

# ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS CON PERSPECTIVA DE SEXO A LO LARGO DEL CICLO VITAL: DESARROLLO Y ENVEJECIMIENTO

Ander Matheu<sup>1,2,3</sup>, Jon Landa<sup>1,3</sup>, Daniela Grassi<sup>3,4,5</sup> y María-Ángeles Arévalo<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Oncología Celular, *Biogipuzkoa (Biodonostia) Health Research Institute*, San Sebastián

<sup>2</sup> IKERBASQUE, *Basque Foundation for Science*, Bilbao

<sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES)

<sup>4</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

<sup>5</sup> Centro de Neurociencias Cajal, CSIC, Madrid

<https://doi.org/10.18567/sebbmrev.228.202603.dc4>



La investigación científica ha estado históricamente condicionada por la presencia de diversos sesgos estructurales que han limitado tanto el avance del conocimiento como su aplicabilidad clínica y social. Entre ellos, el sesgo relacionado con el sexo biológico constituye una problemática particularmente persistente, ya que compromete la validez, reproducibilidad y generalización de los hallazgos científicos en múltiples disciplinas. En el campo de la Neurociencia, este sesgo se manifiesta en distintos niveles de análisis, desde estudios moleculares y celulares hasta investigaciones sobre circuitos neuronales y comportamiento, conduciendo a una comprensión incompleta y en muchos casos distorsionada, de los mecanismos biológicos que subyacen a la función cerebral.

En el ámbito de la investigación preclínica, ha existido una preferencia histórica por el uso de animales

macho, sustentada en supuestos erróneos, como la creencia de que la variabilidad hormonal en las hembras introduce un mayor «ruido» experimental. Además, se ha asumido de forma implícita que, en ausencia de diferencias conductuales evidentes entre sexos, las bases neurobiológicas subyacentes a dichos comportamientos son equivalentes. Estas presunciones han contribuido a la infrarrepresentación sistemática de las hembras en estudios experimentales y a la omisión del sexo como una variable biológica relevante. Esta discriminación metodológica no se ha restringido al ámbito preclínico, sino que también se ha extrapolado a estudios en humanos, donde históricamente se ha excluido o infrarrepresentado a las mujeres en ensayos clínicos, limitando la comprensión de las diferencias sexuales en salud y enfermedad.

La falta de consideración del sexo biológico ha sido señalada

como uno de los factores que contribuyen a la crisis de reproducibilidad en la ciencia y al limitado éxito traslacional de numerosos hallazgos preclínicos hacia la práctica clínica. Un ejemplo representativo es el caso de la Thalidomida: fármaco comercializado a finales de los 50, calmante de náuseas efectivo en hombres, pero con devastadores efectos sobre los fetos de mujeres embarazadas. El sesgo de sexo puede comprometer la reproducibilidad cuando el sexo de los sujetos experimentales no se reporta, no se incorpora como variable controlada en el diseño experimental o no se tiene en cuenta durante el análisis estadístico, pese a constituir una fuente significativa de variabilidad biológica.

En este contexto, la neurobiología molecular emerge como un campo particularmente ilustrativo de las consecuencias del sesgo de sexo. Investigaciones recientes han puesto de manifiesto la

existencia de dimorfismos sexuales significativos en múltiples niveles de organización cerebral. Estas diferencias abarcan desde variaciones en la anatomía y el volumen de estructuras cerebrales específicas, hasta divergencias en la señalización molecular, la expresión génica, la regulación epigenética y los mecanismos de plasticidad sináptica. Algunas de las áreas diferencialmente desarrolladas, como el sistema corticolímbico, están directamente implicadas en el desarrollo y la sintomatología de psicopatologías como la depresión o ansiedad. En conjunto, estos hallazgos evidencian que el sexo biológico constituye un determinante fundamental de la organización y la función del sistema nervioso.

Las diferencias sexuales en el cerebro se establecen principalmente durante el desarrollo, y aunque numerosos estudios han aportado evidencia sólida sobre la contribución genética a estas diferencias, un conjunto considerable de investigaciones ha demostrado el papel crítico de las hormonas sexuales en el desarrollo del cerebro. Las primeras evidencias datan de 1959, donde cobayas embarazadas fueron inyectadas con testosterona, y la descendencia hembra presentaba conductas sexuales típicamente asociadas a machos. Sin embargo, la investigación sistemática en el campo del desarrollo ha llevado a identificar el estradiol como un señalizador clave del dimorfismo sexual cerebral.

El estradiol es una hormona esteroidea, tradicionalmente considerada de origen ovárico, que actúa no sólo sobre la membrana plasmática celular activando vías de señalización, sino también directamente sobre factores de transcripción nucleares. Durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario, las acciones del estradiol sobre el cerebro ocurren en un contexto en el que los órganos periféricos productores de

esteroides sexuales, así como de sus precursores, como la testosterona, aún no han alcanzado su madurez funcional. Esto sugiere que, en dichas fases, los precursores esteroideos necesarios para la síntesis de estradiol se originan principalmente en otros tejidos y órganos entre los cuales destaca el propio tejido nervioso, actuando de manera paracrina. En esta etapa, conocida como fase organizadora, el estradiol deja un *imprinting*, una huella biológica en varias áreas cerebrales que llevarán al desarrollo de características biológicas y conductuales propias de los machos (masculinización del cerebro en muchas especies). Posteriormente, la maduración de las gónadas masculinas da lugar a un pico de producción de testosterona testicular, cuyo metabolismo intracerebral genera estradiol, desempeñando un papel clave en la activación de dichos circuitos cerebrales (fase activacional) y por lo tanto de los mecanismos neurobiológicos y de conducta asociados.

En consecuencia, dependiendo del sexo biológico y del momento específico del desarrollo de cada región cerebral, el estradiol implicado en la regulación de los eventos del neurodesarrollo puede tener un origen diverso: esteroidogénesis cerebral autónoma, metabolismo de la testosterona periférica y/o testicular o una combinación de ambos. Tradicionalmente, las acciones del estradiol durante el desarrollo han sido analizadas casi exclusivamente desde la perspectiva de su función organizadora del cerebro masculino, actuando como metabolito de la testosterona en periodos críticos específicos. Sin embargo, esta visión resulta incompleta, ya que la producción de estradiol a partir del colesterol cerebral no se restringe a dichos periodos ni al cerebro masculino, sino que también ocurre de manera sostenida durante el desarrollo del cerebro femenino.

Adicionalmente, investigaciones recientes han ampliado el marco conceptual de la diferenciación sexual cerebral al reconocer el papel autónomo de los genes localizados en los cromosomas sexuales. Estos genes pueden influir directamente en procesos celulares independientes de las hormonas gonadales, contribuyendo a la generación de diferencias sexuales fenotípicas en el cerebro. Tanto los cromosomas sexuales como las hormonas gonadales modulan la expresión de enzimas epigenéticas, lo que puede conducir a modificaciones estables en la estructura de la cromatina y, en consecuencia, a cambios duraderos en los patrones de expresión génica. Estas modificaciones epigenéticas influyen en la organización y conectividad de los circuitos neuronales, lo que se traduce en diferencias sexuales en el comportamiento, en la susceptibilidad a trastornos neurológicos y psiquiátricos, así como en la respuesta a lesiones o daño cerebral. Además, estas modificaciones epigenéticas perduran a lo largo de toda nuestra vida hasta alcanzar el envejecimiento fisiológico cerebral.

Este envejecimiento se acompaña de una serie de cambios morfológicos y funcionales a nivel celular, así como de alteraciones en las vías de señalización intracelular y en los programas de transcripción génica. Los cambios convergen en la aparición de un estado de neuroinflamación crónica de bajo grado, disfunción sináptica y deterioro progresivo de las capacidades cognitivas. En este contexto, la edad constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de la mayoría de los trastornos neurodegenerativos. Sin embargo, la incidencia, la edad de inicio, la presentación clínica, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento muestran un marcado dimorfismo sexual (Figura 1).

## DIFERENCIAS SEXUALES EN LA PATOLOGÍA CEREBRAL



Figura 1

**Diferencias sexuales en la patología cerebral.** Las diferencias sexuales en la patología cerebral humana implican variaciones en la prevalencia de la enfermedad (por ejemplo, mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en mujeres, esquizofrenia y Parkinson en hombres), distintas presentaciones de síntomas (ansiedad en mujeres, déficit de atención en hombres), patrones funcionales/estructurales distintos (los hombres suelen tener un volumen cerebral general mayor, mientras que las mujeres pueden tener porcentajes más altos de materia gris en las regiones frontales) y respuestas variadas al tratamiento.

En general, las enfermedades neurodegenerativas que debutan en etapas tempranas de la vida presentan una mayor prevalencia en hombres, mientras que aquellas que emergen en edades más avanzadas son más frecuentes en mujeres. Un ejemplo paradigmático es la enfermedad de Alzheimer, cuyo principal factor de riesgo es la edad avanzada y cuya incidencia es significativamente mayor en mujeres. En contraste, la enfermedad de Parkinson presenta una mayor prevalencia en hombres. A pesar de estas diferencias epidemiológicas, todas las enfermedades neurodegenerativas comparten un componente común: la neuroinflamación, un proceso complejo que implica la activación sostenida de las células gliales, en particular astrocitos y microglía, y que se manifiesta de manera diferencial según el sexo biológico.

Por un lado, tenemos los astrocitos, células residentes en el cerebro clásicamente asociadas con soporte metabólico y estructural, pero cuya investigación en los últimos años los ha consolidado como reguladores de la plasticidad sináptica. Estos desempeñan un papel central en la integración de señales sistémicas, incluidas las hormonales y las derivadas del eje intestino-cerebro, coordinando respuestas inmunitarias específicas del sexo. Las hormonas sexuales circulantes, como el estrógeno y la testosterona, regulan la liberación de citocinas y quimiocinas astrocíticas, modulando de forma indirecta la activación microglial y el tono inflamatorio local. Los avances recientes en tecnologías de secuenciación de célula única han permitido identificar patrones transcripcionales específicos del sexo dentro de los astrocitos, revelando la

existencia de nodos reguladores diferenciales que podrían explicar respuestas neuroinflamatorias divergentes entre hombres y mujeres. Además, la composición de la microbiota intestinal, modulada en parte por las hormonas sexuales, influye en la producción de metabolitos bioactivos y en la señalización inmunitaria cerebral, añadiendo una capa adicional de complejidad a la regulación neuroinmune dependiente del sexo. En este contexto, se ha propuesto que distintas vías celulares, específicas de cada sexo, contribuyen de manera diferencial al desarrollo y progresión de la enfermedad, lo que sugiere que estrategias terapéuticas personalizadas según el sexo del paciente podrían resultar más eficaces.

Por otro lado, tenemos la microglía, un conjunto de células inmunitarias residentes en el sistema nervioso central, que actúa como

principal defensa. Su disfunción relacionada con la edad incluye alteraciones en la migración celular, la vigilancia del entorno y la capacidad fagocítica, lo que favorece respuestas desadaptativas y la instauración de una neuroinflamación crónica. En este sentido, estudios *in vitro* han comparado la actividad fagocítica de microglía masculina y femenina en modelos de envejecimiento inducido, así como en microglía aislada de ratones adultos jóvenes (5 meses) y de edad avanzada (18 meses). En ambos modelos, la fagocitosis de restos neuronales aumentó con la edad tanto en células masculinas como femeninas, siendo significativamente mayor en la microglía femenina envejecida. No obstante, estas células perdieron la capacidad de adaptar su actividad fagocítica frente a estímulos inflamatorios, lo que sugiere una pérdida de plasticidad funcional.

Estos hallazgos indican que la fagocitosis microglial de los restos neuronales podría representar una característica neuroprotectora, que podría contribuir a la generación de diferencias sexuales en la manifestación de enfermedades neurodegenerativas. Cabe destacar que las alteraciones específicas por sexo en la actividad de fagocitosis de la microglía envejecida están asociadas a modificaciones en la respuesta inflamatoria que también difieren entre células masculinas y femeninas, y ocurren en paralelo con una motilidad celular deteriorada, característica de la microglía en varias enfermedades neurológicas. La combinación de todas estas circunstancias probablemente magnificará las consecuencias de los cambios sexualmente dimórficos de la microglía en el cerebro envejecido. En este sentido, la implementación de un marco integrador a nivel de sistemas, que combine el perfilado longitudinal, la biología de redes y el análisis hormonal, será esencial

para desentrañar cómo interactúan el sexo, la dinámica de las células gliales y los factores ambientales en la modulación de respuestas neuroinflamatorias complejas.

Con estos ejemplos, y muchos más que quedan en la literatura, observamos como el impacto del sesgo metodológico relacionado con el sexo biológico se amplifica cuando consideramos cómo la investigación básica fundamenta el desarrollo de intervenciones terapéuticas. La base de conocimiento generada a partir de estudios sesgados puede conducir a una comprensión incompleta o incorrecta de los mecanismos patológicos y, consecuentemente, de las respuestas terapéuticas. Esta limitación metodológica tiene implicaciones significativas en la traslación del conocimiento básico hacia aplicaciones clínicas y refuerza la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas y farmacológicas diferenciadas, que tengan en cuenta el sexo biológico

como una variable fundamental.

No obstante, en los últimos años se ha producido un esfuerzo concertado para reducir el sesgo sexual en la investigación científica. La creciente concienciación sobre esta problemática, junto con la implementación de políticas editoriales y de financiación más estrictas, está contribuyendo a una representación más equilibrada de ambos sexos en los estudios experimentales. Asimismo, la comunidad científica comienza a reconocer los riesgos asociados a la exclusión sistemática de uno de los sexos, promoviendo el diseño de paradigmas experimentales que integren adecuadamente la variable sexo como un componente esencial del análisis biológico. Un conocimiento mecanicista más profundo permitirá guiar el diseño de intervenciones específicas y estrategias preventivas adaptadas a las necesidades neurobiológicas de hombres y mujeres durante el envejecimiento.

### Para leer más

Auzmendi-Iriarte J, Moreno-Cugnon L, Sáenz-Antoñanzas A, Grassi D, de Pancorbo MM, Arévalo MA, Wood IC, Matheu A. High levels of HDAC expression correlate with microglial aging. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 26 (2022) 911-922. doi: 10.1080/14728222.2022.2158081

Khan YT, Tsompanidis A, Radecki MA, *et al.* Sex Differences in Human Brain Structure at Birth. *Biology of Sex Differences* 15 (2024) 81. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00657-5>

Liu S, Seidlitz J, Blumenthal JD, Clasen LS, Raznahan A. Integrative structural, functional, and transcriptomic analyses of sex-biased brain organization in humans. *Proceedings of National Academic Science USA (PNAS)* 117 (2020) 18788-18798. doi: 10.1073/pnas.1919091117

Yanguas-Casás N, Crespo-Castrillo A, Arévalo M-A, García-Segura LM. Aging and sex: Impact on microglia phagocytosis. *Aging Cell* 19 (2020) e13182 <https://doi.org/10.1111/accel.13182>

Zhang R, Rolls ET, Cheng W, Feng J. Different cortical connectivities in human females and males relate to differences in strength and body composition, reward and emotional systems, and memory. *Brain Structural and Function* 229 (2024) 47-61. doi: 10.1007/s00429-023-02720-0