

Nota de premsa
8 de setembre de 2020

**Informació embargada: No s'ha de publicar abans de les 2 pm U.S. ET
(New York) / 8 pm (Espanya), de
dijous, 10 de setembre de 2020**

Petites però esteses diferències de sexe en l'expressió gènica en teixits humans vinculades al greix corporal, el càncer i al pes en néixer

Un estudi publicat avui a la revista *Science* revela que el sexe biològic té una petita però estesa influència en l'expressió gènica de gairebé cada tipus de teixit humà. Els gens que s'estima que han d'expressar-se a diferents nivells en homes i dones adultes estan implicats en molts processos biològics distints, inclosos la resposta a la medicació, el control dels nivells de glucosa en sang durant l'embaràs, i el càncer.

L'estudi és part d'un conjunt d'articles (4 a *Science*, 1 a *Cell* i 8 en d'altres revistes científiques) publicat pel Consorci [Genotype-Tissue Expression \(GTEx\)](#), i suposen la culminació d'un esforç de 10 anys finançat pels Instituts Nacionals de Salut (NIH) d'EUA. El projecte GTEx és una iniciativa internacional l'objectiu de la qual és construir un repositori públic complet per a estudiar l'expressió dels gens i la seva regulació específica en teixits.

El sexe té un efecte menor però rellevant en la contribució genètica a la regulació gènica. L'equip investigador ha descobert connexions que no s'havien reportat amb anterioritat entre gens i atributs complexes, inclosos el pes en néixer i el percentatge de greix corporal. Per això, aquests descobriments posen de manifest la importància de considerar el sexe com a una variant biològica en la genètica humana i els estudis genètics. Si hi ha gens específics o variants genètiques que contribueixen diferencialment a un atribut concret en homes i dones, podrien plantejar-se biomarcadors, teràpies, dosis farmacològiques, etc., específics per a cada sexe (o diferenciats). En el futur, aquest coneixement pot convertir-se en un component crític de la medicina personalitzada o pot desvetllar la biologia subjacent de la malaltia que roman oculta quan es considera a homes i dones com a un sol grup.

Les diferències sexuals han estat prèviament atribuïdes a hormones, cromosomes sexuals, diferències en el comportament i factors mediambientals, però els mecanismes moleculars subjacents de la biologia són en gran part desconeguts.

En aquest estudi, liderat per Barbara E. Stranger de la Universitat de Chicago i la Northwestern University, ambdues a Illinois, EUA, un equip científic del Centre de Regulació Genòmica (CRG), en concret del grup de Roderic Guigó, i de l'Institut de Recerca Biomèdica de Sant Pau-IIB Sant Pau, dirigit per en José Manuel Soria, i la Universitat de Barcelona, i equips d'altres centres internacionals, investigaren les diferències sexuals en el transcriptoma, que és la suma de totes de totes les transcripcions d'ARN d'una cèl·lula, en 44 tipus de teixits humans sans pertanyents a 838 persones.

"El nostre treball és un catàleg d'efectes diferenciats per sexe al transcriptoma humà que pot servir com a referència al realitzar anàlisis més extenses per explorar el paper del sexe en la biologia," diu Manuel Muñoz-Aguirre, co-primer autor i investigador al Centre de Regulació Genòmica. "Creiem que aquest treball pot ser útil a d'altres equips científics que desitgin avaluar biaixos de sexe en malalties, el que finalment podria traslladar-se a la pràctica clínica."

José Manuel Soria, coautor de l'article i cap de la Unitat de Genòmica de Malalties Complexes de l'Institut de Recerca de l'Hospital de Sant Pau - IIB Sant Pau, afegeix: "Les implicacions del nostre estudi en Biomedicina són enormes. Hem de tenir en compte que el risc de patir malalties complexes (com l'osteoporosi, les malalties endocrines o l'ictus, entre d'altres), amb una base genètica important, és diferent entre homes i dones. També responem de manera diferent als medicaments si sou home o dona. Gràcies al nostre estudi disposem d'un mapa d'expressió genètica que ens permetrà conèixer quins factors genètics són els responsables d'aquests trets diferencials entre sexes. Aquesta informació serà essencial per establir models de predicció de malalties o de resposta a medicaments que afectin els homes i dones de manera diferencial, cosa que millorarà la seva prevenció, diagnòstic i tractament de forma personalitzada (Medicina personalitzada)".

Les diferències de sexe en l'expressió gènica es reporten en almenys un tipus de teixit en aproximadament un terç de tots els gens humans (37%). Tot i ésser abundants, els efectes sexuals en l'expressió gènica són majoritàriament petits. El nombre de gens amb biaix sexual i els seus efectes en les dimensions no estan dominats per cap sexe.

Els gens amb biaix sexual representen diversitat molecular i de funcions biològiques, inclosos gens rellevants per a algunes malalties i fenotips clínics, molts dels quals no havien estat associats prèviament amb diferències sexuals a nivell molecular. Per exemple, es descobrí que el gen *CYP450*, associat al metabolisme dels fàrmacs en humans al fetge, s'expressava de manera diferencial per sexe al llarg de múltiples teixits. Els gens diana del marcador epigenètic *H3K27me3*, associats a la secreció diferenciada per sexe de la hormona pituïtària de creixement i desenvolupament

placentari, també estaven expressats de manera diferencial per sexe en múltiples teixits.

L'equip científic també estudià la regulació genètica de l'expressió gènica. Aquí el sexe tenia molt menys impacte, amb la majoria d'efectes descoberts observats al teixit mamari, seguit del múscle, la pell i el teixit adipós. Quan realitzaren referències creuades d'aquestes dades amb resultats de 87 estudis d'associació del genoma (GWAS, en les sigles en anglès) que representaven 74 atributs complexos diferents, l'equip descobrí 58 associacions entre gens i atributs que s'haurien perdut a través d'anàlisis que no haguessin tingut en compte el sexe, el que subratlla la importància de considerar el sexe com a una variable biològica en anàlisis genòmiques.

“Aquests resultats suggereixen que les diferències de sexe en atributs humans complexos podrien derivar, en part, de les diferències sexuals en la regulació gènica. En el futur, aquest coneixement podria contribuir a la medicina personalitzada, en la qual considerem el sexe biològic com a un dels components rellevants de les característiques d'una persona”, **declara Barbara E. Stranger, autora principal de l'estudi a la Northwestern University, a Chicago, EUA.**

En les dones, la regulació genètica de *CCDC88* està fortament lligada a la progressió del càncer de mama, i *HKDC1* amb el pes en néixer, possiblement a través de l'alteració del metabolisme de la glucosa en el fetge d'una dona embarassada. En els homes, la regulació genètica de *DPYSL4* s'associà amb el percentatge de greix corporal i *CLDN7* amb el pes en néixer. L'equip científic també identificà vincles entre un gen sense caracteritzar, *C9orf66*, i el patró de pèrdua de cabell en homes.

“El nostre estudi revela vincles entres gens i atributs que s'haurien perdut a través d'altres anàlisis que no haguessin tingut en compte el factor sexual, el que subratlla la importància de considerar el sexe com a una variable biològica en les anàlisis genòmiques. En un futur proper, creiem que els mètodes basats en el transcriptoma de cèl·lules úniques, innovadors, i que tinguin en compte el sexe, poden tenir un paper important per a descabdellar els efectes del sexe en el transcriptoma de manera més extensa,” **diu Mertixell Oliva, co-primera autora de l'estudi a la Universitat de Chicago, EUA, i antiga investigadora del Centre de Regulació Genòmica.**

És important destacar que l'equip investigador posa de manifest que tot i el descobriment d'àmplies diferències sexuals a nivell del transcriptoma, aquests efectes són molt petits i la seva distribució entre homes i dones se solapava. De fet, destaquen que la major part de la biologia a tots els nivells fenotípics entre homes i dones és compartida. També destaquen que l'estudi té diverses limitacions. Els descobriments es basen en una instantània de majoritàriament persones grans. A les anàlisis tampoc s'han considerat diferències sexuals que es produeixen en estadis del desenvolupament, en situacions ambientals específiques, o en estats de malaltia específics.

Els autors del CRG d'aquest estudi també han contribuït a d'altres dos estudis del conjunt d'articles publicats pel Consorci GTEEx. En l'article principal publicat pel Consorci GTEEx, i en un altre manuscrit, la composició del tipus cel·lular s'identificà com

a un factor clau per a comprendre els mecanismes de regulació dels gens en els teixits humans. També descobriren que l'abundància de cada tipus cel·lular en teixits humans està associada a trets específics del genoma. L'equip científic del CRG ha contribuït a aquests articles mitjançant la prova de mètodes estadístics per a identificar la presència de tipus cel·lulars específics en teixits basant-se en l'expressió gènica.

Per a més informació i entrevistes, contacteu amb: Gloria Lligadas, Directora de Comunicació i RRPP, Centre de Regulació Genòmica (CRG) – gloria.lligadas@crg.eu – Mòbil +34608550788

Referència: Oliva M, Muñoz-Aguirre M, ..., Guigó R and Stranger BE. "The impact of sex on gene expression across human tissues." *Science* 369, eaba3066 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aba3066>

The GTEx Consortium. "The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues". *Science*, Sep 11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>

Kim-Hellmuth et al. (including Muñoz-Aguirre M, Wucher V, Garrido-Martín D and Guigó R from CRG). "Cell type-specific genetic regulation of gene expression across human tissues". *Science* 369, eaaz8528 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz8528>

Finançament: Per a aquest estudi, el CRG ha rebut el suport del Common Fund of the Office of the Director, U.S. National Institutes of Health, i de l'NCI, NHGRI, NHLBI, NIDA, NIMH, NIA, NIAID, i NINDS a través de l'ajut R01MH101814 (M.M-A., V.W., S.B.M., R.G., E.T.D., D.G-M., A.V.), Ministerio de Economía y Competitividad i fons FEDER (M.M A., V.W., R.G., D.G-M.), la Fundació la Caixa ID 100010434 sota l'acord LCF/BQ/SO15/52260001 (D.G-M.), FPU15/03635, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (M.M-A.). Tots els autors del CRG reconeixen el suport del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a l'EMBL partnership, el Centro de Excelencia Severo Ochoa i el Programa CERCA / Generalitat de Catalunya.

Més informació:

Abraham del Moral Pairada

Cap de premsa

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau / Institut de Recerca de l' Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

adelmoralp@santpau.cat

T. 935 537 830 – M. 646 391 548

www.santpau.cat - <http://www.recercasantpau.cat>

@HospitalSantPau

@IIBSant Pau