

Nota de premsa
8 de setembre de 2020

**Informació embargada: No debe hacerse pública antes de las
2 pm U.S. ET (New York) / 8 pm (España), del
jueves, 10 de septiembre de 2020**

Pequeñas pero extendidas diferencias de sexo en la expresión génica en tejidos humanos vinculadas a la grasa corporal, al cáncer y al peso al nacer

Un estudio publicado hoy en la revista *Science* revela que el sexo biológico tiene una pequeña pero extendida influencia en la expresión génica de casi cada tipo de tejido humano. Los genes que se estima que deben expresarse a diferentes niveles en hombres y mujeres adultas están implicados en muchos procesos biológicos distintos, incluidos la respuesta a la medicación, el control de los niveles de glucosa en sangre durante el embarazo, y el cáncer.

El estudio es parte de un conjunto de artículos (4 en *Science*, 1 en *Cell* y 8 en otras revistas científicas) publicado por el Consorcio [Genotype-Tissue Expression \(GTEx\)](#), y suponen la culminación de un esfuerzo de 10 años financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EEUU. El proyecto GTEx es una iniciativa internacional cuyo objetivo es construir un repositorio público completo para estudiar la expresión de los genes y su regulación específica en tejidos.

El sexo tiene un efecto menor pero relevante en la contribución genética a la regulación génica. El equipo investigador ha descubierto conexiones que no se habían reportado con anterioridad entre genes y atributos complejos, incluidos el peso al nacer y el porcentaje de grasa corporal. Por ello, estos descubrimientos ponen de manifiesto la importancia de considerar el sexo como una variable biológica en la genética humana y los estudios genéticos. Si hay genes específicos o variantes genéticas que contribuyen diferencialmente a un atributo concreto en hombres y mujeres, podrían plantearse biomarcadores, terapias, dosis farmacológicas, etc., específicos para cada sexo (o diferenciados). En el futuro, este conocimiento puede convertirse en un componente crítico de la medicina personalizada o puede desvelar la biología de la enfermedad que subyace oculta cuando se considera a hombres y mujeres como un solo grupo.

Las diferencias sexuales han sido previamente atribuidas a hormonas, cromosomas sexuales, diferencias en el comportamiento y factores medioambientales, pero los mecanismos moleculares subyacentes de la biología son en gran parte desconocidos.

En este estudio, liderado por Barbara E. Stranger de la Universidad de Chicago y la Northwestern University, ambas en Illinois, EEUU, un equipo científico del Centro de Regulación Genómica (CRG), en concreto del grupo de Roderic Guigó, y del Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau-IIB Sant Pau, dirigido por José Manuel Soria, y la Universidad de Barcelona, y equipos de otros centros internacionales, investigaron las diferencias sexuales en el transcriptoma, que es la suma de todas las transcripciones de ARN de una célula, en 44 tipos de tejidos humanos sanos pertenecientes a 838 personas.

“Nuestro trabajo es un catálogo de efectos diferenciados por sexo en el transcriptoma humano que puede servir como referencia al realizar análisis más extensos para explorar el papel del sexo en la biología,” dice **Manuel Muñoz-Aguirre, co-primer autor e investigador en el Centro de Regulación Genómica**. “Creemos que este trabajo puede ser útil a otros equipos científicos que deseen evaluar sesgos de sexo en enfermedades, lo que finalmente podría trasladarse a la práctica clínica.”

José Manuel Soria, coautor del artículo y responsable de la Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas del Institut de Recerca del Hospital de Sant Pau - IIB Sant Pau, añade: “Las implicaciones de nuestro estudio en Biomedicina son enormes. Hemos de tener en cuenta que el riesgo de padecer enfermedades complejas (como osteoporosis, enfermedades endocrinas o ictus, entre otras), con una base genética importante, es diferente entre hombres y mujeres. También respondemos distinto a los medicamentos los hombres y las mujeres. Gracias a nuestro estudio disponemos de un mapa de expresión genética que nos permitirá conocer qué factores genéticos son responsables de estos rasgos diferenciales entre sexos. Esta información será fundamental para establecer modelos de predicción de enfermedades o respuesta a fármacos que afectan a hombres y mujeres de forma diferencial, lo que mejorará su prevención, diagnóstico y tratamiento de forma personalizada (Medicina Personalizada)”.

Las diferencias de sexo en la expresión génica se reportan en al menos un tipo de tejido en alrededor de un tercio de todos los genes humanos (37%). A pesar de ser abundantes, los efectos sexuales en la expresión génica son mayoritariamente pequeños. El número de genes con sesgo sexual y sus efectos en el tamaño no están dominados por ningún sexo.

Los genes con sesgo sexual representan diversidad molecular y de funciones biológicas, incluidos genes relevantes para algunas enfermedades y fenotipos clínicos, muchos de los cuales no habían sido asociados previamente con diferencias sexuales a nivel molecular. Por ejemplo, se descubrió que el gen *CYP450*, asociado al metabolismo de los fármacos en humanos en el hígado, se expresaba de manera diferencial por sexo a lo largo de múltiples tejidos. Los genes diana del marcador

epigenético *H3K27me3*, asociados a la secreción diferenciada por sexo de la hormona pituitaria de crecimiento y desarrollo placentario, también estaban expresados de manera diferencial por sexo en múltiples tejidos.

El equipo científico también estudió la regulación genética de la expresión génica. Aquí el sexo tenía mucho menos impacto, con la mayoría de efectos descubiertos observados en el tejido mamario, seguido del músculo, la piel y el tejido adiposo. Cuando realizaron referencias cruzadas de estos datos con resultados de 87 estudios de asociación del genoma (GWAS, en sus siglas en inglés) que representaban 74 atributos complejos diferentes, el equipo descubrió 58 asociaciones entre genes y atributos que se habrían perdido a través de análisis que no hubieran tenido en cuenta el sexo, lo que subraya la importancia de considerar el sexo como una variable biológica en análisis genómicos.

“Estos resultados sugieren que las diferencias de sexo en atributos humanos complejos podrían derivar, en parte, de las diferencias sexuales en la regulación génica. En el futuro, este conocimiento podría contribuir a la medicina personalizada, en la cual consideramos el sexo biológico como uno de los componentes relevantes de las características de una persona”, **declara Barbara E. Stranger, autora principal del estudio en la Northwestern University, en Chicago, EEUU.**

En las mujeres, la regulación genética de *CCDC88* está fuertemente ligada con la progresión del cáncer de mama, y *HKDC1* con el peso al nacer, posiblemente a través de la alteración del metabolismo de la glucosa en el hígado de una mujer embarazada. En los hombres, la regulación genética de *DPYSL4* se asoció con el porcentaje de grasa corporal y *CLDN7* con el peso al nacer. El equipo científico también identificó vínculos entre un gen sin caracterizar, *C9orf66*, y el patrón de pérdida de cabello en hombres.

“Nuestro estudio revela vínculos entre genes y atributos que se habrían perdido a través de otros análisis que no hubieran tenido en cuenta el factor sexual, lo que subraya la importancia de considerar el sexo como una variable biológica en los análisis genómicos. En un futuro venidero, creemos que los métodos basados en el transcriptoma de células únicas, innovadores y que tengan en cuenta el sexo, pueden tener un papel importante para desenmarañar los efectos del sexo en el transcriptoma de forma más extensa,” **dice Meritxell Oliva, co-primera autora del estudio en la Universidad de Chicago, EEUU, y antigua miembro del Centro de Regulación Genómica.**

Es importante destacar que el equipo investigador pone de manifiesto que a pesar del descubrimiento de amplias diferencias sexuales al nivel del transcriptoma, estos efectos son muy pequeños y su distribución entre hombres y mujeres se solapaba. De hecho, destacan que la mayor parte de la biología a todos los niveles fenotípicos entre hombres y mujeres es compartida. También destacan que el estudio tiene diversas limitaciones. Los descubrimientos se basan en una instantánea de mayoritariamente personas mayores. En los análisis tampoco se han considerado diferencias sexuales que suceden durante estadios del desarrollo, en situaciones ambientales específicas, o en estados de enfermedad específicos.

Los autores del CRG de este estudio también han contribuido a otros dos estudios del conjunto de artículos publicado por el Consorcio GTEx. En el artículo principal publicado por el Consorcio GTEx, y en otro manuscrito, la composición del tipo celular se identificó como un factor clave para comprender los mecanismos regulatorios de los genes en los tejidos humanos. También descubrieron que la abundancia de cada tipo celular en tejidos humanos está asociada a rasgos específicos del genoma. El equipo científico del CRG ha contribuido a estos artículos mediante el testeo de métodos estadísticos para identificar la presencia de tipos celulares específicos en tejidos basándose en la expresión génica.

Para más información y entrevistas, contactad con: Gloria Lligadas, Directora de Comunicación y RRPP, Centro de Regulación Genómica (CRG) – gloria.lligadas@crg.eu – Móvil +34608550788

Referencia: 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>

Financiación: Para este estudio, el CRG ha recibido el apoyo del Common Fund of the Office of the Director, U.S. National Institutes of Health, y del NCI, NHGRI, NHLBI, NIDA, NIMH, NIA, NIAID, y NINDS a través de la ayuda R01MH101814 (M.M-A., V.W., S.B.M., R.G., E.T.D., D.G-M., A.V.), Ministerio de Economía y Competitividad y fondos FEDER (M.M A., V.W., R.G., D.G-M.), la Fundación la Caixa ID 100010434 bajo el acuerdo LCF/BQ/SO15/52260001 (D.G-M.), FPU15/03635, Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (M.M-A.). Todos los autores del CRG reconocen el apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades al EMBL partnership, el Centro de Excelencia Severo Ochoa y el Programa CERCA / Generalitat de Catalunya.

Más información:

Abraham del Moral Pairada

Jefe de prensa

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

