

El cromosoma X parla en nom de les diferències de sexe

Pàgines de revistes, converses de bar, baralles de parella..., moltes han estat les ocasions en què les diferències entre dones i homes protagonitzen discussions que intenten entendre les actituds i misteris del sexe oposat. La genètica, en la seva imparabile aventura en la seqüenciació del genoma humà, podria donar unes quantes respostes a aquesta inesgotable font de controvèrsia.

El cromosoma X ha estat seqüenciat en un 99,3% i parcialment analitzat en un treball que ha ocupat durant anys gairebé 300 investigadors de diversos indrets del món. Els primers resultats, publicats en dos articles a la revista *Nature*, han desvelat algunes claus que poden explicar no sols per què homes i dones som tan diferents sinó també les causes que provoquen part de l'heterogeneïtat existent entre dones.

Els cromosomes que ens feren éssers sexuals. Totes les cèl·lules del cos humà (a excepció de les cèl·lules germinals) tenen 23 parells de cromosomes. 22 d'aquests parells són gairebé idèntics entre si el parell que falta també ho havia estat. Les coses canviaren quan, fa uns 300 milions d'anys, dos d'aquests cromosomes van començar a diferenciar-se en allò que els científics batejaren més tard com a cromosoma X i cromosoma Y per la seva semblança morfològica amb aquestes lletres. A partir d'aquest moment s'originen el que serien els cromosomes sexuals i la diferenciació entre sexes. Les femelles devien tenir en cada una de les seves cèl·lules 22 parells de cromosomes iguals i dos cromosomes X, i els mascles, els 22 parells i un altre amb un cromosoma X i un Y.

En el transcurs de la història, els dos cromosomes han evolucionat individualment; el cromosoma masculí s'ha anat fent petit, i avui el nombre de gens que comparteix amb l'X té poc a veure amb el que havien compartit en els seus orígens. Aquest fet ha tingut repercussions importants, en alguns casos, pagades a preu molt car. Els homes pateixen amb molta més freqüència malalties relacio-

nades amb el cromosoma X. Si qualsevol gen falla, no tenen cap possibilitat de recanvi, ja que només en tenen una còpia. En aquesta llista es troben l'hemofília, alguns tipus de distròfia muscular i diferents tipus de càncer. Les dones, en canvi, han hagut d'enfrontar-se amb el problema oposat i trobar un mecanisme per evitar tenir una doble dotació gènica.

La teoria acceptada fins ara sostenia que per evitar aquesta sobredosi de gens, en cada una de les cèl·lules femenines un dels cromosomes X es mantenia inactiu. D'aquesta manera, tot lligaria. Els gens propis del cromosoma Y i de l'X confereixen respectivament els trets i les característiques masculines i femenines. Els gens que continuen compartint-se en els dos tipus de cromosoma s'expressen arreu, i els que només s'expressen en X, ho farien en l'únic cromosoma X dels homes i en només un del de les dones.

La clau, el cromosoma silenciàt.

Però els dos treballs presentats a *Nature* canvien, en bona mesura, aquesta teoria tan elegant. El primer treball, una feina exhaustiva de seqüenciació i anàlisi en què han participat 21 centres de recerca coordinats per l'Institut Sanger de Cambridge, determina el nombre de gens, el procés d'evolució i diferenciació del cromosoma Y, i la seva possible implicació en diferents tipus de malalties. "Hi ha un altíssim nombre de malalties d'herència simple documentades per al cromosoma X", diuen els autors a *Nature*. Dels seus 1.098 gens, aproximadament un 10% està implicat en algun tipus de càncer associat al sexe masculí.

És el segon treball, però, portat a terme per Laura Carrel, de l'Escola de Medici-



Les diferències en l'expressió gènica entre dones poden proporcionar el camí per revelar si la població femenina és molt més heterogènia i diversa que la masculina.

na de l'estat de Pennsilvània a Hershey, i per Hunt Willard, de la Universitat Duke de Durham, el que posa cullerada en tot l'entrellat de funcionament del cromosoma X. En un comunicat difós per l'Escola de Pennsilvània, Laura Carrel ho resumeix: "El cromosoma X no és tan inactiu com ens pensàvem", encara més, "els efectes dels seus gens poden explicar algunes de les diferències entre homes i dones que no són atribuïbles a les hormones sexuals."

El que van fer Laura Carrel i Hunt Willard va ser determinar si hi havia gens que escapaven de la inactivació a la qual teòricament estava sotmès un dels cromosomes X. El fet que alguns gens s'expressin per duplicat pot tenir molta transcendència en el desenvolupament d'un individu, en aquest cas, el de les dones. L'experiment consistia a agafar mostres de cèl·lules de quaranta dones i analitzar l'expressió de diferents gens en el cromosoma X actiu i en l'inactiu. Els resultats van ser sorprenents. Un 75% dels

El cromosoma X pot explicar algunes de les diferències entre homes i dones que no són atribuïbles a les hormones sexuals

gens es mantenia efectivament inactiu, però hi havia també un 15% dels gens que s'expressava en els dos cromosomes. I encara més, un altre 10% s'expressava en diferents nivells segons la persona. L'anàlisi de la localització dels gens mostrava que aquests s'organitzen en segments; els formats més recentment en el

procés evolutiu escapen amb més freqüència de la inactivació. Així, a mesura que l'espècie ha evolucionat, cada cop hi ha hagut més activitat. Un segon experiment ampliant el nombre de gens en l'anàlisi va mostrar resultats molt semblants.

Les interpretacions d'aquests resultats poden ser diverses. D'alguna manera, ens diuen que les diferències entre homes i dones, almenys en el terreny genòmic, són més importants del que sempre s'havia pensat. Un 15% dels gens del cromosoma X s'expressen el doble en els individus de sexe femení que en els de sexe masculí, un percentatge que pot augmentar fins a un 25%, depenent de la dona. Amb l'avertència que l'estudi ha de repetir-se amb altres tipus de cèl·lules, Laura Carrel explica que els resultats "no ens donen evidències que siguin els gens els que expliquin les diferències entre homes i dones, però sí que ens proporcionen candidats". De la mateixa manera, les diferències en l'expressió gènica entre dones poden proporcionar el camí per revelar si la població femenina és molt més heterogènia i diversa que la masculina. A partir d'ara el que haurà de fer-se és determinar quins són aquest gens que s'activen doblement en dones i les proteïnes per les quals codifiquen, intentant entendre les implicacions d'aquest fet sobre el dimorfisme sexual.

Paral·lelament, els dos treballs proporcionen una base per avançar en la investigació de possibles aplicacions clíniques. L'equip internacional que ha intervingut en el treball de seqüenciament ha descobert que el 10% dels gens del cromosoma X pertanyen a una família relacionada amb un tipus de càncer testicular. En el cas del treball de Carrel i Willard, "les implicacions clíniques es mantenen inexplorades; tanmateix, podem concloure que aquestes diferències específiques entre sexes haurien de considerar-se com a factors potencials per explicar com es manifesten certes malalties, la seva evolució i la resposta al tractament depenent del sexe". I afegeix Carrel: "S'haurà de continuar investigant per establir quin és el paper que representa cadascun d'aquest gens".

Eva Tarragona Negre