mifo5649@gmail.com)

## נספח 4א - תשובת משרד הבריאות למכתב מיצוי הליכים




ט' באב, התשפ"א  
18/07/2021  
אסמכתא: 122546549821  
(במענה נא ציינו אסמכתא)

לכבוד  
מר מיכאל פואה  
עמותת "שיחת דקלים"  
התאנה 11  
מצפה נטופה  
באמצעות דוא"ל: [mifo5649@gmail.com](mailto:mifo5649@gmail.com)

שלום רב,

**הנדון: ביטול הוועדה לבחינת מתן אישור על שינוי מין ללא ניתוח מיצוי הליכים**

פנייתך נענתה כבר ביום 8/7/2021 במסגרת מענה לבקשת חופש המידע שהגשת ומצורפת בשנית.  
אנחנו חוזרים על האמור במענה שנשלח אליך ואין לנו מה להוסיף על שנאמר בו.

  
בברכה  
ד"ר ורד עזרא  
ראש חטיבת הרפואה

העתקים:  
לשכת שר הבריאות  
לשכת המנהל הכללי

Medical Directorate  
Ministry of Health  
39 Yirmiyahu St.  
P.O.B 1176  
9101002 Jerusalem  
[Medical.directorate@moh.gov.il](mailto:Medical.directorate@moh.gov.il)  
Tel: 02-5080731 Fax: 025655955

חטיבת הרפואה  
משרד הבריאות  
רחוב ירמיהו 39  
ת.ד. 1176  
ירושלים 9101002  
[Medical.directorate@moh.gov.il](mailto:Medical.directorate@moh.gov.il)  
טלפון: 02-5080731 פקס: 02-5655955

## הבדלים גנטיים בין גברים לנשים

### מכון דוידסון הזרוע החינוכית של מכון ויצמן.

מדעני מכון ויצמן למדע זיהו 6,500 גנים המתבטאים באופן שונה בנשים ובגברים. המיפוי המפורט של ההבדלים בביטוי הגנים משמש עדות לכך שבגברים ובנשים מתחוללים תהליכי אבולוציה נפרדים, גם אם בעלי תלות הדדית

נשים וגברים נבדלים זה מזה בדרכים שונות, למשל בסיכון לחלות במחלות מסוימות או באופן תגובתם לתרופות. ממה נובעים הבדלים אלו, וכיצד ניתן להסביר אותם? חוקרי מכון ויצמן למדע גילו באחרונה אלפי גנים אנושיים המתבטאים, כלומר מופעלים, באופן שונה בכל אחד משני המינים. המיפוי המפורט של ההבדלים בביטוי הגנים בין גברים לנשים, שהתפרסם בכתב-העת המדעי BMC Biology, משמש עדות לכך שבזכרים ובנקבות מתחוללים תהליכי אבולוציה נפרדים, גם אם בעלי תלות הדדית.

כבר לפני מספר שנים ניסו פרופ' שמואל פיטרוקובסקי וד"ר מורן גרשוני, מהמחלקה לגנטיקה מולקולרית, להשיב על השאלה: מדוע שכיחותן של מחלות מסוימות באוכלוסייה גבוהה יותר ממה שניתן היה לצפות? כך למשל, השניים הצביעו על כך ששכיחותן של בעיות פוריות מגיעה עד כדי 15% מקרב הזוגות בעולם המערבי, בניגוד לכאורה להיגיון האבולוציוני הפשוט, שלפיו מוטציות גנטיות הפוגעות בפוריות היו אמורות להיות מנופות באמצעות מנגנוני הברירה הטבעית בשל השפעתן הישירה על כמות הצאצאים. פיטרוקובסקי וגרשוני הראו במחקרם, כי מוטציות בגנים הקשורים בייצור זרע מצליחות להתפשט באוכלוסייה דווקא מפני שרבים מהגנים הללו מתבטאים אך ורק בגברים. לפיכך, מוטציה גנטית הגורמת "בעיות" רק במחצית מהאוכלוסייה – מהותית ככל שתהיה – תועבר ללא הפרעה לדור הבא על-ידי המחצית השנייה.

ככל שגן היה ספציפי יותר לאחד המינים, כך ראינו יעילות נמוכה יותר של מנגנוני הברירה הטבעית", אומר גרשוני. "יתרה מזאת, בקרב זכרים, יעילות הברירה הטבעית הייתה נמוכה עוד יותר"

במחקר הנוכחי ביקשו החוקרים לבחון את השערתם באופן נרחב, באמצעות מיפוי הביטוי של כלל הגנים בגנום כתלות במין, גברים מול נשים. לשם כך פנו המדענים לפרויקט GTEx, מחקר רחב-יריעה של ביטוי הגנים האנושיים באיברים וברקמות של כ-550 תורמים בוגרים. פרויקט זה איפשר לראשונה לבצע מיפוי נרחב של הארכיטקטורה הגנטית של המינים – גברים ונשים. פיטרוקובסקי וגרשוני בחנו מקרוב כ-20,000 גנים מקודדים לחלבונים, וחיפשו הבדלים בביטוי כתלות במין בכל איבר ורקמה. השניים זיהו כ-6,500 גנים שבהם התקיימה פעילות מוטה כלפי מין זה או אחר ברקמה אחת לפחות. כך למשל, הם זיהו גנים שבאו לידי ביטוי בולט בעור של גברים, ומצאו כי גנים אלו חשובים בתהליכי צמיחת שיער הגוף. כמו כן, גנים שקשורים בבנייה ובכיווץ של השריר באו לידי ביטוי-יתר בגברים, ואילו גנים המעורבים באגירת שומן הראו ביטוי-יתר בקרב נשים.

בשלב הבא, כדי להבין כיצד פועלים מנגנוני הברירה הטבעית על גנים ייחודיים לגברים או לנשים, ינתחו החוקרים את נטייתן של מוטציות מזיקות להצטבר באוכלוסיית האדם. בהתאם להשערות,



החוקרים מצאו כי יעילות הברירה הטבעית פחותה עבור גנים אלו. כלומר, מוטציות מזיקות הגורמות סיכון או מגבירות את הסיכון לפתח בעיות בריאות משמעותיות מצליחות לעבור הלאה לדורות הבאים ולהתפשט באוכלוסייה, מכיוון שהן מורשות ללא הפרעה על-ידי המין השני. "ככל שגן היה ספציפי יותר לאחד המינים, כך ראינו יעילות נמוכה יותר של מנגנוני הברירה הטבעית", אומר גרשוני. "יתרה מזאת, בקרב זכרים, יעילות הברירה הטבעית הייתה נמוכה עוד יותר". על אף שאין בידי החוקרים הסבר שלם לכך, הם מזכירים תיאוריה שהועלתה לראשונה בשנות ה-30 של המאה שעברה. "במינים רבים", מסביר פיטרוקובסקי, "נקבות יכולות להביא לעולם כמות מוגבלת של צאצאים, בשעה שזכרים, תיאורטית, כמעט שאינם מוגבלים. לפיכך, שגשוג המין כולו תלוי במידה רבה יותר במספר הנקבות המתרבות, ומושפע פחות ממספר הזכרים המתרבים. אולי זו הסיבה לכך שהברירה הטבעית יכולה להיות פחות חריפה כשמדובר בגנים שמזיקים לזכרים בלבד".

דווקא גנים שבהם יש הבדלי ביטוי בין גברים לנשים הם באופן פרדוקסלי הגנים שמשפיעים באופן ישיר על פוריות האדם ועל היכולת שלו להעביר את אותן מוטציות לדור הבא

פרט למערכת הרבייה גילו החוקרים לא מעט גנים הפעילים באופן שונה בנשים ובגברים גם בבלוטות החלב. דבר זה בפני עצמו אינו מפתיע, אך כמחצית מהגנים האלה באו לידי ביטוי-יתר דווקא בגברים. היות שלגברים יש כל הרקמות הנחוצות להנקה, גם אם בצורה לא פעילה, המדענים משערים שתפקידם של כמה מהגנים האלה הוא ניוון הרקמות המיועדות להפרשת חלב אצל גברים. איברים נוספים שבהם נמצאו גנים רבים עם הבדלי ביטוי בין נשים לגברים היו הלב, המוח והכבד. אחד מהגנים האלה נמצא עם ביטוי כמעט בלעדי בליבותיהן של נשים צעירות, אך הוא קשור גם בספיגת סידן בעצמות. המדענים סבורים, כי גן זה מקנה הגנה על הלב הנשי עד גיל המעבר והפסקת המחזור החודשי, אך לאחר מכן, כאשר ביטויו בנשים נפסק, גובר משמעותית הסיכון של נשים לפתח מחלות לב ודלדול עצם (אוסטיאופורוזיס). תפקידו המדויק של גן אחר, שפעילות ספציפית שלו ניכרה במוח של נשים, אינו ידוע, אך החוקרים סבורים כי הוא מגן על תאי עצב מסוימים מפני מחלת פרקינסון, אשר שכיחותה גבוהה יותר בקרב גברים, ולרוב היא מתפתחת אצלם בגילים צעירים יותר. כמו כן נמצאו מספר גנים עם ביטוי-יתר בכבד של נשים. גנים אלו לוקחים חלק בתהליכי פירוק תרופות בכבד, ודבר זה עשוי להסביר – במישור המולקולרי – את ההבדל הידוע בין המינים בתגובה לתרופות.

"הגנום האנושי כמעט זהה אצל כל אחד מאיתנו, אך הוא מופעל באופן שונה באיברים שונים ואצל בני אדם שונים", אומר גרשוני. "כשזה נוגע להבדלים בין המינים, ניתן לראות כי האבולוציה פועלת ברמה של ביטוי הגנים". פיטרוקובסקי מוסיף: "דווקא גנים שבהם יש הבדלי ביטוי בין גברים לנשים, ומוטציות בהם יכולות לחמוק מהסלקציה ולהתפשט באוכלוסייה, הם באופן פרדוקסלי הגנים שמשפיעים באופן ישיר על פוריות האדם ועל היכולת שלו להעביר את אותן מוטציות לדור הבא". מנקודת מבט זו, על גברים ועל נשים מופעלים לחצים שונים של ברירה טבעית, ולפחות במידה מסוימת, צריך לראות באבולוציה האנושית "קו-אבולוציה" של גברים ונשים.

קישור לכתבה

<https://davidson.weizmann.ac.il/online/sciencewonderwander/%D7%94%D7%91%D7%93%D7%9C%D7%99%D7%9D-%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%99%D7%9F-%D7%92%D7%91%D7%A8%D7%99%D7%9D-%D7%9C%D7%A0%D7%A9%D7%99%D7%9D>

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults

Moran Gershoni\* and Shmuel Pietrokovski

## Abstract

**Background:** The prevalence of several human morbid phenotypes is sometimes much higher than intuitively expected. This can directly arise from the presence of two sexes, male and female, in one species. Men and women have almost identical genomes but are distinctly dimorphic, with dissimilar disease susceptibilities. Sexually dimorphic traits mainly result from differential expression of genes present in both sexes. Such genes can be subject to different, and even opposing, selection constraints in the two sexes. This can impact human evolution by differential selection on mutations with dissimilar effects on the two sexes.

**Results:** We comprehensively mapped human sex-differential genetic architecture across 53 tissues. Analyzing available RNA-sequencing data from 544 adults revealed thousands of genes differentially expressed in the reproductive tracts and tissues common to both sexes. Sex-differential genes are related to various biological systems, and suggest new insights into the pathophysiology of diverse human diseases. We also identified a significant association between sex-specific gene transcription and reduced selection efficiency and accumulation of deleterious mutations, which might affect the prevalence of different traits and diseases. Interestingly, many of the sex-specific genes that also undergo reduced selection efficiency are essential for successful reproduction in men or women. This seeming paradox might partially explain the high incidence of human infertility.

**Conclusions:** This work provides a comprehensive overview of the sex-differential transcriptome and its importance to human evolution and human physiology in health and in disease.

**Keywords:** Sex-differential expression, Sex-differential selection, Sexual dimorphism

## Background

Sexual reproduction is present in nearly all multicellular eukaryotes [1]. In all cases, males and females have identical genetic information across most of their genomes, but harbor many distinct sex-specific characteristics. For example, mammalian offspring depend on maternal lactation in their early life. Lactation is thus a key factor in mammalian reproduction, and its associated genetic system is expected to be under tight selection. However, genes involved in lactation are also carried by males, who do not express this trait [2]. Different selection constraints are thus expected on these genes in males and females. Such cases can lead to reduced purifying

selection on genes that otherwise are expected to be highly conserved [3]. In the same manner, many genes that are associated with sexually dimorphic traits might undergo differential selection, which will likely impact reproduction, evolution, and even speciation events [4]. Human sexual dimorphism has been demonstrated for diverse traits, such as brain anatomy and development [5–7], behavior [8], mortality, longevity and morbidity [9, 10], and distribution and metabolism of fat biogenesis [11, 12]. Physical performance capabilities and pain response have also been shown to differ between men and women [13–15]. Previous work found that about 15% of the expression quantitative trait loci (eQTLs) identified in B-lymphocytes have a sex-biased impact on gene expression [16]. That work also reported an overlap of eQTLs and genome-wide association study single

\* Correspondence: moran.gershoni@weizmann.ac.il  
Department of Molecular Genetics, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel



© Gershoni et al. 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

nucleotide polymorphisms that are associated with sex-biased diseases. Moreover, a recent work reported sex-specific genetic architecture in complex traits [17]. It is therefore not surprising that men and women differ in their predisposition to many diseases, in disease courses, and in drug response [18, 19]. Manifestations of all these differences are likely associated with the biology of sexual reproduction.

Sexual dimorphism was suggested to evolve due to differential selection on equally expressed traits that become sexually dimorphic and even sex-limited traits [20]. This can lead to the accumulation of genes with different effects on males and females. It is thus expected that the vast majority of sexually dimorphic traits are due to differential expression of genes that are present in both sexes [21]. While carried by both males and females, such genes are expected to undergo sex-biased selection. This can lead to diverse selection patterns, including sexual antagonism where alleles increasing the fitness in one sex reduce it in the other [21]. In population genetics terms, the cost of sexual dimorphisms might be reflected in the elevated frequency of an allele with deleterious effects only on one sex. Hence, a mutation causing congenital disease in only one sex can propagate to a high population frequency due to reduced selective constraints or neutrality in half of the population (i.e., in the other sex). This might contribute to sex specificity in the susceptibility to common dis-

eases, and provide a partial explanation to the phenomenon of "missing heritability" [18]. Indeed, differential selection due to sexual dimorphism was suggested and modeled as a mechanism that contributes to the propagation of deleterious mutations in the population [22, 23]. We recently showed first evidence that this occurs in humans. We found that deleterious mutations in testis-exclusive genes tended to accumulate more than expected, likely due to reduced selective constraints in women [24]. However, a more general demonstration of the association between sex-differential gene expression and sex-differential selection is limited to model organisms [25], mainly due to poor mapping of the sex genetic architecture and the unavailability of large-scale transcriptome sequencing in humans [24, 26].

Mapping sex-differential selection and gene expression are fundamental for understanding human evolution and biology, in health and disease. Recent advances in DNA sequencing technologies with steadily dropping costs have made such aims feasible. The release of the Genotype-Tissue Expression (GTEx) project data, which currently includes 53 tissue samples from 544 donors [27, 28], has paved the way for such progress, and preliminary results for sex-differential gene expression are already available [28].

Here, by rigorous analysis of RNA-sequencing (RNA-seq) data from the GTEx project [27, 28], we have comprehensively mapped, for the first time, human adults sex-differential gene expression over 45 tissues common to both sexes. We then identified highly and moderately sex-specific genes while considering the complete panel of 53 tissues. Such genes are expected to have general sex-differential roles, thus suggesting differential selection. We thus hypothesized that deleterious mutations in these genes will propagate in the population more than expected by chance, due to the reduced impact of purifying selection [22, 24, 29]. By analyzing the signature of selection in these genes, we have found, for the first time, reduced selective constraints and differential rates of accumulation of deleterious mutations in both men and women sex-specific genes. The expression and function of these genes are associated with several tissues and biological pathways, including ones common to both sexes, suggesting a general phenomenon that directly arises from sex-differential selection. Moreover, many of these sex-differentially expressed genes were enriched in sexually dimorphic systems. Finally, some of these genes suggest new insights into the pathophysiology of several human diseases.

## Results

We examined human gene expression from RNA-seq

data of the GTEx project version 6 (October 2015 release), including 8555 samples comprising 53 tissues from 357 men and 187 women post-mortem donors aged 20–79 years old [30]. Gene expression data for each tissue was grouped by sex. This created 98 sets with 45 tissues common to men and women and eight tissues specific to one of the sexes.

### Sex-differentially expressed genes

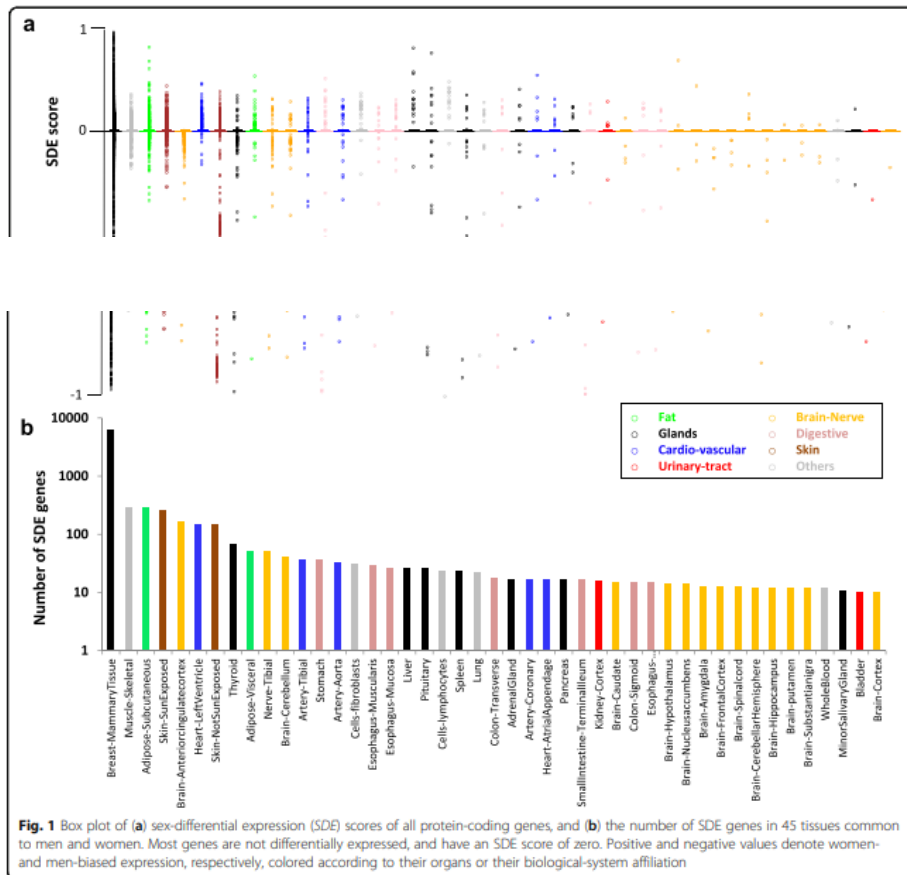
Sex-differential expression (SDE) was tested in each of the 45 common tissues by comparing the individual expression values of 18,670 out of 19,644 informative protein-coding genes in men versus women. To identify SDE we used the NOISeqBIO method [31, 32] to compare gene expression in the common tissues between men and women. The results were further analyzed to produce a relative SDE score for each gene in each common tissue using a metric we devised (Additional file 1: Figure S1).

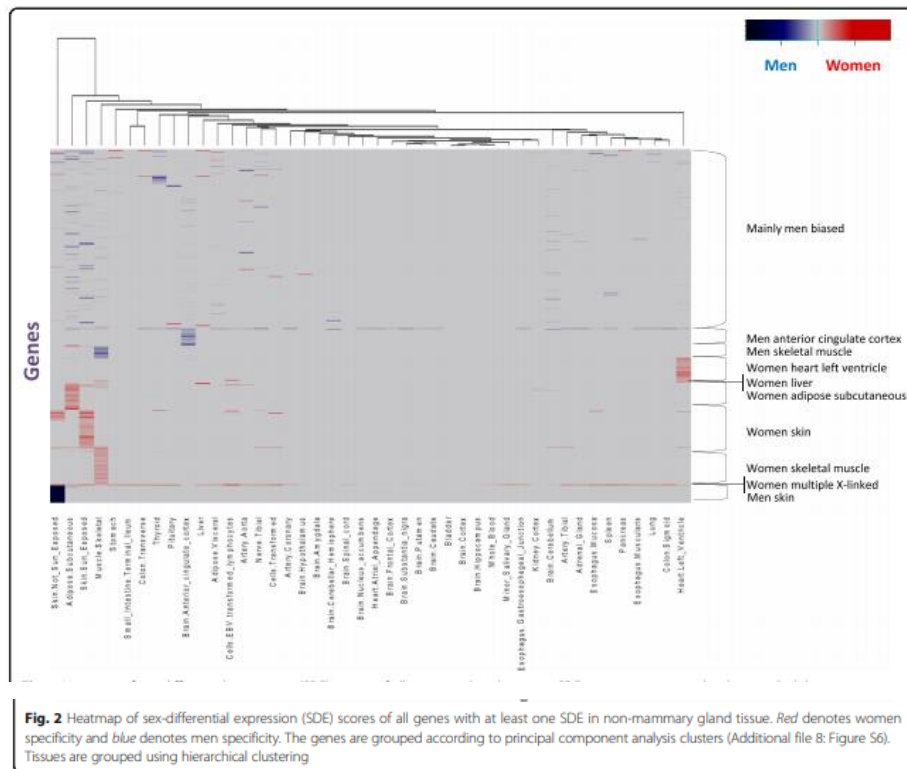
On the background of similar expression in most tissues of most genes (Additional file 2: Figure S2; Additional file 3: Table S1), there are over 6500 protein-coding genes with significant SDE in at least one tissue. Most of these genes have SDE in just one tissue, but about 650 have SDE in two or more tissues, 31 have SDE in more than five tissues, and 22 have SDE in nine

or more tissues (Additional file 4: Figure S3 and Additional file 5: Table S2). As expected, Y-linked genes that are normally carried only by men show SDE in many tissues. Nevertheless, 16 out of the 244 X-linked SDE genes also have widespread SDE (across six or more tissues, Additional file 5: Table S2) in either men or women. We found that three of these X-linked genes are located at pseudo-autosomal region 1 (PAR1), which undergoes relatively frequent recombination between the X and Y chromosomes and is known to escape X-inactivation [33] (Additional file 5: Table S2; Additional file 6: Figure S4). It is noteworthy that these PAR1 genes have men-biased expression.

The most sex-differentiated tissue, with 6123 SDE protein-coding genes, is the breast mammary glands (Fig. 1; Additional file 2: Figure S2), as previously noted [28]. This suggests major differences in the physiology and sex genetic architecture of this tissue. We found 1145 genes to be SDE in non-mammary gland tissues. The most differentiated of these

tissues, with over 100 SDE genes, are the skeletal muscle, two skin tissues, subcutaneous adipose, anterior cingulate cortex, and heart left ventricle (Figs. 1 and 2). Most GTEx tissues (46 out of 53) have more than seventy samples (70–361). This sample-size variation can affect the number of identified SDE genes per tissue. The Pearson correlation coefficient between the sample size and the number of identified SDE genes is 0.10 for the 45 analyzed tissues common to men and women, and 0.57 when the mammary glands tissue is excluded. This suggests that sample size contributes to the differences in the number of identified SDE genes per tissue, although several tissues noticeably deviate from this trend (e.g., the breast and whole blood tissues, Fig. 1). Besides the number of SDE genes, the tissues can also be clustered by the patterns of gene SDE scores. This analysis found the two skin, adipose-subcutaneous, and stomach tissues to deviate the most from all other tissues, and that seven of the thirteen





brain tissues clustered together (Fig. 2, Additional file 7: Figure S5) [34].

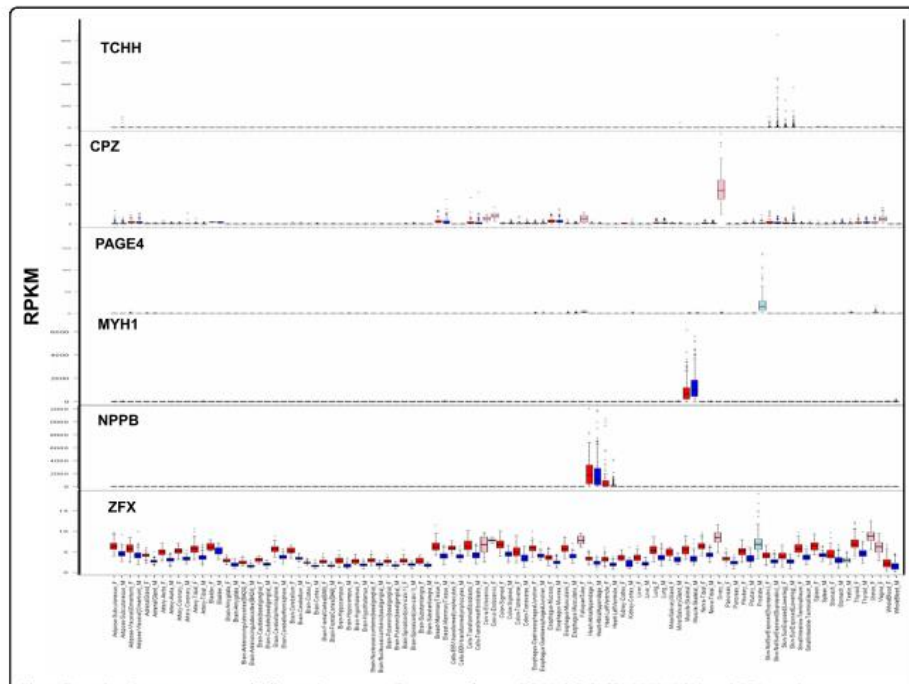
Clustering genes by their SDE patterns across tissues revealed 10 groups (Fig. 2, Additional file 8: Figure S6), nine of which can be described as follows:

1. Three groups of men-biased expression in the skin, skeletal muscle, or cingulate cortex tissues (e.g., *MYH1*; Fig. 3).
2. Five groups of women-biased expression in the liver, heart left ventricle, skin, skeletal muscle, or adipose subcutaneous tissues (e.g., *NPPB*; Fig. 3).
3. A group of mostly X-linked genes with SDE in various tissues, mainly with women-biased expression (e.g., *ZFX*; Fig. 3).

Other genes, such as *TSHB*, show tissue-specific expression bias (Additional file 9: Figure S7), and a few genes present an alternating pattern of expression biases, such as *MUC11* that is overexpressed in men skin tissue

and in women mammary glands (Additional file 9: Figure S7). To detect differential expression in genes with complex modes of expression we used an additional analysis approach, which is more sensitive to such cases. This analysis uncovered 241 additional genes in non-mammary gland tissues that were clearly not detected in the first approach (see “Methods” and Additional file 10: Table S3, supplementary results). For instance, we found a likely age-related gene overexpression in women brain tissue (Additional files 11 and 12: Figures S8 and S9).

Genes found to have SDE were analyzed for gene enrichment in different types of terms (e.g., diseases, Gene Ontology (GO) terms, pathways [35]). Genes with women-biased expression were associated with obesity, muscular diseases, and cardiomyopathy. In addition, overexpressed women-biased genes were enriched in glucose metabolism and adipogenesis pathways (Additional file 13: Table S4). Interestingly, 15 out of 20 genes found to be associated with cardiomyopathy also showed a women overexpression bias in heart tissue, as in the



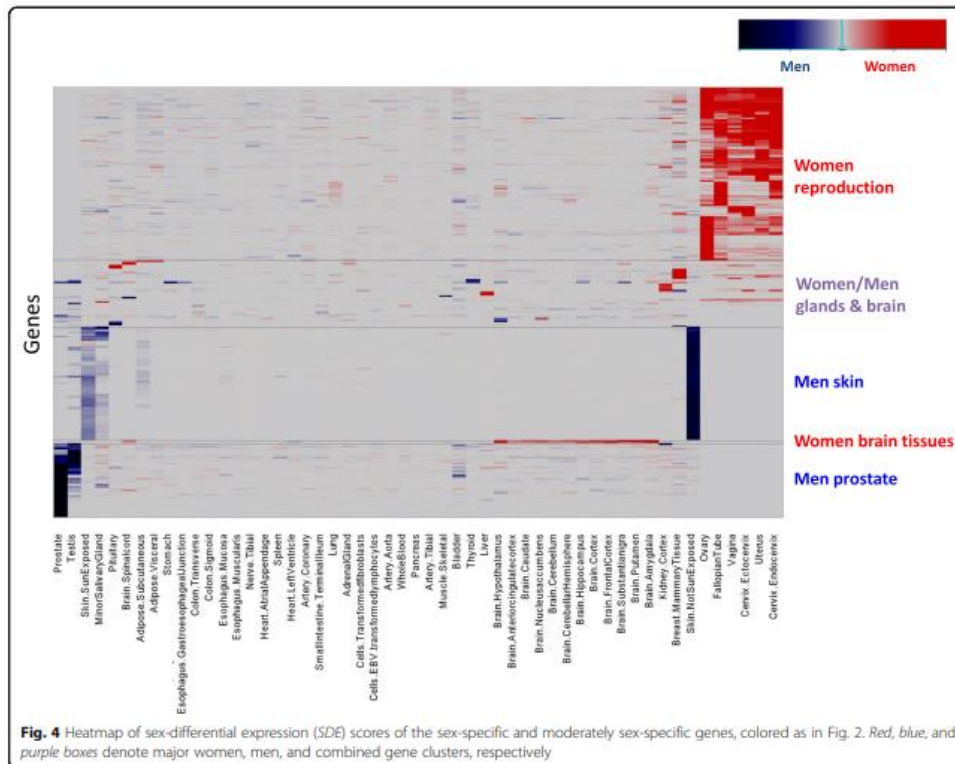
natriuretic peptide B-secreted cardiac hormone gene *NPPB* (Fig. 3), supporting previous evidence on its involvement in sex-differential cardiovascular phenotypes [36, 37]. Genes with men-biased expression also showed enrichment in glucose metabolism pathways, but the gene sets differed, suggesting alternative pathways in glucose metabolism between men and women (Additional file 14: Table S5). A muscle-contraction pathway was also associated with genes overexpressed in men (Additional file 14: Table S5). This might be related to the physiological differences in muscle tissues and in physical features between men and women [38, 39].

#### Identification of sex-specific genes

Beyond genes that have SDE in one or several tissues are more extreme cases of genes with overall exclusive or high expression-specificity in one sex [40]. Such sex-specific genes are more likely to have global sex-differential functional roles, and are thus

expected to present measurable sex-differential selection that can be reflected by a reduction in purifying selection [24]. A gene was considered sex specific if its maximal expression value in one sex was significantly higher from its expression values in all tissues of the other sex. In addition, genes were considered as non-SDE if their maximal expression values in men and women differed by no more than 10% ( $\leq 1.1$  fold). We identified 1559 sex-specific and moderately sex-specific genes. Of these genes, 1288 (82.6%) were men-specific and overexpressed in the testis (Additional file 15: Table S6; Additional file 16: Figure S10). Aside from these 1559 genes, we found 26 women-specific and 114 moderately women-specific genes, and 82 non-testis men-specific and 49 moderately men-specific genes (Fig. 4; Additional file 17: Table S7). Over 8000 genes were identified as non-SDE (see “Methods” and Additional file 3: Table S1).

The sex-specific and moderately sex-specific genes could be grouped by their expression patterns into six major categories (Fig. 4; Additional file 16: Figure S10):



- 1) Testis overexpressed genes in men (Additional file 16: Figure S10)
- 2) Prostate overexpressed genes in men (e.g., *PAGE4*, Fig. 3)
- 3) Reproductive system overexpressed genes in women (e.g., *CPZ*, Fig. 3)
- 4) Skin-specific overexpressed genes in men (e.g., *TCHH*, Fig. 3)
- 5) Brain tissue overexpressed genes in women
- 6) Mainly gland and brain tissue overexpressed genes, in men or women (e.g., *TSHB*, Additional file 17: Table S7).

Overall, sex-specific genes are mainly expressed in the reproductive system, emphasizing the notable physiological distinction between men and women. However, scores of genes that are not known to directly associate with reproduction were also found to have sex-specific expression (e.g., the men-specific skin genes).

#### Selection analysis

We calculated the numbers of observed (1000 Genomes Project [41]) and possible deleterious non-synonymous

(DNS), stop-gain, and synonymous (S) single-nucleotide variants (SNVs) for each gene. This allowed us to quantify the selection pressure and its direction by dDNS/dS and dStop/dS ratios. Similar to dN/dS, these ratios are selection indicators [42, 43]. Ratios close to 1 indicate neutral selection, lower ratios indicate purifying (negative) selection, and significantly higher ratios suggest adaptive (positive) selection (see "Methods").

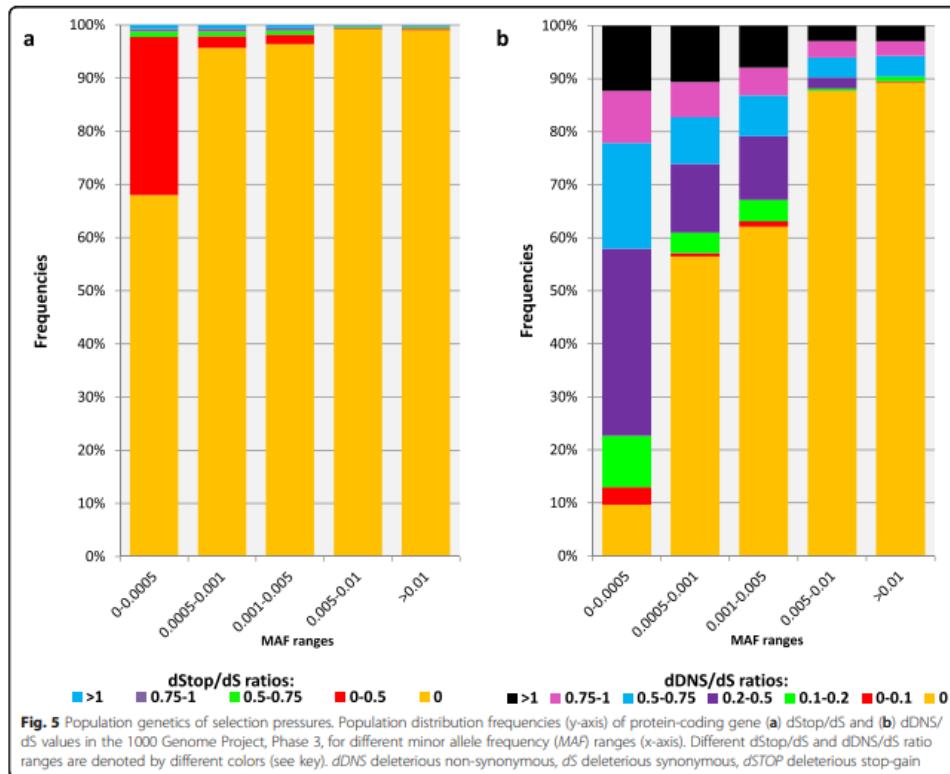
Natural gene variants have different frequencies, with most of the variation due to alleles with rare to low minor allele frequencies (MAFs) [24, 44]. However, selection is expected to have only a slight effect on the propagation of very rare variations because they are predominantly new while selection is mainly a long-term process [44, 45]. In addition, most phenotypes result from allele and gene interplay, and are thus highly unlikely (except in inbreeding) for rare variations, as in recessive and epistatic models of inheritance [45]. We hence studied the population genetics of the dDNS/dS and dStop/dS to find the proper MAF threshold in which the selection efficiency is maximal. Higher dDNS/

dS ratios are more abundant for SNVs with rare MAFs (<0.005, Fig. 5), indicating that negative selection predominantly affects the propagation of deleterious SNVs for MAFs >0.005, as previously shown [24, 44]. However, dStop/dS ratios are sharply decreased for very rare SNVs (i.e., MAFs <0.001, Fig. 5). We thus further analyzed the effect of selection on DNS and stop-gain using MAF thresholds of >0.005 and >0.001, respectively.

**Selection analyses of sex-specific and moderately sex-specific genes**

We have previously shown that human testis-exclusive genes are under reduced selection [24]. All 1100 of 1295 men testis-overexpressed genes identified here that are covered in the 1000 Genomes Project were also found to have significantly higher dDNS/dS and dStop/dS ratios (Table 1). This gene set includes 77 out of 95 of the genes we previously identified as testis exclusive [24]. The other 18 out of 95 genes that we previously found to be specifically expressed in testis tissues might not be

identified here because these tissues are not present in the GTEx samples. The non-testis men-specific and moderately women-specific genes also had significantly higher dDNS/dS ratios (Table 1, Fig. 6). The significantly higher dDNS/dS ratio of these men-specific genes did not depend on the presence of the 55 keratin genes (Table 1). women-specific genes too had a significantly higher dDNS/dS ratio (Table 1, Fig. 6). Moderately women-specific genes had a higher, yet not significant, dDNS/dS ratio (Table 1). However, when comparing the moderately women-specific genes to non sex-specific genes, we found the dDNS ratios to be significantly higher for the moderately women-specific genes (1.66 fold change, Fisher's exact test  $p$ -value  $<1 \times 10^{-4}$ ) but the dS ratios showed no significant change (1.08 fold change, Fisher's exact test  $p$ -value =  $1.5 \times 10^{-1}$ ). Thus, moderately women-specific genes have significantly reduced selection relative to non sex-specific genes. The same analysis for dStop/dS of men- and women-specific genes also found significantly reduced selection (Table 1).





**Table 1** Selection analysis summary

Gene group	<i>n</i>	dDNS/dS (MAF > 0.005)	<i>p</i> -value	dStop/dS (MAF > 0.001)	<i>p</i> -value
Women-specific	26	0.23	0.02	0.27	0.0117
Men-specific	82	0.30	0.0005	0.29	0.0001
Men-specific; no keratin and keratin-associated genes	27	0.28	0.009	0.22	0.026
Moderately women-specific	114	0.16	0.09	0.13	0.0076
Moderately men-specific	49	0.25	0.005	0.07	0.27
Men testis overexpressed	1100	0.238	<0.0001	0.29	<0.0001

dDNS deleterious non-synonymous, dS deleterious synonymous, dSTOP deleterious stop-gain, MAF minor allele frequency

A significant reduction in purifying selection on sex-specific genes was hence found by independent analyses of selection on DNS and stop-gain mutations on diverse sets of sex-specific genes from both women and men, including sets from non-reproduction-related tissues. It is also notable that although reduced selection was observed for both men- and women-specific genes, it was higher in men-specific genes compared to women-specific genes (Fig. 6, Table 1).

### Discussion

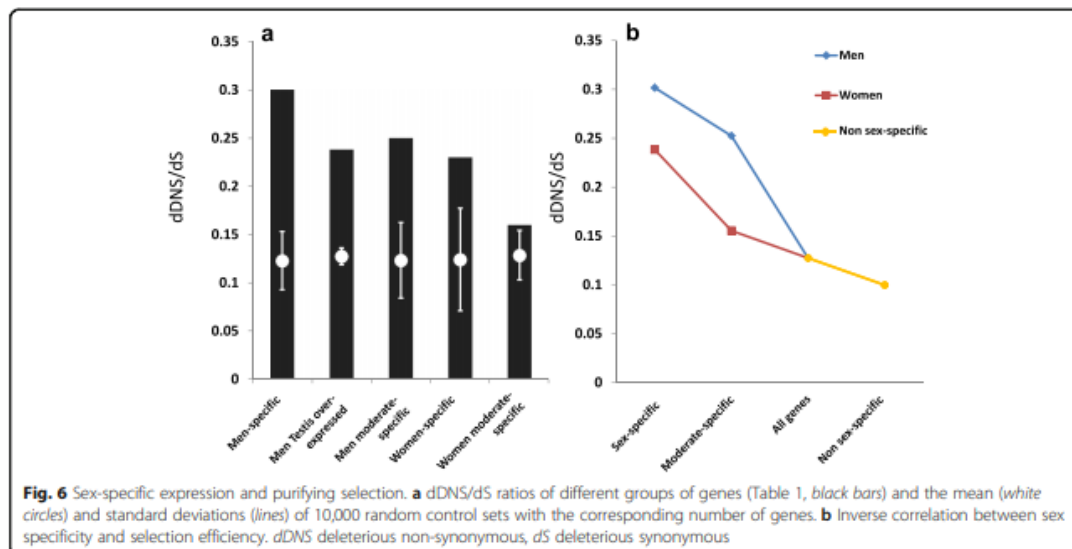
Mapping sex-differential gene expression we found more than 6500 protein-coding genes with significant SDE in one tissue or more. The most differentiated tissue was the breast mammary gland, with more than 6000 genes

having significant SDE (Fig. 1). This remarkable sex-biased gene expression is likely due to the distinct physiologic properties of this tissue between men and women [2]. In evolutionary terms, differential selection between the sexes of so many genes that are likely

involved in lactation, an essential reproductive trait, might inhibit optimal adaptation of this trait due to its distinct importance in men and women.

Almost all SDE genes are sex differentiated in one or just a few tissues. Thirty-one genes have SDE in six or more tissues. Besides Y-linked genes that have men-specific expression, 16 of the other genes are X-linked, with multiple-tissue SDE in either men or women. Three of these X-linked genes are located in the PAR1 region (Additional file 6: Figure S4; Additional file 5: Table S2), which includes genes that undergo recombination with the Y chromosome and also escape X-inactivation [33]. These PAR1 genes have identical sequences in their X and Y copies (Additional file 5: Table S2), but are only classified as X-linked in the GTEx data. While this

should have led to similar expression in men and women (as in most autosomal genes), these genes have men-biased expression in multiple tissues. It is possible that although the copies are identical, the regulation of their expression is distinct between the X and Y-



chromosomes. Besides the *PAR1* genes, X-linked SDE genes in multiple tissues were found to only have women-biased expression (Additional file 6: Figure S4). In several cases we found that such genes have an active paralog on the Y chromosome and it is therefore likely that these genes escape X-inactivation and both X alleles are expressed in women, while men have only one X-linked allele.

Aside from the mammary glands, the adipose, skeletal muscle, skin, and heart tissues have over a one hundred SDE genes. This indicates substantial differences in the physiology, or alternate biological pathways, in these tissues between adult men and women. However, the differences in the number of SDE genes per tissue should be carefully assessed because the variability in tissue sample sizes could contribute to the number of SDE genes per tissue that we can identify. Functional terms analysis of SDE genes suggests sexual dimorphism in fat biogenesis, muscle contraction, and cardiomyopathy (Additional files 13 and 14: Tables S4 and S5). Tissues with few identified SDE genes might have overall similar function between men and women, yet even very few SDE genes can have extensive physiological impacts on the organism. For instance, the pituitary gland has only 26 identified SDE genes (Figs. 1 and 2), but two of them are the *FSHB* (women-biased) and *TSHB* (men-biased) gonadotropin hormones that have wide-ranging roles in human reproduction and metabolism [46, 47]. Another example is the *CYP3A4* and *CYP2B6* cytochrome P450 enzymes, which have women-biased expression in liver.

Cytochrome P450 (*P450*, *CYP*) enzymes are associated with drug metabolism and other essential catabolic processes [48], and might be involved in sex-differential drug responses, as previously reported [49]. Other identified specific genes might shed new light on the pathophysiology of human diseases. For instance, the *NPPB* gene, which is mainly overexpressed in young women's hearts (Additional file 18: Figure S13), is related to cardiovascular homeostasis [36, 37]. Variations in this gene are associated with postmenopausal osteoporosis, a health condition mainly affecting women [50]. Thus, a sexually dimorphic effect of this gene on both phenotypes would be interesting to assess.

To evaluate the association between SDE and selection we identified sex-specific genes. Such genes are likely to possess different roles between the sexes and therefore are likely to undergo different selection pressures in each sex. The vast majority of sex-specific genes we found are overexpressed in the testis. We previously showed reduced selection and accumulation of damaging mutation in such genes. Here we confirmed our previous findings, extended them to many more testis-overexpressed genes, and to sex-specific genes of other men and women tissues. Many of the non-testis sex-specific genes

are also related to the reproductive system, including genes expressed in tissues common to both sexes, such as gonadotropin hormones expressed in the pituitary (e.g., *FSHB* and *CGB7*). Dozens of genes with no direct association to reproduction were also identified as sex specific. Many of these genes are expressed in skin tissues, are linked to hairiness (Additional files 13 and 14: Tables S4 and S5), and are likely involved in hair dimorphism in women and men. Other non-reproductive genes do not seem to share common features with each other, but are each interesting on their own, for example, the moderately men-specific growth hormone *GHRH* and the men-specific calcitonin-related polypeptide alpha (*CALCA*) (Additional file 17: Table S7). The latter is involved in calcium regulation and functions as a vasodilator [51, 52]. The genes from both seem specific to adult men, although they are related to apparently general biological processes.

Analyzing selection on highly and moderately men- and women-specific genes, we found a significant association with reduced selection efficiency, as reflected in their *dDNS/dS* and *dStop/dS* ratios (Table 1, Fig. 6). The reduced purifying selection efficiency was also correlated with the level of sex specificity. This suggests that higher sex specificity indicates greater distinction in the functional importance for each sex, and reduced selection efficiency. This in turn enables the propagation of damaging alleles through the non-expressing sex lineages. The resulting relatively high population frequencies of these alleles can enhance the prevalence of different

human diseases.

Although we found reduced selection on both men- and women-specific genes, it is notable that reduced selection was more prevalent in men-specific genes (Fig. 6). This supports our previous expectations to find men-specific genes to be under less selection than women-specific genes [24]. We suggest that the basis for this could be the practically unlimited numbers of available male gametes compared to the restricted number of available women gametes, as suggested in the Bateman principle [53]. Thus, the ability of women to pass on alleles that cause men-specific lethality will less affect the number of fertile men required to sustain the population, but not vice versa.

In this work we focused on protein-coding genes, because currently there is a broad functional knowledge on these genes and extensive experience in analyzing and quantifying the selection trends these genes have undergone. However, the importance of non-coding RNA genes for the regulation and execution of sexual dimorphism was not ignored. For instance, the function of the *XIST* long non-coding RNA gene in the sex-specific X-inactivation process is well documented (Additional file 19: Figure S11) [54]. Our preliminary observations of

the RNA gene differential transcriptome support a global role of these genes in the sex genetic architecture (Additional file 20: Figure S12). Hence, this work and the data it provides might trigger further in-depth studies on the contribution of RNA genes to sexual dimorphism.

Finally, the vast majority of sex-specific genes we found are associated with the reproductive system. Damaging mutations in many reproductive genes can hence propagate to high population frequencies. We suggest that sex-specific genes are major contributors to the high incidence of infertility in men and women.

Our results are delimited by the scope of the data in the GTEx study. This study includes 53 tissues from adult humans. All tissues are composed of several cell types and a few are represented in fewer than 15 men or women donors. We believe our statistical and analysis measures excluded most false-positive results. However, the distinct age limits of the samples are acutely pertinent to sexual dimorphism and we do not know how much of our findings can be extended beyond adults. Examining comparable data from puberty and during embryonic stages of sex determination will likely augment the genes and phenomena described here.

After submitting this work for review, two studies on sexual dimorphism in human gene expression were made public. Kassam *et al.* examined the sex-specific genetic architecture of autosomal gene expression in whole blood samples from about one thousand men and one thousand women using DNA arrays [55]. No differ-

ences between men and women were found in autosomal genetic control of gene expression. We too did not identify autosomal genes with different expression between men and women in the GTEx whole blood tissue (Fig. 1; Additional file 3: Table S1). Chen *et al.* posted to bioRxiv a non-peer-reviewed preprint analyzing the GTEx data for gene expression sexual dimorphism and regulatory networks [56]. They report sexually dimorphic patterns of gene expression involving as many as 60% of autosomal genes. Similar to our findings, they reported breast, skin, adipose, heart, and skeletal muscle as the most sexually dimorphic tissues. The studies vary in their analyses procedures and emphasize different contexts of SDE. These studies are complementary works with different insights.

The mode of gene expression is very complex, depending on the gene's genomic and chromatin contexts, activity of other genes, expressing tissue, the individual's developmental stage, and external factors such as exposure to pathogens, diet, and temperature. The expression level of genes thus varies temporally (in scales of minutes to decades) and across tissues, and is a multidimensional system. This is the key challenge in evaluating differential gene expression between populations.

SDE between men and women stems from any deviations of gene activity in place (i.e., organs, tissues, and cells) and time (e.g., developmental stage, age, cell cycle point, or periodic processes). The overall distribution of gene expression values in two populations could be highly similar, and distinct in only a minor subset of samples that represents a genuine biological difference in time and/or place. For instance, a gene can have similar basal expression in men and women, but upon sex-specific induction its expression will be altered only in one sex. Thus, only a small fraction of one population in any one time might differentially express this gene. Identifying differential expression is thus a challenging problem. In addition, sex-specific expression is a particular case of SDE, in which genes present a global bias in their mode of expression in one sex compared to the other.

We applied several approaches to identify SDE and sex-specific expression. Besides analyzing differences according to the population variance (NOISeqBIO), we also used an approach that gave weight to a subset of samples that notably deviated from all other samples (using count trimmed means and NOISeq-sim). The DESeq2 method was also used to validate the results in selected datasets. In addition we used a new normalized measure for gene differential expression between pairs of sample populations. This differential expression measure takes into account the expression difference between the sexes and the maximal expression of the gene in all tissues, placing the difference in specific tissues in the context of the gene overall mode of expression. This

measure is general and can be used in other population-based differential gene expression studies (Additional file 1: Figure S1). Combining these approaches increased our ability to identify differential expression from various modes of gene expression. Accumulation of many more samples from different donors and conditions will uncover the full spectra of gene modes of expression and improve the resolution of differential expression analyses.

## Conclusions

This work comprehensively mapped for the first time the sex-specific genetic architecture of human adults. We identified hundreds of genes with women and men SDE, and showed the relation of these genes to several sexually dimorphic features, to human diseases, and to human evolution. Our results can facilitate the understanding of diverse biological characteristics in the context of sex. We also demonstrated the increased propagation of deleterious mutations in many men- and women-specific genes and thus the likely contribution of SDE genes to the occurrence of common human diseases.

## Methods

### Data sources

RNA-seq data were retrieved from the GTEx project version 6 [27, 28]. Population variation data were retrieved from the 1000 Genomes Project, Phase 3 ( $n = 2504$  individuals, [41]). The human GRCh37 release coding exome coordinates and sequences were retrieved from Ensembl [57].

### Variation analysis

The AnnoVar software package [58] was used to annotate the reported variations from the 1000 Genomes Project, and all possible variations (relative to the GRCh37; h19 reference genome) in every human protein-coding position documented in GRCh37. For each variation we determined its specific protein-transcript consequences, its population frequency, and its predicted functional likelihood (using both SIFT and PolyPhen algorithms [59, 60]). A non-synonymous (NS) variation was considered functional only when both SIFT and PolyPhen algorithms predicted it as deleterious [24]. Because SIFT mainly uses sequence conservation and PolyPhen mainly uses structural and functional impacts, we found the combination of the two methods to be highly accurate (number of true positive from total positive prediction [24]). This analysis calculated the distribution of all mutation types for each gene as observed in the 1000 Genomes Project population, and the computed distribution of all possible nucleotide substitutions consequences (i.e., NS, DNS, S, and stop-gain) for each protein-coding gene. The obtained data allowed us to calculate the deleterious (dDNS), loss-of-function

(dStop-gain), and neutral (dS) mutation rates for each gene or group of genes according to the 1000 Genomes Project data. We examined the use of other available sources of human genetic variations, such as ExAC [61]. However, the number of additional SNVs with population frequencies  $>0.005$ , which are predominantly affected by selection, from these sources was negligible relative to the 1000 Genomes Project data (not shown).

### Selection analysis

Previously, others and we have shown that the effect of selection on a mutation largely depends on its population frequency. Selection predominantly affects mutations that have a population frequency  $>0.005$ , while very rare mutations (population frequency  $<0.001$ ) tend to undergo negligible selection [24, 44]. Selection was thus analyzed according to the MAF range of the variations [24]. Selection pressures were assessed by calculating for each gene, or group of genes, the ratios of its functional (DNS and stop-gain) mutation rates to its neutral (S) mutation rate. The rate of a mutation type is the number of observed mutations from a certain type

(e.g., S) in the 1000 Genomes Project, Phase 3, divided by all computed possible nucleotide substitutions leading to that type of mutation in the gene. The selection signature is the ratio of the functional rates (dDNS or dStop-gain) divided by the neutral rate (dS), that is,  $dDNS/dS$  and  $dStop-gain/dS$ . These measures extend the  $dN/dS$  type measures, similar to a previous work [43]. As in  $dN/dS$ , higher ratios indicate lower purifying selection [42]. To calculate if the  $dDNS/dS$  and  $dStop/dS$  ratios in a group of sex-specific genes deviated from these ratios in other protein-coding genes, we performed a randomization test: all non-Y-linked, non-testis-specific unique protein-coding human genes for which we have variation data in the 1000 Genomes Project and expression data in the GTEx project were used to create 10,000 random sets for each gene group. The number of genes in each set was the number of genes in the examined gene group. To compare the  $dDNS$  and the  $dS$  ratios between the two independent groups of moderately women-specific genes and non-sex-specific genes, we performed a Fisher's exact test.

### Differential expression

Genes with SDE were detected by two approaches from the NOISeq R package [31, 32]. The first approach used the NOISeqBIO algorithm, which treats the sample population as biological replicates in which the computed variability within the population is considered as noise [31, 32]. We used this to compare gene reads per kilobase of transcript per million mapped reads (RPKM) expression values between women and men population samples from corresponding tissues after excluding un-

informative genes, that is, genes that did not have at least an expression of 1 RPKM in any sample. A probability cutoff of 0.95 was used to identify genes with significant differential expression, as this cutoff value is considered correct for multiple testing [31, 62]. The NOISeqBIO method provides effective statistics for determining differential expression between two populations. However, this approach regards the population variability as noise and could exclude some genuinely sex-differentiated genes that have complex modes of expression. For instance, genes activated during ovulation are expected to be expressed only in a few women (mainly in women  $<50$  years old and on a few days each month [63]), while not being expressed in most women and in all men samples. The differential expression of such genes will be difficult to identify using a straightforward population analysis. To detect at least some of these cases, we used an additional analysis approach that could identify the difference in such cases.

To overcome this issue, at least partially, a single trimmed mean of all RPKM or read count expression values was calculated for every gene from each tissue

sample and sex (men or women) by removing the two most extreme sample values. This removed samples that could have skewed the mean. Assuming the trimmed means of read counts reflect the population expression of a gene in men or women samples, we then computed their differential expression using the NOISeq-sim algorithm [32]. NOISeq-sim relies on the assumption that read counts follow a multinomial distribution, in which the probability for each feature in the multinomial distribution is the probability of a read to map to that feature. This identified an additional list of genes with differential expression that were not identified by NOISeqBIO but had NOISeq-sim probability scores of at least 0.8 and a NOISeqBIO probability score at least 0.2 smaller.

Finally, to assess the reproducibility of SDE analysis by NOISeqBIO we implemented and used another differential expression method, DESeq2 [64], and analyzed the adipose-subcutaneous and liver datasets. We found that after *p*-value adjustment for multiple-testing correction, >92% of the adipose-subcutaneous and liver genes identified as SDE in NOISeqBIO were also found to be SDE by DESeq2.

The possible impact of the sample size on the number of identified SDE genes per tissue was tested by the Pearson correlation co-efficient (*r*). To assess a possible bias in the age distribution between men and women samples we used the two-sample Kolmogorov–Smirnov test. We found no significant differences in age distribution between men and women.

#### Gene and tissue clustering

Patterns of differential expression were analyzed using the following gene differential expression score, calculated for tissues with data for both men and women:

$$SDE = \text{LOG}_2\left\{\frac{(1 + \text{EXPR}_{g,t}^w / \text{MAX}_g)}{(1 + \text{EXPR}_{g,t}^m / \text{MAX}_g)}\right\}$$

Where *g* is a specific gene, *t* is a specific tissue, and *m* and *w* represent men and women, respectively.  $\text{EXPR}_{g,t}^w$  is the NOISeqBIO-calculated mean RPKM expression value of gene *g* in tissue *t* for women (or for men with the *m* superscript), and  $\text{MAX}_g$  is the maximal NOISeqBIO calculated mean RPKM expression value of gene *g* in all tissues (including tissues specific for men or women). This score returns the differential expression value of a gene in a specific tissue, relative to the maximal expression of the gene. The value ranges from 1 (exclusive expression in women) to -1 (exclusive expression in men). This formula gives lower scores when expression in the examined gene and tissue are lower than those of the gene in some other tissue and can be generalized to compare the difference between two populations normalizing by a maximal value (Additional file 1: Figure S1).

Hierarchical cluster analyses and principle component analysis (PCA) were performed on a matrix of sex-differential expression (SDE) scores, with values of 0 given to genes that were not found significant in the NOISeq statistical analyses described above. Heatmap and hierarchical cluster analyses used the *hclust* method of the *heatmap.2* R package and the *pvclust* method [34]. The PCA and the partitioning around medoids analyses used the CLARA and PAM methods of the R cluster package [65], with Euclidean distance measurements. This analysis allowed us to group genes according to their SDE patterns similarity.

#### Sex-specific expression

To find genes that are specific or highly specific to one sex, for each non Y-chromosome gene we calculated the ratio of its maximal trimmed mean expression values in one sex to its maximal trimmed mean expression in the other sex. Genes were considered as specific or highly sex-specific for ratios of at least 4-fold, when the lower maximal expression value was at least 1 RPKM. A ratio cutoff of 2-fold was used when the higher maximal expression was at least 1 RPKM but the other lower maximal expression value was very low (<1 RPKM). Other genes with sex ratios of 2–4-fold were considered as having moderately sex-specific expression, and genes with ratios of 1.1–0.9-fold were considered as having sex-similar expression. The statistical significance of the highly sex-specific gene expression was tested using the

NOISeqBIO method, comparing samples from the tissue with the highest expression in one sex to samples from the tissue with the highest expression in the other sex.

#### Gene enrichment analysis

Gene enrichment analysis was performed using the GeneAnalytics server, which can identify gene enrichment for several terms and data sources, including diseases, pathways, GO terms, and tissue expression [35].

#### Additional files

**Additional file 1: Figure S1.** Differential expression score. Landscape of scores for all possible ratios of men and women expression values using a base 2 logarithm. The formula we derived for SDE score can be generalized to compare the difference between two populations (*x* and *y*) in a certain tissue or condition (*t*), normalizing by a gene (*g*) maximal expression value ( $\text{MAX}_g$ ). This differential expression score (DES) is a logarithm of the normalized ratios, giving scores between -1 and 1. We use a logarithm base of 2, but other bases (*n*) are possible. The general expression is thus  $\text{DES} = \text{LOG}_n\left(\frac{(1 + (\text{EXPR}_{g,t}^x / \text{MAX}_g) * (n - 1))}{(1 + (\text{EXPR}_{g,t}^y / \text{MAX}_g) * (n - 1))}\right)$  where  $\text{EXPR}_{g,t}^x$  is the expression value of gene *g* in tissue/condition *t* for population *x*. This score returns the differential expression value of a gene in specific tissue/condition, relative to the maximal expression of the gene. The value ranges from 1 (exclusive expression in *x*) to -1 (exclusive expression in *y*). Larger logarithm bases (*n*) exponentially increase the

transitions between exclusive expression (1 and -1) and non-differential (0) scores. (PDF 276 kb)

**Additional file 2: Figure S2.** SDE score heatmap of all protein-coding genes in 45 tissues common to both sexes. Scores are color-coded from blue (strictly men) to red (strictly women), with non-differential expression in white. Most genes are similarly expressed in most tissues with the exception of the breast mammary gland (more than 6000 SDE genes). (PDF 187 kb)

**Additional file 3: Table S1.** SDE scores for all protein-coding genes in 45 tissues common to men and women. Genes were analyzed by NOISeqBIO with scores of zero given for genes with insignificant differential expression. Other genes have SDE scores below zero for men-biased expression and above zero for women-biased expression. (CSV 2205 kb)

**Additional file 4: Figure S3.** Occurrence of genes according to number and exact (a) or cumulative (b) number of tissues they have SDE in. Most SDE genes are differentially expressed in one or few tissues. SDE genes in multiple tissues are mostly linked to the sex chromosomes (Additional file 5: Table S2). (PDF 177 kb)

**Additional file 5: Table S2.** Genes with SDE in more than five tissues. (DOCX 17 kb)

**Additional file 6: Figure S4.** SDE score heatmap of 244 protein-coding X-linked genes, ordered by their chromosomal position. Three genes have men-biased expression in multiple tissues, are in the PAR1, and none in PAR2 regions (green boxes). Scores are color-coded from blue (strictly men) to red (strictly women), with non-differential expression in white. (PDF 152 kb)

**Additional file 7: Figure S5.** Hierarchical clustering of 44 tissues common to men and women (excluding mammary glands) by their gene SDE patterns. Percent *p*-values are Bootstrap-Probability in green, and Approximately-Unbiased in red [34]. The mammary gland tissue was excluded from the analysis because it had an order of magnitude more SDE genes than the other 44 common tissues. (PDF 45 kb)

**Additional file 8 Figure S6.** The first two components of principle component analysis of all protein-coding genes with SDE in at least one non-mammary gland tissue. Cluster colors denote groups of genes with the similar SDE patterns. See also Fig. 2. (PDF 191 kb)

**Additional file 9: Figure S7.** Expression of *TSHB* and *MUCL1* genes in

53 human tissues. Box-plots of women samples are in red and men samples in blue. The pituitary-specific gene *TSHB* is significantly overexpressed in men. *MUCL1* is significantly overexpressed in men skin and in women mammary glands. (PDF 199 kb)

**Additional file 10 Table S3.** Integrated SDE NOISeqBIO and NOISeq-sim based analyses (see "Methods") for all protein-coding genes in 44 tissues common to men and women (excluding mammary glands). Values below or above zero denote men- or women-biased expression, respectively, and zero denotes genes with insignificant SDE. (CSV 2111 kb)

**Additional file 11 Figure S8.** Non-Y-linked genes partitioning around medoids clustering by the gene SDE patterns in 44 tissues common to men and women (excluding mammary glands). To identify SDE in genes with complex modes of expression we applied the NOISeq-sim approach that weighs groups of outliers (see "Methods"). The mammary gland tissue was excluded from the analysis because it had an order of magnitude more SDE genes than the other common tissues. (PDF 138 kb)

**Additional file 12: Figure S9.** Sex-biased expression of the *MTRNR2L2* gene. *MTRNR2L2* is notably expressed in women substantia-nigra (a, red box) due to overexpression in women older than 60 years. b Women under and above 60 years, *n* = 12 and *n* = 12 respectively. Men under and above 60 years, *n* = 16 and *n* = 23, respectively. (PDF 297 kb)

**Additional file 13: Table S4.** Women-biased protein-coding gene terms enrichment analyses. Multiple Excel worksheets summarizing GeneAnalytics [35] gene enrichments including diseases, GO terms, and pathways. (XLSX 625 kb)

**Additional file 14: Table S5.** Men-biased protein-coding gene terms enrichment analyses. Multiple Excel worksheets summarizing GeneAnalytics [35] gene enrichments including diseases, GO-terms, and pathways. (XLSX 557 kb)

**Additional file 15: Table S6.** SDE scores for testis overexpressed protein-coding genes across 53 tissues. Values below or above zero

denote male or women-biased expression, respectively, and zero denotes genes with insignificant SDE. (CSV 791 kb)

**Additional file 16: Figure S10.** SDE score heatmap of testis-specific and moderately specific genes. Red and blue denote women or men specificity, respectively. (PDF 200 kb)

**Additional file 17: Table S7.** SDE scores for non-testis sex-specific and moderately sex-specific protein-coding genes across 53 tissues. Values below or above zero denote men- or women-biased expression, respectively. (CSV 177 kb)

**Additional file 18: Figure S13.** Age-related expression of the *NPPB* gene in heart left ventricle show overexpression in young women. Women under and above 60, *n* = 54 and *n* = 22, respectively. Men under and above 60, *n* = 103 and *n* = 39, respectively. (PDF 92 kb)

**Additional file 19: Figure S11.** Expression of *XIST* gene in 53 human tissues shown as box-plots with women samples in red and men samples in blue. Pink and light blue are women and men reproductive tissues, respectively. (PDF 41 kb)

**Additional file 20: Figure S12.** SDE score heatmap of non-protein-coding genes. Red and blue denote women or men specificity, respectively. (PDF 221 kb)

#### Acknowledgements

We thank Dan Mishmar and Tsviya Olender for helpful discussion and advice.

#### Funding

This research was supported in part by the Ministry of Agriculture of the State of Israel, and Weizmann Institute Forchheimer Center for Molecular Genetics and Crown Human Genome Center. The results shown here are in part based upon data generated by the GTEx project and the 1000 Genomes Project.

#### Availability of data and materials

All the data is publicly available. The GTEx Analysis V6 RNA-seq (05 Oct 2015) data are available on the GTEx portal (<http://www.gtexportal.org/home/datasets>). Variation data from the 1000 Genomes Project, Phase 3, can be obtained from <http://www.internationalgenome.org/data/>.

#### Authors' contributions

MG and SP designed the experiments, performed the analysis, and wrote the manuscript. Both authors read and approved the final manuscript.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Ethics approval and consent to participate

This study only analyses existing publicly available data.

Received: 24 October 2016 Accepted: 19 January 2017

Published online: 07 February 2017

#### References

- Bachtrog D, Mank JE, Peichel CL, Kirkpatrick M, Otto SP, Ashman T-L, Hahn MW, Kitano J, Mayrose I, Ming R. Sex determination: why so many ways of doing it? *PLoS Biol.* 2014;12:e1001899.
- McClellan HL, Miller SJ, Hartmann PE. Evolution of lactation: nutrition v. protection with special reference to five mammalian species. *Nutr Res Rev.* 2008;21:97–116.
- McClellan J, King M-C. Genetic heterogeneity in human disease. *Cell.* 2010;141:210–7.
- Connallon T. The geography of sex-specific selection, local adaptation, and sexual dimorphism. *Evolution.* 2015;69:2333–44.
- Deaner RO, Shepherd SV, Platt ML. Familiarity accentuates gaze cuing in women but not men. *Biol Lett.* 2007;3:65–8.
- Goldstein JM, Holsen L, Handa R, Tobet S. Fetal hormonal programming of sex differences in depression: linking women's mental health with sex differences in the brain across the lifespan. *Front Neurosci.* 2014;8:247.

7. Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL. Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997;21:1185–201.
8. Collaer ML, Hines M. Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychol Bull*. 1995;118:55.
9. Waldron L. Sex differences in human mortality: the role of genetic factors. *Soc Sci Med*. 1983;17:321–33.
10. Subbaraman M, Goldman-Mellor S, Anderson E, LeWinn K, Saxton K, Shurway M, Catalano R. An exploration of secondary sex ratios among women diagnosed with anxiety disorders. *Human Reprod*. 2010;25:2084–91.
11. Pulido MR, Rabanal-Ruiz Y, Almabouada F, Diaz-Ruiz A, Burrell MA, Vázquez MJ, Castaño JP, Kineman RD, Luque RM, Diéguez C. Nutritional, hormonal, and depot-dependent regulation of the expression of the small GTPase Rab18 in rodent adipose tissue. *J Mol Endocrinol*. 2013;50:19–29.
12. Link JC, Chen X, Arnold AP, Reue K. Metabolic impact of sex chromosomes. *Adipocyte*. 2013;2:74–9.
13. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013;111:52–8.
14. Courtright SH, McCormick BW, Postlethwaite BE, Reeves CJ, Mount MK. A meta-analysis of sex differences in physical ability: revised estimates and strategies for reducing differences in selection contexts. *J Appl Psychol*. 2013;98:623.
15. Tseng LA, Delmonico MJ, Visser M, Boudreau RM, Goodpaster BH, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, Harris T, Newman AB. Body composition explains sex differential in physical performance among older adults. *J Gerontol Ser A Biol Med Sci*. 2014;69:93–100.
16. Dimas AS, Nica AC, Montgomery SB, Stranger BE, Raj T, Buil A, Giger T, Lappalainen T, Gutierrez-Arcelus M, McCarthy MI. Sex-biased genetic effects on gene regulation in humans. *Genome Res*. 2012;22:2368–75.
17. Rawlik K, Canela-Xandri O, Tenesa A. Evidence for sex-specific genetic architectures across a spectrum of human complex traits. *Genome Biol*. 2016;17:166.
18. Gilks WP, Abbott JK, Morrow EH. Sex differences in disease genetics: evidence, evolution, and detection. *Trends Genet*. 2014;30:453–63.
19. Sandberg K, Verbalis JG. Sex and the basic scientist: is it time to embrace Title IX? *Biol Sex Differ*. 2013;4:13.
20. Fisher RA. The genetical theory of natural selection: a complete variorum edition. Oxford: Oxford University Press; 1930.
21. Connallon T, Clark AG. The resolution of sexual antagonism by gene duplication. *Genetics*. 2011;187:919–37.
22. Frank SA, Hurst LD. Mitochondria and male disease. *Nature*. 1996;383:224.
23. Morrow EH, Connallon T. Implications of sex-specific selection for the genetic basis of disease. *Evol Appl*. 2013;6:1208–17.
24. Gershoni M, Pietrokovski S. Reduced selection and accumulation of deleterious mutations in genes exclusively expressed in men. *Nat Commun*. 2014;5:4438.
25. Innocenti P, Morrow EH. The sexually antagonistic genes of *Drosophila melanogaster*. *PLoS Biol*. 2010;8:e1000335.
26. Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D, Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:6062–7.
27. Ardlie KG, DeLuca DS, Segrè AV, Sullivan TJ, Young TR, Gelfand ET, Trowbridge CA, Maller JB, Tuikainen T, Lek M. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science*. 2015;348:648–60.
28. Melé M, Ferreira PG, Reverter F, DeLuca DS, Monlong J, Sammeth M, Young TR, Goldmann JM, Pervouchine DD, Sullivan TJ. The human transcriptome across tissues and individuals. *Science*. 2015;348:660–5.
29. Mank JE. The transcriptional architecture of phenotypic dimorphism. *Nature Ecology & Evolution*. 2017;1:0006.
30. Carithers LJ, Ardlie K, Barcus M, Branton PA, Britton A, Buia SA, Compton CC, DeLuca DS, Peter-Demchok J, Gelfand ET. A novel approach to high-quality postmortem tissue procurement: The GTEx Project. *Biopreservation Biobanking*. 2015;13:311–9.
31. Tarazona S, Furió-Tarí P, Turrá D, Di Pietro A, Nueda MJ, Ferrer A, Conesa A. Data quality aware analysis of differential expression in RNA-seq with NOISeq R/Bioc package. *Nucleic Acids Res*. 2015;43:e140.
32. Tarazona S, García-Alcalde F, Dopazo J, Ferrer A, Conesa A. Differential expression in RNA-seq: a matter of depth. *Genome Res*. 2011;21:2213–23.
33. Mangs HA, Morris BJ. The human pseudoautosomal region (PAR): origin, function and future. *Curr Genomics*. 2007;8:129–36.
34. Suzuki R, Shimodaira H. Pvcust: an R package for assessing the uncertainty in hierarchical clustering. *Bioinformatics*. 2006;22:1540–2.
35. Fuchs SB-A, Lieder I, Stelzer G, Mazor Y, Buzhor E, Kaplan S, Bogoch Y, Plaschkes I, Shitrit A, Rappaport N. GeneAnalytics: an integrative gene set analysis tool for next generation sequencing, RNAseq and microarray data. *OMICS*. 2016;20:139–51.
36. Holditch SJ, Schreiber CA, Burnett JC, Ikeda Y. Arterial remodeling in B-type natriuretic peptide knock-out females. *Sci Rep*. 2016;6:25623.
37. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2002;90:254–8.
38. Clark BC, Collier SR, Manini TM, Ploutz-Snyder LL. Sex differences in muscle fatigability and activation patterns of the human quadriceps femoris. *Eur J Appl Physiol*. 2005;94:196–206.
39. Russ DW, Kent-Braun JA. Sex differences in human skeletal muscle fatigue are eliminated under ischemic conditions. *J Appl Physiol*. 2003;94:2414–22.
40. Ellegren H, Parsch J. The evolution of sex-biased genes and sex-biased gene expression. *Nat Rev Genet*. 2007;8:689–98.
41. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Gibbs RA, Hurles ME, McVean GA. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467:1061–73.
42. Kryazhimskiy S, Plotkin JB. The population genetics of dN/dS. *PLoS Genet*. 2008;4:e1000304.
43. Ostrow SL, Barshir R, DeGregori J, Yeger-Lotem E, Hershberg R. Cancer evolution is associated with pervasive positive selection on globally expressed genes. *PLoS Genet*. 2014;10:e1004239.
44. Tennessen JA, Bigham AW, O'Connor TD, Fu W, Kenny EE, Gravel S, McGee S, Do R, Liu X, Jun G, et al. Evolution and functional impact of rare coding variation from deep sequencing of human exomes. *Science*. 2012;337:64–9.
45. Wu R, Lin M. Functional mapping - how to map and study the genetic architecture of dynamic complex traits. *Nat Rev Genet*. 2006;7:229–37.
46. de Moura Souza A, Sichiari R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity: a review. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:11–5.
47. Skorupskaitė K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update*. 2014; 20:485–500.
48. Guengerich FP, Waterman MR, Egli M. Recent structural insights into cytochrome P450 function. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37:625–40.
49. Lamba V, Lamba J, Yasuda K, Strom S, Davila J, Hancock ML, Fackenthal JD, Rogan PK, Ring B, Wrighton SA. Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307:906–22.
50. Xiong Q, Jiao Y, Hasty KA, Canale ST, Stuart JM, Beamer WG, Deng H-W, Baylink D, Gu W. Quantitative trait loci, genes, and polymorphisms that regulate bone mineral density in mouse. *Genomics*. 2009;93:401–14.
51. Brain S, Williams T, Tippins J, Morris H, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature*. 1985;313:54–6.
52. Gangula PR, Zhao H, Supowit SC, Wimalawansa SJ, Dipette DJ, Westlund KN, Gagel RF, Yallampalli C. Increased blood pressure in  $\alpha$ -calcitonin gene-related peptide/calcitonin gene knockout mice. *Hypertension*. 2000;35:470–5.
53. Bateman AJ. Intra-sexual selection in *Drosophila*. *Heredity*. 1948;2:349–68.
54. Cerase A, Pintacuda G, Tattermusch A, Avner P. Xist localization and function: new insights from multiple levels. *Genome Biol*. 2015;16:1.
55. Kassam I, Lloyd-Jones L, Holloway A, Small KS, Zeng B, Bakshi A, Metspalu A, Gibson G, Spector TD, Esko T. Autosomal genetic control of human gene expression does not differ across the sexes. *Genome Biol*. 2016;17:248.
56. Chen C-Y, Lopes-Ramos CM, Kuijjer ML, Paulson JN, Sonawane AR, Fagny M, Platig J, Glass K, Quackenbush J, DeMeo DL. Sexual dimorphism in gene expression and regulatory networks across human tissues. *bioRxiv* 2016. Epub ahead of print. doi:10.1101/082289.
57. Herrero J, Muffato M, Beal K, Fitzgerald S, Gordon L, Pignatelli M, Vilella AJ, Searle SM, Amode R, Brent S. Ensembl comparative genomics resources. *Database*. 2016;2016:bav096.
58. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38:e164.

59. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc.* 2009;4:1073–81.
60. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, Kondrashov AS, Sunyaev SR. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010;7:248–9.
61. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536:285–91.
62. Efron B, Tibshirani R, Storey JD, Tusher V. Empirical Bayes analysis of a microarray experiment. *J Am Stat Assoc.* 2001;96:1151–60.
63. Ferin M, Jewelewicz R. *The menstrual cycle: physiology, reproductive disorders, and infertility.* New York: Oxford University Press; 1993.
64. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014;15:1.
65. Kaufman L, Rousseeuw PJ. *Finding groups in data: an introduction to cluster analysis*, vol. 344. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2009.





ט' אב תשפ"א

18/7/21

ב"ה

לכבוד

השר ניצן הורוביץ

משרד הבריאות

שלום רב

**הנדון: קובלנה על מתן אישור כוזב בנושא שינוי מין**

1. ביום ד' אב תשפ"א (13/7/21) קיבלתי את תשובתכם לבקשת חופש המידע בנושא הועדה לשינוי מין. סימוכין: 534112421.
2. בתשובתכם בסעיף 2 כתבתם כי חברי הועדה לשינוי מין הם: יו"ר הועדה היא גב' אילה עובדיה (פסיכולוגית קלינית). חברי הועדה הנספים - גב' ענת קוזיול- בודיק (פסיכולוגית קלינית), ד"ר רח גרוס (פסיכיאטר), ד"ר אליאנה טריפטו (אנדוקרינולוגית).
3. ובסעיף 4 לתשובתכם הוספתם:  
"החלטת הוועדה מהווה "תעודה ציבורית" המדרשת על פי סעיף 19ג(א) לחוק מרשם האוכלוסין, תשכ"ה-1965 ונדרשת לצורך שינוי הרישום בפרט המין בתעודת הזהות במרשם האוכלוסין. החלטת הועדה, מתבצעת על פי קריטריונים כמפורט בסעיף 5.1.3 לחוזר מינהל רפואה "6/2020
4. מינו של אדם נקבע עם לידתו ונרשם בתעודת הלידה ובמרשם האוכלוסין שהם ראיות לכאורה לנכונות המידע. לא נקבע בשום מקום בחוק שאדם יכול להחליף את מינו ומה הקריטריונים לכך.
5. אין אף רופא ואף פסיכולוג שהוכשר והוסמך על פי חוק להחליט שמינו של אדם הוחלף. ראה פקודת הרופאים סעיף 1. "עיסוק ברפואה", וחוק הפסיכולוגים סעיף 1. שם מוגדרים תפקידי כל אחד מבעלי המקצוע שלעיל, ואין בכללם הסמכה לקביעת מינו של אדם שהיא החלטה ערכית ולא רפואית או פסיכולוגית.
8. בהתאם לאמור לעיל אין בוועדה לקביעת שינוי מין אף אדם שעבר הכשרה והסמכה חוקית לקביעת החלפת מינו של אדם.



7. אשר על כן החלטות הועדה בדבר שינוי מין היא חסרת כל בסיס, והיא אף פסולה היות והיא ניתנת שלא בסמכות ורשות ויש בה כדי להטעות.
8. בסעיף 42 לפקודת הרפאים נקבע כי:  
"רופא מורשה אשר במזיד או ברשלמת חתם או נתן, בתוקף מקצועו, אישור, דין-וחשבון, הודעה או תעודה כיוצא באלה, והיא כחבת, מטעה או בלתי הוגנת, יראוהו כמי שנהג בדרך שאינה הולמת רופא מורשה."
9. בסעיף 41 לפקודת הרפאים נדרש השר להתלות רישיון או לנזוף ברופא הפועל בדרך שאינה הולמת.
10. בהתאם לאמור לעיל אני מבקש מהשר להתלות את רישיונם של כל חברי הועדה שהנפיקו אישורים מטעים על שינוי מין.
11. ברצוני להבהיר ביחס לקריטריונים של שינוי המין עליהם הצהרתם בסעיף 4 לתשובתכם, כי הקריטריונים מפורטים בסעיף 5.1.3 לחחר מינהל הרפואה 6/2020.
- להוי ידוע שהקריטריונים המפורטים בסעיף המזכר הם סעיפים העוסקים באבחנות פסיכיאטריות, ולא בהגדרת מינו של אדם. הקביעה כי הרצון להתחזות של גבר כאישה או להיפך אינה הפרעה נפשית, אינה משנה כהוא זה ביחס למצב הפיזי העובדתי של המבקש/ת.
12. במידה ולא תתקבל תשובתכם בתוך 15 יום, יחשב הדבר כמיצוי הליכים. למותר לציין שאין בפניה זו כדי למצות את כלל הטענות של הח"מ.

בברכה

מיכאל פואה

052-4202884

פקס - 077-4448311

דוא"ל : [mifo5649@gmail.com](mailto:mifo5649@gmail.com)

העתק:

גב' אילה עובדיה - יו"ר הועדה

גב' ענת קחזיל- בודיק, ד"ר רח גרוס, ד"ר אליאנה טריפסו.

